

Placebo in der Medizin

Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats

Mehr als nur ein Placebo-Effekt

Kaum ein medizinischer Terminus wird so häufig verwendet wie „Placebo“. Fast jeder glaubt zu wissen, was man darunter versteht, ohne aber meist wirklich erklären zu können, was genau damit gemeint ist und vor allem – wie Placebo funktioniert.

Verschaffen Sie sich einen Überblick, z.B. über neueste Studien, ethische Problematik und rechtliche Rahmenbedingungen. Nutzen Sie die tiefgehenden Kenntnisse der Placeboforschung, um erwünschte Arzneimittelwirkungen zu maximieren, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu verringern und Kosten im Gesundheitswesen zu sparen.

- ▲ Entwicklung und aktueller Stand
- ▲ Placebo in Forschung, Klinik und Praxis
- ▲ Interdisziplinär zusammengesetzte Expertengruppe



**Deutscher
Ärzte-Verlag**

www.aerzteverlag.de

ISBN 978-3-7691-3491-9



Placebo in der Medizin

Placebo in der Medizin

Herausgegeben von der Bundesärztekammer
auf Empfehlung ihres
Wissenschaftlichen Beirats



**Deutscher
Ärzte-Verlag**

Doch als er mich fragte, ob ich das Mittel wider das Kopfweh wisse, antwortete ich nicht ohne Mühe, ich wisse es. Worin besteht es nun? fuhr Charmides fort. Und ich erwiderte, daß es ein Blatt sei, zu dem Mittel aber noch ein Spruch gehöre, und daß, wenn jemand diesen spreche, beim Gebrauch von jenem das Mittel durchaus gesund mache; ohne den Spruch aber sei das Blatt nichts nütze.“

Platon, Charmides 155C/156A, übersetzt von L. Georgii

DULCAMARA

*[...] e l'effetto sorprendente
non ne tardi a conseguir.*

DULCAMARA

*Und die Wirkung wird sich zeigen,
Freund, ich stehe dir dafür.*

NEMORINO

Sul momento?

NEMORINO

Wirkt es schnelle?

DULCAMARA

*A dire il vero,
necessario è un giorno intero.
(Tanto tempo è sufficiente
per cavarmela e fuggir.)*

DULCAMARA

*Nicht auf der Stelle!
Erst in vierundzwanzig Stunden.
(Zeit hab' ich indes gefunden,
Weit bin ich alsdann von hier!)*

NEMORINO

E il sapore? ...

NEMORINO

Doch wie schmeckt es?

DULCAMARA

*Egli è eccellente ...
(È bordò, non elisir.)*

DULCAMARA

*Ganz vortrefflich!
(s ist Bordeaux, kein Elixir!)*

Gaetano Donizetti (1797–1848), L'elisir d'amore (dt. Der Liebestrank)

Vorwort

Kaum ein medizinischer Terminus wird so häufig, auch im übertragenen Sinne, verwendet wie „Placebo“. Suchmaschinen im Internet kommen, je nach Schreibweise, auf mehr als 6 Millionen Treffer. Fast jeder glaubt zu wissen, was man darunter versteht, ohne aber meist wirklich erklären zu können, was genau damit gemeint ist und – vor allem – wie Placebo funktioniert. Zudem denken die meisten Ärztinnen und Ärzte¹ bei diesem Begriff gleich an Klinische Studien, nicht aber an ihre eigene therapeutische Tätigkeit (Stichwort „Droge Arzt“). In der breiten Öffentlichkeit wird der Begriff „Placebo“ häufig in gesundheitspolitischen Diskussionen verwandt, indem z. B. Heilverfahren mit nicht zweifelsfreiem Wirksamkeitsnachweis als „Placebo-Medizin“ oder als „Pseudo-Placebo“ gekennzeichnet werden. Und in übertragener Bedeutung findet man den Ausdruck „Placebo“ fast in allen anderen Lebens- und Politikbereichen.

Vieles wird (auch in Klinischen Studien) dem Placebo-Effekt zugeschrieben, was im strengen wissenschaftlichen Wortgebrauch gar nicht darunter fällt (z. B. statistische Effekte, natürlicher Krankheitsverlauf). Lange Zeit hatte es den Anschein, dass die experimentelle Placebo-Forschung, die in den letzten zwanzig Jahren zum Teil bahnbrechende Erkenntnisse über Wirkungsmechanismen und andere Faktoren, die den Placebo-Effekt konstituieren, an den Tag gebracht hat, kaum zur Kenntnis genommen würde. Und schon gar nicht wurden aus diesen Forschungsergebnissen Konsequenzen für die eigene therapeutische Praxis gezogen. Doch hier scheint sich inzwischen ein Bewusstseinswandel abzuzeichnen, nachdem nicht nur Fachzeitschriften, sondern auch populäre Medien (so z. B. das Nachrichtenmagazin *Der Spiegel* mit einer Titelstory) die neuere Placeboforschung bekannter gemacht haben. In der ärztlichen Aus- und Weiterbildung wird dieses Phänomen allerdings noch immer zu wenig berücksichtigt, wenn man von einigen Ausnahmen absieht. So war in Baden-Württemberg ein zweistündiger Kurs über Placebo bislang fester Bestandteil der ärztlichen Weiterbildung für den Facharzt für Allgemeinmedizin.

Neuere Studien belegen, dass Placebo nicht nur in der klinischen Forschung als Kontrollgruppe eine zentrale Rolle spielt, sondern dass Placebo (in unterschiedlichster Form) auch in der therapeutischen Praxis eingesetzt wird. Eine Umfrage an der Medizinischen Hochschule Hannover aus dem Jahre 2008 zeigt, dass nicht wenige Therapeuten – in diesem Fall Ärzte aus unterschiedlichen Abteilungen einer Klinik der Maximalversorgung – zumindest gelegentlich, teilweise auch häufig Placebos einsetzen. Schmerzen wurden am häufigsten als Grund für eine Placebogabe angegeben, danach folgen: Schlaflosigkeit, depressive Verstimmung, Verdauungsstörungen. Eine neuere Schweizer Studie kommt zu dem Ergebnis, dass nur 28 % der befragten Schweizer Hausärzte niemals Placebo einsetzen. Diejenigen, die Placebo in ihrer Praxis anwenden, greifen größtenteils auf Pseudo-Placebos (57 %) zurück, eine Minderheit

¹ Mit den in dieser Stellungnahme verwendeten Personen- und Tätigkeitsbezeichnungen sind, auch wenn sie aus Gründen der besseren Lesbarkeit oft nur in einer Form auftreten, beide Geschlechter gemeint.

(17 %) verabreicht reine Placebos. Erstaunlich ist weiterhin, dass das therapeutische Verhalten von den meisten Schweizer Ärzten, die angaben, Placebo zu verwenden, in ethischer Hinsicht weitgehend als unproblematisch angesehen wurde, solange es sich in ihren Augen um ein partnerschaftliches Verhältnis zwischen Arzt und Patient handelt. Der Anteil derjenigen, die hier eine ethische oder rechtliche Grauzone sehen, schwankt immerhin zwischen 11 % und 38 %.

Es besteht also in der therapeutischen Praxis nicht nur eine Unsicherheit, sondern auch eine Unkenntnis darüber, inwieweit eine Placebogabe in ethischer und rechtlicher Hinsicht erlaubt, vielleicht sogar geboten ist. Dass der Placeboeffekt aber nicht nur an eine Placebogabe oder einen Scheineingriff gebunden ist, sondern auch Bestandteil jeder medizinischen Behandlung ist, wird in solchen Umfragen erst gar nicht abgefragt.

Um Ärztinnen und Ärzte, ganz gleich, ob sie in klinischen Studien involviert sind oder in Kliniken und Praxen tagtäglich Patienten behandeln, auf die Erkenntnisse der sich dynamisch entwickelnden Placeboforschung aufmerksam zu machen und anzuregen, diese für eine Optimierung der Therapien, die man in der eigenen Praxis anwendet, zu nutzen, hat der Vorstand der Bundesärztekammer den Wissenschaftlichen Beirat im Juli 2007 damit beauftragt, einen Arbeitskreis „Placebo“ einzurichten. Nach knapp zweijähriger Arbeit einer interdisziplinär zusammengesetzten Expertengruppe liegt nun eine umfassende Stellungnahme vor, die beide Bereiche des Einsatzes von Placebo, Klinische Studien und alltägliche therapeutische Praxis, gleichermaßen berücksichtigt. Dabei wird nicht zuletzt auf die ethische Problematik, aber auch auf die weniger bekannten rechtlichen Rahmenbedingungen detailliert eingegangen. Das gilt insbesondere in Hinblick auf eine Sondergruppe, die Nicht-Einwilligungsfähigen, zu denen in der Literatur über Placebo bislang wenig zu finden war. Ausführlich werden weiterhin die unterschiedlichsten Formen von Placebos dargestellt und Hinweise zu deren Handhabung gegeben. Der Beschreibung der Wirkungsmechanismen, soweit sie von der experimentellen Placeboforschung mit Hilfe modernster Technik (z. B. fMRT) und innovativer Studiendesigns aufgeklärt werden konnten, wird in dieser Stellungnahme ebenfalls breiter Raum gewährt. Für die ärztliche Praxis von Bedeutung sind neben dem Kapitel über die Implikationen, die das Placebophänomen für die evidenzbasierte Medizin hat, insbesondere die Ausführungen zur Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion und des sogenannten „therapeutischen Settings“ für den Placeboeffekt.

Diese Stellungnahme des AK Placebo soll dazu beitragen, das Bewusstsein in der Ärzteschaft dafür zu schärfen, dass der Placeboeffekt bei jeder Behandlung, auch bei einer Standardtherapie auftritt. Deshalb empfiehlt die Arbeitsgruppe, Ärztinnen und Ärzten bereits in der Ausbildung sowie in der Fort- und Weiterbildung tiefergehende Kenntnisse der Placeboforschung zu vermitteln, um erwünschte Arzneimittelwirkungen zu maximieren, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu verringern und Kosten im Gesundheitswesen zu sparen.

Prof. Dr. phil. Robert Jütte

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg-Dietrich Hoppe

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter C. Scriba

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begrifflichkeiten, Abgrenzungen	1
1.1	Definition – 3	
1.2	Placeboeffekt und Placeboreaktion – 4	
1.2.1	Der natürliche Krankheitsverlauf – 6	
1.2.2	Statistische Effekte – 6	
1.2.3	Zeit- oder Gewöhnungseffekte – 6	
1.3	Methodische Fehler – 6	
1.4	Reine und unreine Placebos (bzw. aktive Placebos, Pseudo-Placebos) – 7	
1.5	Nocebo – 9	
1.6	Exkurs zur Komplementärmedizin – 10	
1.7	Zusammenfassung – 12	
2	Die Geschichte des Placebos	19
2.1	Etymologie – 21	
2.2	Frühe Beispiele für Placebogaben – 23	
2.3	Placebo in der klinischen Forschung – 24	
3	Unterschiedliche Formen von Placebos	33
3.1	Pharmazeutische Darreichungsformen von Placebos – 35	
3.2	Effekte der unterschiedlichen Darreichungsformen von Placebo-Medikamenten – 36	
3.3	Praktische Hinweise – 37	
3.4	Placebo-Operationen in der klinischen Forschung – 37	
3.5	Placebos in der Akupunktur – 39	
3.6	Placebos im Rahmen der Erforschung nicht-medikamentöser Interventionen – 40	
3.7	Formen des Placebos in der Psychiatrie und Psychotherapie – 41	
3.8	Zusammenfassung – 42	
4	Mechanismen des Placeboeffekts	47
4.1	Erklärungsansätze – 49	
4.1.1	Der assoziative Ansatz – 50	
4.1.2	Der mentalistische Ansatz – 52	
4.2	Klinische Forschung – 54	
4.3	Neurobiologische Mechanismen des Placeboeffekts – 56	
4.4	Placeboresponder – 59	
4.5	Zusammenfassung – 60	

5	Bedeutung des Placebos für die Evidenz-basierte Medizin	68
5.1	Exkurs: Design und Methodik klinischer Studien – 70	
5.2	Kontrollgruppen in klinischen Studien – 72	
5.3	Größe des Placeboeffekts in klinischen Studien – 75	
5.4	Zusammenfassung und Implikationen – 78	
6	Ethische Aspekte des Placebos	81
6.1	Die ethische Problematik von Placebos in klinischen Versuchsreihen – 83	
6.2	Exkurs: Placebokontrollierte Studien in Ländern der „Dritten Welt“ – 92	
6.3	Die ethische Problematik von Placebo-Anwendung in der therapeutischen Praxis – 93	
6.4	Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises zur Verwendung von Placebo in der klinischen Forschung und in der therapeutischen Praxis – 97	
6.4.1	Klinische Forschung – 97	
6.4.2	Therapeutische Praxis – 98	
7	Rechtliche Problematik der Placeboanwendung	105
7.1	Einführung – 107	
7.2	(Straf-)rechtliche Zulässigkeit und Grenzen der Anwendung von Placebo in der Einzeltherapie – 107	
7.2.1	Überblick – 107	
7.2.2	Placebothherapie als strafbare Körperverletzung – 109	
7.2.3	Strafbarkeit des Placeboeinsatzes – 111	
7.2.4	Konsequenzen – 121	
7.2.5	Der Placeboeinsatz als solcher – 122	
7.2.6	Nebenwirkungen aufgrund der Placebogabe – 123	
7.3	Placeboanwendung in der medizinischen Forschung, insbesondere der Arzneimittelforschung – 124	
7.3.1	Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung gemäß §§ 40 ff. AMG, Einführung – 124	
7.3.2	Die Zulässigkeit der Placebogabe im Rahmen der Kontrollgruppe – 125	
7.4	Einsatz von Placebo in sonstigen Forschungsfeldern – 131	
7.5	Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises für den Einsatz von Placebo in der therapeutischen Praxis und der klinischen Forschung – 132	
7.5.1	Therapeutische Praxis – 132	
7.5.2	Klinische Forschung – 133	
8	Placebo-Anwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen	139
8.1	Was sind Nicht-Einwilligungsfähige? – 141	
8.2	Placebo-Anwendung bei Minderjährigen – 142	
8.2.1	Ausgangslage und rechtliche Rahmenbestimmungen – 142	
8.2.2	Entwicklungsspezifische Besonderheiten – 144	
8.2.3	Aufklärung und Einwilligung – 146	
8.2.4	Placebo-Anwendung in Klinischen Studien und in der alltäglichen Praxis – 148	
8.3	Placebo-Anwendung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen – 150	
8.4	Zusammenfassung und Empfehlungen – 152	

9	Die Bedeutung der Rolle des Arztes und des therapeutischen Settings für den Placeboeffekt	155
9.1	Vorbemerkung –	157
9.2	Die Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion für den Placeboeffekt –	158
9.2.1	Vertrauen –	159
9.2.2	Empathie –	159
9.2.3	Fachkompetenz –	160
9.3	Rollenverständnis von Arzt und Patient –	161
9.4	Das therapeutische Setting –	164
9.5	Ökonomische Faktoren –	164
9.6	Der Zeitfaktor –	165
9.7	Bedeutung des Geschlechts des Arztes für die Arzt-Patient-Interaktion –	166
9.8	Soziokulturelle Aspekte der Arzt-Patient-Interaktion –	167
9.9	Verbale und non-verbale Kommunikation –	168
9.10	Kommunikative Kompetenzen in der Aus- und Weiterbildung –	169
9.11	Zusammenfassung –	171
10	Zusammenfassung und Perspektiven	177
10.1	Begrifflichkeiten –	179
10.2	Wirkungsmechanismen –	179
10.3	Formen des Placebos –	181
10.4	Evidenz-basierte Medizin –	181
10.5	Ethische Problematik – Empfehlungen –	181
10.5.1	Klinische Studien –	181
10.5.2	Therapeutische Praxis –	182
10.6	Rechtliche Problematik – Empfehlungen –	183
10.6.1	Therapeutische Praxis –	183
10.6.2	Klinische Forschung –	184
10.7	Nicht-Einwilligungsfähige –	185
10.8	Rolle des Arztes –	185
10.9	Fazit –	186
11	Glossar	187
12	Anhang	191
12.1	Mitglieder des Arbeitskreises –	191

1 Definitionen, Begrifflichkeiten, Abgrenzungen

1.1	Definition	3
1.2	Placeboeffekt und Placeboreaktion	4
1.2.1	Der natürliche Krankheitsverlauf – 6	
1.2.2	Statistische Effekte – 6	
1.2.3	Zeit- oder Gewöhnungseffekte – 6	
1.3	Methodische Fehler	6
1.4	Reine und unreine Placebos (bzw. aktive Placebos, Pseudo-Placebos)	7
1.5	Nocebo	9
1.6	Exkurs zur Komplementärmedizin	10
1.7	Zusammenfassung	12

1 Definitionen, Begrifflichkeiten, Abgrenzungen

Placebos spielen in zwei medizinischen Bereichen eine Rolle, in der klinischen Forschung und in der täglichen Patientenversorgung. In der klinischen Forschung wird meist anhand randomisierter, placebokontrollierter Doppelblindstudien die pharmazeutische Wirksamkeit von Medikamenten untersucht. In diesem Fall erhält dabei ein Teil der Probanden das zu testende Mittel (Verum), während eine Kontrollgruppe ein Scheinmedikament (Placebo) erhält. Weiterhin gibt es die Add-on-Variante, bei der Placebo einer wirksamen Therapie hinzugefügt wird, also sowohl die Interventionsgruppe mit dem Prüfmedikament als auch die Kontrollgruppe mit dem Placebo die gleiche Standardtherapie erhalten. Im Bereich der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung kommt die Verabreichung eines Placebo (in welcher Gestalt auch immer) ebenfalls vor, wie Studien zeigen [Fässler et al., 2010]. Insofern geht das Thema Placebo jeden an, ob er/sie nun forscht oder therapeutisch tätig ist. Es werden in diesem Kapitel die folgenden Aspekte behandelt:

- ▲ Definition
- ▲ Placeboeffekt und Placeboreaktion
- ▲ methodische Fehler
- ▲ Reine und unreine Placebos (Pseudo-Placebos)
- ▲ Nocebo
- ▲ Exkurs zur Komplementärmedizin

1.1 Definition

Placebo im engeren Sinne ist eine inerte Substanz, die nach dem heutigen Stand der Wissenschaft keine pharmakologische Wirkung aufweist [Shapiro, 1997, 33–6]. Als Placebo können beispielsweise Tabletten aus Zucker oder Stärke oder eine physiologische Kochsalzlösung fungieren. Im Roche Lexikon Medizin wird Placebo folgendermaßen definiert: „Wirkstofffreies, äußerlich nicht vom Original unterscheidbares ‚Leer-‘ oder ‚Scheinmedikament‘ (‚Falsum-Präparat‘) für Placebo-Therapie [...]“ [Roche Lexikon, 5. Aufl.] Neben der pharmakologischen Intervention können z. B. in der Chirurgie, manuellen Medizin, Akupunktur und Psychotherapie Scheinmaßnahmen (engl. „sham intervention“) durchgeführt werden (vgl. Kapitel „Formen von Placebos“).

Placebos werden allerdings nicht nur zu Behandlungs-, sondern auch zu Diagnostikzwecken eingesetzt, z. B. bei Provokationstests in der Allergologie [Niggemann, et al., 2006], wovon in diesem Kontext aber nicht näher einzugehen ist.

Das Konzept von Placebo und dem Placeboeffekt ist bisher nicht einheitlich, was sich auch darin zeigt, dass es keine allgemeingültige Definition gibt [Shapiro, 1997, 38–42]. Autoren wie Kienle [Kienle, 1995] fassen Placebo begrifflich eher eng und sehen die Gabe eines Placebos als Voraussetzung für den Placeboeffekt an. Nach Kienle müssen, um einen Placeboeffekt

fekt als solchen anzuerkennen, folgende Bedingungen erfüllt werden: 1) es muss überhaupt ein Placebo gegeben werden; 2) das Phänomen muss ein Effekt, eine Wirkung der Placebogabe sein; es darf nicht sein, dass das Phänomen auch ohne Placebogabe zustande gekommen wäre; 3) das Phänomen muss für die Besserung der Erkrankung oder Symptomatik relevant sein, d. h. es muss ein therapeutisches Phänomen sein.

Die am häufigsten zitierte Definition zu Placebo stammt von Shapiro aus dem Jahr 1964 und beschränkt sich nicht nur auf die Placebogabe. Placebo wird als jegliche therapeutische Prozedur (oder Komponente einer Prozedur) definiert, welche durchgeführt wurde, um einen Effekt zu erreichen, oder welche unbekannterweise einen Effekt hat, der für die behandelte Erkrankung objektiv ohne spezifische Aktivität auf die Symptome, die Erkrankung oder das Syndrom des Patienten ist [Shapiro, 1964]. Die Originaldefinition einer neueren Fassung lautet in deutscher Übersetzung: „Ein Placebo ist jede Therapie (oder ein Teil davon), die absichtlich oder wissentlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen, therapeutischen Effekts oder in der Annahme eines spezifischen therapeutischen Effekts für den Patienten, für ein Symptom oder für eine Krankheit genutzt wird, aber für die Behandlungsindikation keine spezifische Wirkung hat. [...] Der Placeboeffekt ist der nichtspezifische psychologische oder psychophysiologische therapeutische Effekt, den ein Placebo hervorruft.“ [Shapiro, 1997, 41] Der Placeboeffekt beruht demzufolge nicht auf Pharmakodynamik, sondern ist eher psychologischer oder psychophysiologischer Natur.

Das Problem der Definition nach Shapiro ist die Annahme, dass Placebos inert sind, das heißt, keinerlei spezifische Effekte haben. Da die Gabe solcher Substanzen aber offenbar spezifische Placeboeffekte auslösen kann, wird diese Definition als widersprüchlich bezeichnet [Brody, 2002, 28 f.; Moerman, 2002, 141]. Und noch in anderer Hinsicht ist diese Definition problematisch, wie Walach und Sadaghiani gezeigt haben. Zum einen ist es die Therapiegebundenheit des Definitionsansatzes, denn was als „spezifisch wirksam“ angesehen wird, ergibt sich aus dem Konzept, das sich hinter der jeweiligen Therapie verbirgt. Zum anderen ist diese Definition Ausdruck eines mechanistischen Weltbildes, in dem spezifisch von unspezifisch kausal getrennt wird [Walach/Sadaghiani, 2002].

Die Arbeitsgruppe des Wissenschaftlichen Beirats hat sich entschieden, im Rahmen der vorliegenden Darstellung für beide Einsatzbereiche, für die klinische Forschung und die tägliche Patientenbetreuung, einen weitgefassten Placebobegriff zu verwenden. Dieser bezieht sich nicht nur auf die Gabe eines Scheinmedikaments bzw. den Einsatz einer Scheinprozedur. Auch bei einer Behandlung mit Verum ist ein Placeboeffekt vorhanden, der durch das jeweilige Behandlungsumfeld, die Erwartungen des Patienten und des Arztes sowie die unterschiedlich gelungene Arzt-Patienten-Interaktion moduliert wird (vgl. Kap. „Rolle des Arztes“).

1.2 Placeboeffekt und Placeboreaktion

Prinzipiell setzt sich der Placeboeffekt aus Effekten verschiedener Ursache zusammen, die von Shapiro, aber auch von anderen Autoren als „unspezifische Effekte“ bezeichnet werden [Grünbaum, 1985]. Der Wirkmechanismus von Placebo ist nicht umfassend geklärt (vgl. Kap. „Mechanismen“). Ziel weiterer Forschung sollte es hier sein, die bisher noch unbekanntten Aspekte zu untersuchen, um sie in benennbare „spezifische“ Placebo-Interventionen zu über-

führen. Aber auch die Einteilung in spezifische und unspezifische Effekte wird kritisiert [Grünbaum, 1981; Grünbaum, 1985], da eine Placebogabe in einem spezifischen Kontext eine spezifische Wirkung auf die behandelte Krankheit haben könnte, z. B. indem eine besonders farbene Placebotablette das Einschlafen des Patienten erleichtert.

Von Benedetti wird für Placeboeffekt auch der Begriff psychosozialer Kontexteffekt, das heißt, ein therapeutischer Effekt, der beim Patienten im Kontext der Intervention entsteht, verwendet [Benedetti, 2005]. Dieser Begriff ist umfassender und legt den Schwerpunkt nicht auf die Gabe eines Placebos, sondern auf den Kontext einer Intervention. In diesem Zusammenhang ist auch die Bezeichnung „meaning response“ zu erwähnen, die von Daniel Moerman eingeführt wurde [Moerman, 2002]. Dieser Ansatz berücksichtigt, dass derselbe Kontext je nach Patient eine unterschiedliche Bedeutung haben und somit einen unterschiedlichen Effekt hervorrufen kann. Aus Sicht Moermans ist daher die Verwendung des Begriffs „Placeboeffekt“ nur dann berechtigt, wenn dem Effekt die Gabe eines Placebos vorausgegangen ist.

Im Folgenden wird unter Placeboeffekt derjenige Varianzanteil verstanden, der ausschließlich auf die Placebogabe oder Placeboprozedur zurückzuführen ist. Er ist notwendigerweise kleiner als die Placeboreaktion, die sich aus der Subtraktion aller potentiellen vermengten Effekte vom Gesamteffekt (Bruttoeffekt) errechnet (vgl. Abb. 1). Da aber die Placeboreaktion nie hinreichend bestimmt werden kann, weil die Gesamtheit der vermengten Effekte unbekannt ist, kann der Placeboeffekt (Nettoeffekt) nur durch den Vergleich mit einer Gruppe, die keinerlei Intervention erhält (engl. „zero control oder natural control“), annäherungsweise bestimmt werden. Üblicherweise wird in placebokontrollierten Studien nicht zwischen Placeboraktion und Placeboeffekt unterschieden, was zu einer Überschätzung der tatsächlichen Placeboeffekte führt [Schneider, 2008]. Dieses Dilemma umgehen auch neue theoretische Ansätze nicht. So geht das von Benedetti eingeführte „Open/Hidden-Paradigma“ [Benedetti, 2006; Colloca, 2005] gewissermaßen den umgekehrten Weg, indem es erlaubt, den „wahren“, nicht von psychosozialen Kontextfaktoren überlagerten pharmakologischen Effekt zu bestimmen. Hierbei wird ein Pharmakon in Unkenntnis des Probanden verabreicht. Neben Einschränkungen hinsichtlich der Praktikabilität und externen Validität dieser Methode kann bei genauer Betrachtung letztlich wiederum nur die Placeboreaktion bestimmt werden, die sich als Differenz von offener und versteckter Intervention zeigt.

Einige Autoren verwenden die Begriffe Placeboreaktion und Placeboeffekt entgegengesetzt der hier vorgestellten Unterscheidung (vgl. z. B. Benedetti, 2009). In Übereinstimmung

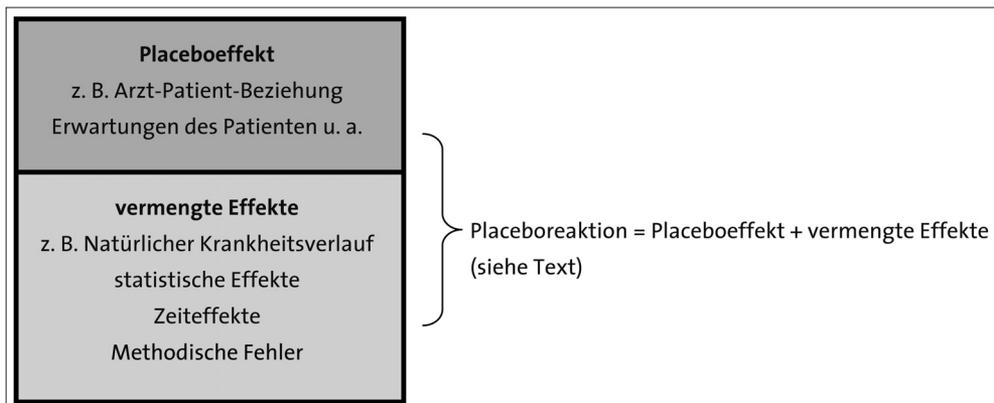


Abb. 1: Beziehung zwischen Placeboeffekt und Placeboreaktion

mit Kirsch [1985; Kirsch/Sapirstein, 1999] und in Anlehnung an die in der Pharmakologie analog gebräuchlichen Unterscheidung [Fisher et al., 1965] definieren wir aber den Placeboeffekt als jenen Anteil, der ausschließlich auf die Verabreichung des Placebos zurückzuführen ist und Placeboreaktion als jene Veränderung, die auch ohne Verabreichung eines Placebos beobachtet werden können.

Es ist aus definitorischen und methodischen Gründen ratsam, die beiden Begriffe Placeboeffekt und Placeboreaktion voneinander zu unterscheiden [Kirsch, 1999; Stewart-Williams, 2004]. Die Placeboreaktion spiegelt die gemessene Veränderung nach Gabe von Placebo wider. Sie umfasst ein breites Spektrum von Effekten, die nicht alle interventionsspezifisch sind und daher als vermengte Effekte gesehen werden müssen.

Hierzu gehören etwa:

1.2.1 Der natürliche Krankheitsverlauf

In vielen klinischen Studien zu akuten oder chronischen Erkrankungen werden Patienten aufgenommen, deren Symptomatik zum Zeitpunkt der Rekrutierung das Maximum erreicht hat (z. B. aufgrund der geforderten Einschlusskriterien). Ein natürlich zu erwartender Rückgang der Symptomatik im Laufe längerfristig angelegter Studien darf daher nicht auf die Intervention zurückgeführt werden, sondern ist dem Krankheitsverlauf geschuldet.

1.2.2 Statistische Effekte

Die Regression zum Mittelwert (*Regression to the mean*) ist ein in der Statistik und Biometrie häufig anzutreffendes Phänomen. Es bezeichnet den Umstand, dass Erstmessungen eine Tendenz haben, die sich bei Zweitmessungen dem Mittelwert eines Kollektivs annähern. Extreme Abweichungen bei Erstmessungen regredieren somit in nachfolgenden Messungen und fallen geringer aus. Der Rücklauf bei Messwerten (z. B. die Häufigkeit bestimmter Krankheitssymptome) unter Studienbedingungen ist daher nicht Ausdruck einer bestimmten Intervention, sondern eines statistischen Artefakts.

1.2.3 Zeit- oder Gewöhnungseffekte

Studiendesigns, die Messungen über einen längeren Zeitraum beinhalten, werden oft durch Zeiteffekte beeinflusst. Diese entstehen z. B. durch Vertrautheit der Patienten/Probanden mit der klinischen Situation (etwa Abnahme der „Weißkittel-Hypertonie“) oder durch Zunahme der Routine des Versuchsleiters mit dem Studienprotokoll. Dies hat zur Folge, dass die Messwerte zu Studienbeginn größer ausfallen oder stärker von Störeinflüssen überlagert sind.

1.3 Methodische Fehler

Das Spektrum methodischer Fehler ist nahezu unendlich, angefangen vom falschen Design. Prinzipiell beinhaltet jede Form der Messung auch Messfehler, die sich begünstigend oder ver-

schlechternd auf das Messergebnis auswirken können. Insofern es sich um systematische Messfehler handelt (z. B. ein ungenaues Ergebnis durch ein schlecht geeichtes Instrument), ist jedes Messergebnis mit dem gleichen Fehleranteil behaftet. Messfehler qualitativer Art entstehen durch methodische Besonderheiten. So führen z. B. Stichprobenverzerrungen (Art und Auswahl von Patienten) zu Über- oder Unterschätzungen der Messparameter. Parallelinterventionen stellen ebenfalls eine große Messfehlerquelle dar. Sie generieren Messvarianzen, die fälschlicherweise der Intervention zugeschrieben werden (z. B. gleichzeitige Behandlung mit anderen Medikamenten und dadurch ausgelöste Interaktionseffekte) [Ernst, 2003].

1.4 Reine und unreine Placebos (bzw. aktive Placebos, Pseudo-Placebos)

In der Literatur werden oft zwei Arten von Placebo unterschieden: echte oder reine Placebos und unreine bzw. aktive oder Pseudo-Placebos. Als echte oder reine Placebos werden Scheinmedikamente bezeichnet, die nur eine pharmakologisch unwirksame Substanz und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten [Wolf, 1959b]. In diese Kategorie gehören außerdem spezielle Placebo-Akupunkturnadeln, die nicht durch die Haut stechen, sondern in den Nadelhalter einfahren. Der Nadelhalter bleibt dann auf der Haut kleben [Streitberger, 1998].

Die Diskussion über Placebo nur auf inerte Stoffe, also reine Placebos, zu limitieren, macht wenig Sinn, da andere Placebo-Varianten auf diese Weise unberücksichtigt bleiben [Shapiro, 1997, 36]. Unreine Placebos bzw. Pseudo-Placebos kommen sowohl in der Forschung als auch in der therapeutischen Alltagspraxis zur Anwendung vor [Peters, 2001, 21]. Es handelt sich um pharmakodynamisch aktive Substanzen, die allerdings bei der Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit entfalten, entweder weil die Dosis zu niedrig ist oder die behandelte Erkrankung nach herrschender Lehrmeinung nicht darauf anspricht [Pisani, 1980; Jones, 1980; Paul Martini-Stiftung, 1984; Berthold, 2002].

In klinischen Studien spricht man auch häufig von „aktiven Placebos“, wenngleich diese per definitionem keine wirkspezifischen Eigenschaften haben. Sie enthalten aber pharmakologische Agenten, die typische Nebenwirkungen eines Medikaments simulieren (vgl. Kapitel „Formen von Placebos“) [Buncher, 2005, 224]. Bei placebokontrollierten Studien mit Nikotin-pflastern gibt man z. B. eine pharmakologisch nicht ausreichende, aber olfaktorisch aktive Dosis Nikotin hinzu, um die Entblindung des Patienten zu verhindern. Aktive Placebos kommen insbesondere in Studien zum Einsatz,

1. in denen bei Versuchsleitung und Probanden der Eindruck verstärkt werden soll, dass es sich bei der Substanzgabe um ein Verum handelt.
2. wenn verhindert werden soll, dass allein durch Kenntnis der Nebenwirkungen die Untersuchungsbedingung erraten werden könnte.

Der Einsatz von aktiven Placebos empfiehlt sich vor allem dann, wenn erfahrene Versuchsleiter oder Probanden die Verblindung des Studiendesigns gefährden [Turner, 2002].

Im weiteren Verlauf des Kapitels wird der Einfachheit halber für unreine Placebos nur der Begriff Pseudo-Placebo [Schonauer, 1994] verwendet.

Nach Shapiro [Shapiro, 1999] werden jedoch auch *Therapien, die irrtümlich als wirksam eingeschätzt werden*, als Placebo bezeichnet. Hier wäre also der Begriff Pseudo-Placebo ebenfalls zutreffend. Im Rahmen der Forschung spielt diese Placebo-Variante keine Rolle, während sie

in der täglichen Praxis von großer Relevanz ist, da reine Placebos nur im Ausnahmefall eingesetzt werden können.

Die Anwendung von Antibiotika zur Behandlung von ausschließlich viralen Infekten der oberen Luftwege ist etwa ein Beispiel für eine häufig vorkommende Anwendung von Pseudo-Placebos in der täglichen Routineversorgung [Koch, 1999; Fischer, 2003; Butler, 2009]. Ein weiteres Beispiel ist die Einnahme von Selen, Vitamin E und C zur Primärprävention des Prostatakarzinoms [Gaziano, 2009; Lippman, 2009]. Zwei aktuelle Studien mit sehr großen Fallzahlen zeigten keine Überlegenheit der Anwendung dieser Substanzen gegenüber Placebo, so dass von einer bisher irrtümlich angenommenen Wirksamkeit gesprochen werden kann.

Eine irrige Anwendung liegt nur dann vor, wenn die spezifische Wirksamkeit nicht untersucht ist oder negative Evidenz vorliegt und der Behandler die Evidenzlage nicht kennt oder anerkennt. Anders als bei bewusster Anwendung unterdosierter oder nicht indizierter Medikamente ist der behandelnde Arzt der Meinung, eine spezifisch wirksame Therapie anzuwenden.

Dabei sind zwei prinzipielle Behandlungsumstände möglich. In dem einen Fall ist die Therapie schon länger verfügbar, aber nicht ausreichend untersucht. Hier handelt der Arzt im Glauben an eine mögliche Wirksamkeit. Im zweiten Fall liegen zwar Forschungsergebnisse vor, die belegen, dass keine spezifische Wirksamkeit vorliegt, jedoch widersprechen diese der Erfahrung des Arztes in der täglichen Praxis. Als Beispiel sei hier die periphere arterielle Verschlusskrankheit genannt: zahlreiche Vasodilatoren (z. B. Buflomedil, Gingko biloba, Pentoxifyllin) und andere Präparate (z. B. omega-3-Fettsäuren) werden therapeutisch angewendet, obwohl Metaanalysen keine und nur eine sehr geringe Wirksamkeit im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte wie Gehstrecke oder gar kardiovaskuläre Mortalität belegen. Außerdem sind möglicherweise Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Häufig wird in der Conclusio von Metaanalysen und Reviews auf eine unzureichende Datenlage und das Fehlen adäquater Studien verwiesen [De Backer, 2009; De Backer, 2008; Sommerfeld, 2007; Nicolai, 2009].

Auch wenn der Arzt im zweiten Fall entgegen dem aktuellen Forschungsstand handelt, geht er jedoch davon aus, wirksam zu therapieren. Damit bewegt er sich ethisch und rechtlich in einem anderen Rahmen als bei der bewussten Gabe eines Placebos (vgl. Kapitel „Rechtliche Problematik“). Problematisch wird es vor allem dann, wenn das Pseudo-Placebo – wie im o. g. Fall von Buflomedil – sogar eine ungünstige Nutzen/Risiko-Bewertung erhält.

Es würde sich nur dann um die bewusste Gabe eines Placebos handeln, wenn der Arzt die Therapie in dem Glauben einsetzt, dass sie keine spezifische Wirkung hat. Aus Sicht von Wiesing [Wiesing, 2004, 91] führt die besondere ethische und rechtliche Problematik bei der Verabreichung von reinen Placebos zu einer vermehrten Anwendung von Pseudo-Placebos. Er sieht deren Anwendung aber als genauso problematisch an. Anders als bei reinen Placebos kann die Arzneimittelwerbung bei unterdosiert angewendeten oder falsch indizierten Medikamenten bestimmte Effekte suggerieren, auch wenn Studien ggf. das Gegenteil zeigen. Dadurch, dass Patienten über tatsächlich enthaltende pharmakodynamische wirksame Substanzen aufgeklärt werden müssen, bekommt die Intervention einen (pseudo-)wissenschaftlichen Anstrich. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Verabreichung in diesem konkreten Fall tatsächlich wirksam ist. Wiesing sieht die „Quasi-Verwissenschaftlichung“ als Ursache für die Abkehr vom reinen hin zum Pseudo-Placebo. Seiner Meinung nach nehmen Ärzte bei der Gabe von Pseudo-Placebos bewusst die Gefährdung ihrer Patienten in Kauf [Wiesing, 2004, 92]. Im Gegensatz zu reinen Placebos können Pseudo-Placebos nämlich durch die pharmakodynamische Substanz bedingte spezifische unerwünschte Therapiewirkungen hervorrufen. In manchen Fällen, wie z. B. der nicht-indizierten Antibiotikagabe bei viralen Infekten, kommt darüber hinaus noch die epide-

miologische Komponente einer zunehmenden Resistenzbildung hinzu. Die Abwägung zwischen reinem Placebo und Pseudo-Placebo sollte in der täglichen Praxis also neben ethischen und rechtlichen Aspekten auch das Nebenwirkungsprofil des Pseudo-Placebos berücksichtigen.

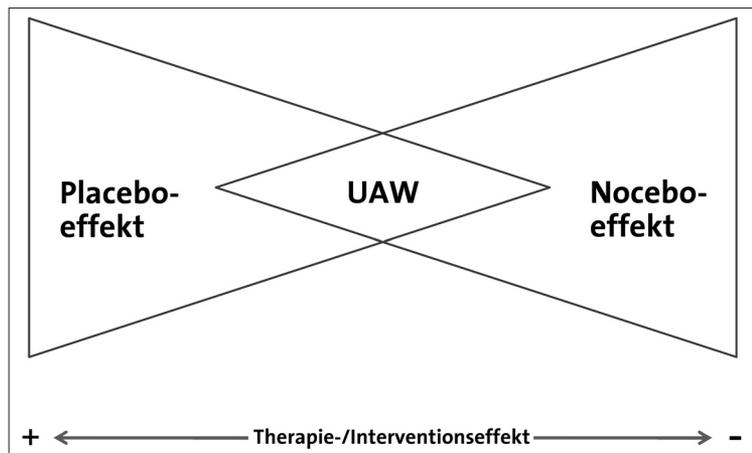
1.5 Nocebo

Das Nocebo-Phänomen soll hier nur kurz erwähnt werden. Der Terminus leitet sich von lat. *nocebo* „ich werde schaden“ her. Das Phänomen wurde erstmals 1961 beschrieben und stellt das Gegenstück zum Placeboeffekt dar [Kennedy, 1961]. Die folgende Definition stammt von Robert A. Hahn: „The nocebo effect is the causation of sickness (or death) by expectation of sickness (or death) and by associated emotional states.“ [Hahn, 1997, 56] Während also beim Placeboeffekt durch eine positive Erwartungshaltung, die durch eine Maßnahme, wie beispielsweise Medikamentengabe oder operative Behandlung, induziert wird, ein günstiger Einfluss auf den Krankheitsverlauf eines Patienten genommen wird, werden beim Noceboeffekt dagegen beim Patienten Befürchtungen aufgebaut bzw. vorhandene Befürchtungen verstärkt, durch diese äußeren Einwirkungen „krank gemacht“ zu werden [Amanzio et al., 2009]. Diese Personen erkranken dann auch tatsächlich, beziehungsweise es können die entsprechenden Symptome bei ihnen beobachtet und auch gemessen werden. Ausgesprochen problematisch kann in diesem Zusammenhang das ausführliche Studium der Packungsbeilage von Medikamenten oder ein Gespräch mit dem Arzt oder Apotheker über Begleiterscheinungen von handelsüblichen Medikamenten oder – im Rahmen von klinischen Studien – die Studienmedikationen sein. Insbesondere sensible oder depressive Patienten malen sich dabei oft die schlimmsten Szenarien aus.

Abbildung 2 stellt das Verhältnis von Placebo- und Noceboeffekt grafisch dar. Je nach Richtung haben unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Gabe des (aktiven) Placebos eine förderliche oder schädliche Wirkung.

Der Noceboeffekt ist von den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) des aktiven Placebos (s. Definition) zu unterscheiden, die entweder eine erwartbare Reaktion auf eine Placebogabe sind oder zufälligerweise auftreten und dem Placeboeffekt zugerechnet werden [Gauler, 1997, 12; Schindel, 1967; Salzmann, 1972].

Abb. 2: Verhältnis von Placebo- und Noceboeffekt
UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Einem gängigen Erklärungsmodell zufolge handelt sich dabei um – wie im positiven Sinne beim Placebo – eine negative Erwartung im Sinne einer selbsterfüllenden Prophezeiung.

Beim Noceboeffekt werden beim Patienten durch eine Gabe eines Scheinmedikaments oder Durchführung einer Scheinprozedur Befürchtungen aufgebaut, durch diese äußeren Einwirkungen „krank gemacht“ zu werden.

1.6 Exkurs zur Komplementärmedizin

Manche Autoren [Gauler/Weihrauch, 1997; De Deyn, 2000] rechnen die Homöopathie und andere komplementärmedizinische Verfahren den Pseudo-Placebos zu. Diese Einschätzung ist primär in der Tatsache begründet, dass es für viele dieser Verfahren kaum klinische Forschung oder für einige sogar negative Evidenz aus randomisierten placebokontrollierten Studien gibt. Nach Shapiros Definition würde es sich demzufolge um irrtümlich für wirksame gehaltene Therapien und damit eine Form von Placebo handeln.

Unter dem Begriff Komplementärmedizin wird eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieverfahren summiert, die nicht der Schulmedizin zuzuordnen sind [Willich, 2005; Jütte, 2001]. Zu den häufig angewendeten Therapieverfahren gehören die Naturheilverfahren, die Homöopathie und die Traditionelle Chinesische Medizin. Es handelt sich bei diesen um sog. komplette Therapiesysteme [NCCAM, 2005], die sich unabhängig oder parallel zur konventionellen Medizin entwickelt haben und denen eine eigene Theorie und Praxis zugrunde liegt. Was diese Verfahren zusätzlich charakterisiert, ist eine sehr hohe Inanspruchnahme durch Patienten (Naturheilverfahren 57 %, Homöopathie 15 % und Akupunktur 9 %) [Härtel, 2004]. Außerdem besteht in vielen Fällen die Möglichkeit, eine ärztliche Zusatzbezeichnung zu erwerben (z. B. Homöopathie). Daneben gibt es eine Vielzahl anderer Verfahren (z. B. Bioresonanztherapie, Alexander Therapie), die auch der Komplementärmedizin zugerechnet werden, denen aber kein eigenes komplexes Weltbild zugrunde liegt.

Die Evidenzlage ist meist problematisch, denn eine Überlegenheit gegenüber Placebo konnte bisher nur für wenige komplementärmedizinische Verfahren nachgewiesen werden (z. B. Johanniskraut bei leichter und mittelschwerer Depression) [Linde, 2008]. Zu vielen Verfahren gibt es jedoch kaum oder keine Forschung [Lewith, et al., 2009].

Das Problem placebokontrollierter Studien bei bestimmten komplementärmedizinischen Verfahren (z. B. Akupunktur) wird im Kapitel „Formen von Placebos“ diskutiert.

Ein besonders kontrovers diskutiertes Therapieverfahren ist die Homöopathie, die aus diesem Grund hier detaillierter dargestellt werden soll. Die „Klassische Homöopathie“, wie Hahnemann sie Ende des 18. Jahrhunderts begründet hat, beruht auf drei Grundprinzipien [Jütte, 2006]: 1) dem Ähnlichkeitsprinzip („Simile-Regel“), nach dem eine Krankheit mit dem Mittel behandelt wird, das bei einem Gesunden ähnliche Krankheitserscheinungen hervorruft, 2) der Arzneimittelprüfung an Gesunden, die der Bestimmung der Symptome und Erscheinungen dient, die ein Mittel bei Gesunden bewirken kann und 3) der Erhebung des individuellen Krankheitsbildes durch eine ausführliche Anamnese. Die Klassische Homöopathie gehört zu den kompletten Therapiesystemen und besteht aus der Fallaufnahme, Fallanalyse und Gabe eines homöopathischen Arzneimittels, sowie der Umstellung bzw. Anpassung konventioneller Medikation und Lebensstilberatung. Zur Anwendung kommen Arzneimittel, die oft so hoch verdünnt sind, dass kein Molekül der Ausgangssubstanz mehr enthalten ist. Die sog. homöopathischen Hochpotenzen (ab einer Verdünnung von C23 oder D12) nehmen eine Sonderrolle

ein. Rein pharmakologisch gesehen handelt es sich demzufolge bei den Hochpotenzen sogar um reine Placebos und nicht um Pseudo-Placebos. Die grundlegende Frage ist also die nach der spezifischen Wirksamkeit – also einer Überlegenheit der homöopathischen Arznei gegenüber Placebo. Wie schwer diese zu beantworten ist, zeigt ein Blick auf die Evidenzlage der Homöopathie. Es wurde bis heute eine nicht unbeachtliche Zahl randomisierter placebokontrollierter Studien durchgeführt. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2005 [Shang, 2005], die 110 Studien zusammenfasste, kam zu dem Schluss, dass die klinischen Effekte der Homöopathie auf Placebo zurückzuführen sind. Frühere Meta-Analysen hingegen kamen zu einem positiveren Ergebnis [Linde, 1997; Kleijnen, 1991]. Hierzu gab es ausführliche Diskussionen. Dass die Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Jahr 2005 methodisch nicht unproblematisch sind, zeigt deren Re-Analyse [Lüdtke, 2008]. Ein abschließendes Urteil steht aber noch aus. Dies liegt u. a. auch daran, dass diagnoseübergreifenden Meta-Analysen methodisch problematischer sind, weil die eingeschlossenen Studien meist sehr heterogen sind. Neben einer Vielzahl von Diagnosen wurden in diesen drei Meta-Analysen auch verschiedene Formen der Homöopathie (klassische Homöopathie, d. h. individualisierte Einzelmittelhomöopathie, klinische Homöopathie, Komplexmittelhomöopathie und Isopathie) berücksichtigt. Heterogenität ist jedoch eines der bekanntesten Probleme in Meta-Analysen. Deshalb ist es hilfreich, auch in der Homöopathie zumindest diagnosebezogen vorzugehen. Die Tabelle zeigt eine Übersicht über die diagnosebezogenen Meta-Analysen, die mindestens drei Studien zusammenfassen. Anzumer-

Tab. 1: Diagnosebezogene Meta-Analysen

Autor und Jahr	Homöopathieform	Indikation	N*	Ergebnis
Barnes 1997	Alle	Postop. Ileus	6	(+)
Lüdtke 1997	Alle	Pollinosis	7	+
Ernst 1998b	Alle	Muskelkater	8	–
Ernst 1999a	Klass. Homöopathie	Kopfschmerz, Migräne	4	–
Jonas 2000	Alle	Rheum. Erkrankungen	6	(+)
Taylor 2000	Isopathie	Allergien	4	+
Linde 2000	Alle	Asthma	3	0
Long 2001	Alle	Osteoarthritis	4	(+)
Vickers 2004	Komplexmittelhom.	Influenza	7	(+)
Jacobs 2003	Klass. Homöopathie	Kindliche Diarrhoe	3	+
Pilkington 2005	Alle	Depression	1	0
Milazzo 2006	Alle	Krebs	6	0
Passalacqua 2006	Alle	Allergische Rhinitis	10	0
Ernst 2006	Alle	Osteoarthritis	4	(–)
Altunc 2007	Alle	Kinderkrankheiten	16	0
Coulter 2007	Alle	ADHS	4	(–)
Becker 2008	Alle	Erkältung		0

*Zahl der zugrunde liegenden Primärpublikationen

+ positiv, (+) tendentiell positiv, 0 nicht beweiskräftig, (–) tendentiell negativ, – negativ

Tabelle nach Lüdtke R: State of Clinical Research. In: Witt C, Albrecht H (Hrsg.):

New Directions in Homeopathy Research – Advice From an Interdisciplinary Conference. KVC Verlag, Essen 2009.

ken ist, dass die Anzahl pro Studien pro Diagnose eher klein ist, was auch für die Fallzahl innerhalb der meisten Studien zutrifft, und viele der Studien methodische Schwächen haben.

Dies verdeutlicht, wie schwer es ist, eine generelle Aussage über eine spezifische Arzneimittelwirkung der Homöopathie zu treffen. Dass sich gerade für die Diagnose der kindlichen Diarrhoe eine positive Evidenz findet, obwohl alle drei zugrundeliegenden Studien mit homöopathischen Hochpotenzen durchgeführt wurden, ist im naturwissenschaftlichen Kontext besonders verwirrend. Allerdings muss man an dieser Stelle auch anführen, dass es sich bei den beobachteten positiven Effekten in Homöopathiestudien generell nur um kleine Unterschiede zwischen dem homöopathischen Arzneimittel und dem Placebo handelt. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigt, dass die Placeboeffekte von Studien zur Klassischen Homöopathie nicht größer zu sein scheinen als Placeboeffekte in konventionellen Studien [Nuhn, Lüdtkke, Geraedts, 2010].

Dessen ungeachtet stellt sich die Frage, ob es sich bei der Homöopathie um eine für irrtümlich wirksam gehaltene Therapie – und damit Placebo – handelt. Auch wenn bei homöopathischen Hochpotenzen aufgrund der chemischen Zusammensetzung der Gedanke an einen Placebo naheliegend ist, ist diese Frage aufgrund der bisherigen Forschungslage nicht eindeutig zu beantworten. In der letzten Zeit gab es jedoch vermehrte Bemühungen, die bei homöopathischen Arzneimittelprüfungen auftretenden Symptome qualitativ und quantitativ von Placebo-symptomen zu unterscheiden. Dabei versucht ein verblindeter Experte homöopathische Testsubstanzen anhand der Symptomatik des klinischen Bildes von zufällig auftretenden Symptomen bei Gabe von Placebo zu unterscheiden. Zwar fallen die bisherigen Ergebnisse für verschiedene Substanzen unterschiedlich aus, doch gibt es auch Studien, die zeigen, dass homöopathische Arzneimittel signifikant mehr arzneimitteltypische Nebenwirkungen produzieren als untypische (Placebosymptome) [Walach, 2008; Möllinger, 2004; Möllinger, 2009]. Die Homöopathie ist nur ein Beispiel aus dem sehr heterogenen Bereich der Komplementärmedizin.

Prinzipiell stellt sich die Frage, wie sinnvoll die Einordnung von Therapieverfahren, die irrtümlich für wirksam gehalten werden, in die Begrifflichkeiten von Placebo und Pseudo-Placebo ist. Im Gegensatz zur Gabe eines Placebos geht der Arzt bei der Anwendung nicht-evidenzbasierter Therapieverfahren oft davon aus, dass diese spezifisch wirken. Wendet der Arzt die Therapie jedoch in der Überzeugung an, dass sie keinen spezifischen Effekt hat, würde man von einem Pseudo-Placebo sprechen, im Fall hochverdünnter homöopathischer Arzneimittel sogar von einem Placebo, da sie keine pharmakologisch wirksamen Substanzen enthalten. Da zwischen beiden Intentionen jedoch ein Graubereich liegt und um Begriffsverwirrungen zu vermeiden, scheint es in der therapeutischen Alltagspraxis sinnvoller, die Diskussion über Placebo im Allgemeinen und Wirksamkeit von Therapieverfahren getrennt zu führen.

1.7 Zusammenfassung

Unter Placebo versteht man die Gabe eines Scheinmedikaments bzw. den Einsatz einer Scheinprozedur, die, ebenso wie bei Verumbehandlung, den Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes und die unterschiedlich gelungene Arzt-Patienten-Interaktion als modulierende Faktoren mit einschließt.

Der hier verwendete weitgefasste *Placebobegriff* umfasst die die Gabe eines Placebomedikaments bzw. einer Placeboprozedur, den Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes und die unterschiedlich gelungene Arzt-Patient-Interaktion mit einschließt.

Als *echte oder reine Placebos* werden Scheinmedikamente bezeichnet, die nur eine pharmakologisch unwirksame Substanz und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten.

Bei *Pseudo-Placebos*, auch „*unreine Placebos*“ genannt, handelt es sich um pharmakodynamisch aktive Substanzen, die allerdings bei der Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit entfalten, entweder weil die Dosis zu niedrig ist oder die behandelte Erkrankung nach herrschender Lehrmeinung nicht darauf anspricht. In der Forschung spielt diese Placebo-Variante eher selten eine Rolle, während sie in der täglichen Praxis von großer Relevanz ist, da reine Placebos nur im Ausnahmefall eingesetzt werden können. Im Gegensatz zu reinen Placebos können Pseudo-Placebos durch die pharmakodynamische Substanz bedingte spezifische unerwünschte Therapiewirkungen hervorrufen. Die Abwägung zwischen reinem Placebo und Pseudo-Placebo sollte in der täglichen Praxis also neben anderen ethischen und rechtlichen Aspekten ebenfalls das Nebenwirkungsprofil des Pseudo-Placebos berücksichtigen.

In der Literatur umstritten ist, ob auch einige Verfahren der *Komplementärmedizin* (z. B. Homöopathie) Pseudo-Placebos sind. Anders als bei bewusster Anwendung unterdosierter oder nicht indizierter Medikamente ist der behandelnde Arzt in diesem Fall in der Regel der Meinung, eine spezifisch wirksame Therapie zu verabreichen. Um Begriffsverwirrungen zu vermeiden und sich auf die wesentlichen Inhalte konzentrieren zu können, scheint es deshalb in der therapeutischen Alltagspraxis sinnvoller, die Diskussion über Placebo im Allgemeinen und Wirksamkeit von Therapieverfahren getrennt zu führen.

Der *Placeboeffekt* wird durch Gabe eines Placebos oder Durchführung einer Placeboprozedur ausgelöst und setzt sich aus Effekten verschiedener Ursache zusammen, die von manchen Autoren als „*unspezifische Effekte*“ bezeichnet werden (vgl. Abb. 3). Die Unterscheidung in spezifische und unspezifische Effekte erscheint zunächst durchaus hilfreich, da unter den unspezifischen Effekten alle unbekanntenen Effekte zusammengefasst werden können.

Der *Noceboeffekt* wird dadurch ausgelöst, dass beim Patienten Befürchtungen aufgebaut wurden, durch die therapeutische Maßnahme krank gemacht zu werden.

Die *Placeboreaktion* spiegelt die gemessene Veränderung nach Gabe von Placebo wider. Sie umfasst ein breites Spektrum von Effekten, die nicht interventionsspezifisch sind, sondern als vermengte Effekte gesehen werden müssen.



Placebo	Wirksamkeit	Intendierte Wirkung
<i>unrein</i>	Spezifische Wirkung nicht erwiesen	Maximierung des spezifischen Effekts
<i>rein</i>	Keine spezifische Wirkung	Maximierung des Placeboeffekts
<i>aktiv</i>	Spezifische Nebenwirkung	Maximierung des Placeboeffekts
Nocebo	Keine spezifische Wirkung	Umkehrung des Placeboeffekts

Abb. 3: Beziehung zwischen Placebo, Wirkung und intendierter Gabe in der medizinischen Praxis

Literatur

- Altunc U, Pittler MH, Ernst E:** Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 69–75.
- Amanzio M, Corazzini L, Vase L, Benedetti F:** A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 2009; 146: 261–269.
- Barnes J, Resch K L, Ernst E:** Homeopathy for Postoperative Ileus? – A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25(4): 628–633.
- Becker C:** Lage zur Evidenz der Wirksamkeit homöopathischer Medikament bei Kindern [Dissertation]. Homburg-Saar: Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes; 2008.
- Benedetti F et al.:** Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *Journal of Neuroscience* 2005; 25(45): 10390–402.
- Benedetti F:** Placebo analgesia. *Neurological Sciences* 2006; 27: 100–2.
- Benedetti F:** Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford University Press, New York 2009.
- Berthold H (Hrsg.):** Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. Urban & Fischer, München, 2. Aufl. 2002.
- Brody H, Brody D:** Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers. Aus dem Englischen von Bettina Lemke. DTV, München 2002.
- Buncher CR, Tsay, J-Y:** Statistics In the Pharmaceutical Industry, 3rd Edition. CRC Press, New Jersey 2005.
- Butler, CC et al.:** Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009; 338: b2242.
- Colloca L, Benedetti F:** Placebo and pain killers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 545–52.
- Coulter MK, Dean ME:** Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4): CD005648.
- De Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R:** Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1): CD000988.
- De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM:** Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf.* 2009; 32(4): 283–91.
- De Deyn PP:** Ethical and scientific challenges of placebo control arms in clinical trials. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2000; 14(3): 149–157.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al.:** Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(19): 2253–2262.
- Ernst E, Barnes J:** Are homoeopathic remedies effective for delayed-onset muscle soreness? – A systematic review of Placebo-controlled trials. *Perfusion* 1998; 11 (1): 4–8.
- Ernst E:** Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Management* 1999; 18(5): 353–357.
- Ernst E, Resch KL:** Concept of true and perceived placebo effects. *British Medical Journal* 2003; 311: 551–3.
- Ernst E:** Complementary or alternative therapies for osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* Feb 2006; 2(2): 74–80.
- Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K:** Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice – a systematic review of empirical studies. *BMCI Medicine* 2010, 8: 15.
- Fischer S:** Diagnostik und Therapie von Atemwegsinfekten in der Allgemeinarztpraxis. Erhebung an 273 Patienten bei 30 Fachärzten für Allgemeinmedizin. *Med. Diss..* Göttingen 2003.
- Fisher S, Lipman, RS, Uhlenhuth, EH, Rickels K, Park LC:** Drug effects and initial severity of symptomatology. *Psychopharmacologia* 1965; 7: 57–60.
- Gauler T, Weihrauch TR:** Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament? Urban & Schwarzenberg, München 1997.
- Gaziano JM:** Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(1): 52–62.
- Grünbaum A:** Explication and Implications of the Placebo Concept. In: White L, Tursky B, Schwartz G E (eds.), *Placebo: Theory, Research, and Mechanisms.* The Guilford Press, New York 1985, 9–36.

- Grünbaum A:** The Placebo Concept. *Behav. Res. Ther* 1981; 19: 157–67.
- Hahn RA:** The Nocebo Phenomenon: Scope and Foundations. In: Harrington A (eds): *The Placebo Effect. An Interdisciplinary Exploration*. Harvard University Press, Cambridge/Mass. 1997, 56–76.
- Härtel U, Volger E:** Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie. *Forsch Komplementärmed* 2004; 11(6): 327–334.
- Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D:** Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(3): 229–234.
- Jonas WB, Linde K, Ramirez G:** Homeopathy and rheumatic disease – Complementary and Alternative Therapies for Rheumatic Diseases II. *Rheumatic Disease Clin North Am* 2000; 26(1): 117–123.
- Jones JK:** Are over-the counter drugs really placebos? Yes. In: Lagsagna L (eds.), *Controversies in Therapeutics*. Saunders Philadelphia 1980, 26–32.
- Jütte R:** Alternative Medicine and Medico-Historical Semantics. In: Jütte R, Eklöf, M, Nelson, M.C. (eds.), *Historical Concepts of Unconventional Medicine: Approaches, Concepts, Case Studies*. Sheffield EAHMH Publications 2001, 11–26.
- Jütte R, Dinges M:** *Homöopathie Eine Heilkunde und ihre Geschichte*. Institut für Geschichte der Medizin der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart 2006.
- Kennedy WP:** The nocebo reaction. London: Med World 1961; 95: 203–5.
- Kienle GS:** *Der sogenannte Placeboeffekt*. Schattauer Verlag, Stuttgart 1995.
- Kirsch, I:** Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist* 1985; 40: 1189–1202.
- Kirsch I, Sapirstein G:** Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medications. In: Kirsch I (eds.): *How expectancies shape experience*. American Psychological Association, Washington, DC 1999, 303–20.
- Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G:** Clinical trials of homoeopathy. *BMJ* 1991; 302(6772): 316–23.
- Koch K:** Therapieentscheidung wider besseres Wissen: Warum Ärzte gegen Viren mit Antibiotika vorgehen. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(27): A-1822/B-1564/C-1449.
- Lewith G, Barlow F, Eyles C, Flower A, Hall S, Hopwood V, Walker J:** The Context and Meaning of Placebos for Complementary Medicine. *Forsch Komplementärmed* 2009; 16: 404–412.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G:** Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350(9081): 834–843.
- Linde K, Jobst KA:** Homeopathy for chronic asthma. Update Software, Oxford 2000.
- Linde K, Berner M M, Kriston L:** St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2008; CD000448.
- Lippman SM:** Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1): 39–51.
- Long L, Ernst E:** Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis – A systematic review. *Brit Hom J* 2001; 90(1): 37–43.
- Lüdtke R, Wiesenauer M:** A metaanalysis on the pollinosis treatment with homeopathic preparations of Galphimia glauca. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147: 323–327.
- Lüdtke R, Rutten AL:** The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008 Dec; 61(12): 1197–204.
- Milazzo S, Russell N, Ernst E:** Efficacy of homeopathic therapy in cancer treatment. *Eur J Cancer*. Feb 2006; 42(3): 282–289.
- Moerman D:** *Meaning, Medicine, and the „Placebo Effect“*. Cambridge University Press, Cambridge 2002.
- Möllinger H, Schneider R, Löffel M, Walach H:** A double-blind, randomized, homeopathic pathogenetic trial with healthy persons: Comparing two high potencies. *Forschende Komplementärmedizin* 2004; 11: 274–280.
- Möllinger H, Schneider R, Walach H:** Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo. *Forschende Komplementärmedizin* 2009; 16: 105–110.

- NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine): Whole medical systems: an overview. <http://nccam.nih.gov/health/backgrounds/wholemed.htm> 2005.
- Nicolai** SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA: Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15; (2): CD006888. Review.
- Niggemann** B, et al.: Standardisierung von oralen Provokationsstests bei Nahrungsmittelallergien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 2006; 15: 262–270.
- Nuhn** T, Lüdtke R, Geraedt M: Placebo effect sizes in homeopathic compared to conventional drugs – a systematic review of randomised controlled trials. *Homeopathy* 2010, 99: 76–82.
- Passalacqua** G, Bousquet PJ, Carlsen KH, et al.: ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* May 2006; 117(5): 1054–1062.
- Paul Martini-Stiftung**: Placebo – das universelle Medikament. Paul Martini Stiftung, Mainz 1984.
- Peters** D (ed.): Understanding the placebo effect in complementary medicine: theory, practice and research. Churchill Livingstone, Edinburgh 2001.
- Pilkington** K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J: Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy* 2005; 94: 153–163.
- Pisani** JM: Are over-the counter drugs really placebos? Definitely not. In: Lagsagna L (Hrsg.): *Controversies in Therapeutics*. Saunders, Philadelphia 1980, 33–40.
- Roche Lexikon** Medizin, 5. Aufl. <http://www.gesundheit.de/roche/index.html?c=http://www.gesundheit.de/roche/ro27500/r29290.000.html>
- Salzmann** C, Kochansky GE, Porrino L, Shader RI: Emotional side effects of placebo. in: Shader R I (Hrsg.): *Psychiatric complications of medical drugs*. Raven Press, New York 1972, 369–87.
- Schindel** L: Placebo und Placeboeffekte in Klinik und Forschung. *Arzneimittelforschung* 1967; 17: 892–918.
- Schneider** R: Unspecific effects of caffeine consumption: When does the mind overrule the body? In: Chambers KP (ed.), *Caffeine Research*. Nova Science Publishers, New York 2008, 143–160.
- Schonauer** K: Semiotic foundations of drug therapy: the placebo problem in a new perspective. de Gruyter, Berlin, 1994, 92–93.
- Shang** A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et. al.: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366(9487): 726–732.
- Shapiro** AK: Ethiological Factors in Placebo Effect. *JAMA* 1964; 187(10): 712–5.
- Shapiro** AK, Shapiro E: The Powerful Placebo. From Ancient Priest to Modern Physician. The John Hopkins Press, London, Baltimore 1997.
- Shapiro** AK, Shapiro E: The placebo: is not much ado about nothing? In: Harrington A (ed.), *The placebo effect*: Harvard University Press, Cambridge MA 1999, 12–36.
- Sommerfield** T, Price J, Hiatt WR: Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17; (4): CD003833. Review.
- Stewart-Williams** S, Podd J: The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin* 2004; 130: 324–40.
- Streitberger** K, Kleinhenz J: Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998; 352: 364–5.
- Taylor** MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison T C: Randomised controlled trials of homoeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ* 2000; 321: 471–476.
- Thompson** WG: What are placebos. *IFFGD* 2002; Fact Sheet No. 172.
- Turner** JA, Mark P, Jensen MP, Warms CA, Cardenas DD: Blinding effectiveness and association of pretreatment expectations with pain improvement in a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2002; 99: 91–9.
- Vickers** AJ, Smith C: Homoeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1): CD001957.
- Walach** H, Sadaghiani C: Placebo und Placeboeffekte – Eine Bestandsaufnahme. *Psychother Psych Med* 2002: 332–42.

- Walach H, Möllinger H, Sherr J, and Schneider R:** Homeopathic pathogenetic trials produce more specific than non-specific symptoms: Results from two double-blind placebo controlled trials. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22: 543–552.
- Wiesing U:** *Wer heilt, hat Recht?* Schattauer Verlag, Stuttgart 2004.
- Willich SN et al.:** Dialogforum Pluralismus. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(5): 269.
- Wolf S:** The pharmacology of placebos. *Pharmacological Review* 1959; 11: 689–704.

2 Die Geschichte des Placebos

2.1	Etymologie	21
2.2	Frühe Beispiele für Placebogaben	23
2.3	Placebo in der klinischen Forschung	24

2 Die Geschichte des Placebos

2.1 Etymologie

Der Begriff Placebo lässt sich im medizinischen Sprachgebrauch noch gar nicht so lange nachweisen. Dabei war das, was wir heute unter dem Placeboeffekt verstehen, nicht nur Ärzten, sondern auch Laien durchaus, obwohl nicht als Begriff, schon seit langem bekannt. So schildert beispielsweise der französische Philosoph und Schriftsteller Michel de Montaigne (1533–1592) die Wirkung der Einbildungskraft auf den Menschen am Fall eines Kranken, der vom Arzt regelmäßig Scheinklistiere erhielt und der nach diesen vorgetäuschten Einläufen die gleiche Wirkung verspürte wie bei Klistieren, die Arzneisubstanzen und nicht nur lauwarmses Wasser enthielten [Montaigne, 1998]. Erst im zweiten Drittel des 18. Jahrhunderts wurde dieses Phänomen, oder wenigstens ein Teilaspekt davon, mit dem Begriff „Placebo“ umschrieben. Als Wortschöpfer darf der schottische Arzt und Pharmakologe William Cullen (1710–1790) gelten. Er hat 1772 diesen Begriff in seinen *Clinical Lectures* von 1772 nachweislich zum ersten Mal verwendet, und zwar im Zusammenhang mit einem Kranken, dem er eine äußerliche Arznei (Senfpulver) verabreichte, von deren spezifischer Wirkung Cullen nicht überzeugt war: „I own that I did not trust much to it, but I gave it because it is necessary to give a medicine, and as what I call a placebo. If I had thought of any internal medicine it would have been a dose of the Dover’s powders.“ [Cullen, 1772]. In einem anderen Fall, den er für hoffnungslos ansah, verschrieb der schottische Arzt ebenfalls ein Mittel, das er für unwirksam hielt und begründete sein Handeln wie folgt: „I prescribed therefore in pure placebo, but I make it a rule even in employing placebos to give what would have a tendency to be of use to the patient.“ [Cullen, 1772].

Cullen verstand unter „Placebo“ noch keine inerte Substanz, sondern gebrauchte meist niedrig dosierte Arzneien oder Medikamente, die er angesichts der Schwere der Krankheit für unwirksam hielt. Entscheidend war für ihn nicht, was er dem Patienten verschrieb, sondern, dass er überhaupt dem Willen des Kranken nach Arznei entsprach, auch wenn er selbst von der pharmakologischen Wirksamkeit des Arzneimittels (nach damaligem Erkenntnisstand) nicht überzeugt war [Kerr et al., 2007].

Zu dem Zeitpunkt, als Cullen den Begriff Placebo in die Medizin einführte, kannte man dieses Wort im Englischen nur in einem anderen Zusammenhang. Bereits seit dem 14. Jahrhundert war in England die Redeweise „to sing a placebo“ gebräuchlich, und zwar in der übertragenen Bedeutung von „einer hochgestellten Persönlichkeit schmeicheln“. So verwendet z. B. der bekannte mittenglische Autor Geoffrey Chaucer (ca. 1343–1400) in seinen *Canterbury Tales* (circa 1386) den Ausdruck „placebo-singer“, und meint damit einen Schmarotzer und Schmeichler. Im *Parson’s Tale* heißt es: „Flatereres been the develes chapelleyens, that synge evere Placebo. I rekene flaterie in the vices of Ire; for ofte tyme, if o man be wrooth with another, thanne wole he flaterie som wight to sustene hym in his querele“ [Chaucer, 1912, 696]. In einer anderen Geschichte (*Merchant’s Tale*) kommt sogar eine Figur mit diesem Na-

men vor, die als typischer Ja-Sager dargestellt wird. Im Sinne von Einschmeicheln verwandte diesen Begriff einer Begründer naturwissenschaftlichen Denkens, der englische Philosoph und Politiker Francis Bacon (1561–1626). In einem seiner berühmten Essays („Of counsel“) gibt er den Rat: „A king, when he presides in counsel, let him beware how he opens his own inclination too much, in that which he propoundeth; for else counsellors will but take the wind of him, and instead of giving free counsel, sing him a song of placebo.“ [Bacon, 1972, 66] In ähnlicher Bedeutung war diese Redewendung auch schon im Frühneuhochdeutschen bekannt. In Johann Rümolts Laster der Hoffart (1563) stehen die folgenden Verse: „Wiltu hier zu Hoffe sein, So mustu auch thun den willen mein Vnd mir jetzt das Placebo singen“ [Röhrich, 1994, 1186; Bolte, 1885]. Neben dem Gemälde „Die holländischen Sprichwörter“ schuf Pieter Bruegel d. Ä. (1568–1625) eine Reihe anderer Werke, die Sprichwörter und sprichwörtliche Redewendungen zum Inhalt haben, darunter auch die „Zwölf Sprichwortrundbilder“ (1558). Eines zeigt einen Mann, der den Mantel in den Wind hängt und trägt die Bildunterschrift: „Een Placebo ben ick ende alsoo gesint/Dat ick de huijck alom hanck nae den wint.“ (Ich bin ein Wie's beliebt und so gesinnt, Daß ich den Mantel immer hänge nach dem Wind) [Fraenger, 1923, 138; Detje, 1999].

Es handelt sich bei der bereits erwähnten Redewendung „jemanden ein Placebo singen“ um eine ironische Verwendung eines mittelalterlichen Antiphons, das Bestandteil der Totenmesse war. Als Antiphon bezeichnet man einen kurzen, einprägsamen Satz, der einen liturgischen Wechselgesang einleitet. In diesem Fall handelt es sich um den letzten Vers von Psalm 116, der ihm hebräischen Urtext lautet: אֶת־הַלֵּךְ לִפְנֵי יְהוָה בְּאַרְצוֹת הַחַיִּים. [vgl. Jacobs 2000; Aronson, 1999; Shapiro/Shapiro, 1997; Andersen, 1997]. Die entsprechende Stelle lautet in Luthers Übersetzung: „Ich will wandeln vor dem Herrn im Lande der Lebendigen.“ Diese Fassung stimmt mit der Vulgata-Übersetzung des Kirchenvaters Hieronymus, die dem hebräischen Text (Ps 114,9) wörtlich folgt, überein: „Deambulabo coram Domino in terris viventium“. In der Septuaginta, der altgriechischen Übersetzung des Alten Testaments, wird dagegen der hebräische Verb für „gehen“ oder „wandeln“ nicht wortwörtlich, sondern in übertragener Bedeutung übersetzt: εὐαρεστῶ. Demzufolge lautet in einer anderen Version der Vulgata des Hieronymus (versio gallicana) die betreffende lateinische Verbalphrase „placebo“. Die deutschen Übersetzungen dieses Verses, die sich also indirekt auf die Septuaginta stützen, haben somit folgenden Wortlaut: „Ich werde wohlgefällig sein vor dem Herrn im Lande der Lebenden“ [Hieronymus].

Die ironische Ableitung des Sprichworts „jemanden ein Placebo singen“ aus dem Beerdigungsritus der katholischen Kirche zeigt sich am deutlichsten in einem satirischen Dialog aus dem Jahre 1525: „Euer vicarius und der beichtvater sind schmeichler, streichen den falschen hengst, singen Euch (spricht mein Kuonz) ein placebo sive dilexi“ [Röhrich, 1994, 1186]. In diesem Fall wird der Anfang des Psalms 116 bzw. 114 (nach hebräischer Zählung) zusammen mit der entsprechenden Antiphone erwähnt. Die Ursache für diesen Bedeutungswandel vermutet man unter anderem in den Änderungen in der mittelalterlichen Liturgie, die es ermöglichten, dass der Wechselgesang der Totenmesse auch von bezahlten Sängern und nicht mehr nur von den Trauernden selbst angestimmt wurde. Auf eine andere Deutungsmöglichkeit verweist das frühneuzeitliche deutsche Sprichwort: „Wo man das Placebo singt, da muss die Wahrheit zurückbleiben“ [Wander, 1867, III, 1352]. Damit könnte gemeint sein, dass bei einer Totenmesse man über den Toten nur Gutes sagt, entsprechend der bereits aus der Antike bekannten Redewendung „De mortuis nil (= nihil) nisi bene“ (nach Diogenes Laertius 1, 3) – oft ungenau übersetzt als „von Toten (soll man) nur Gutes (reden)“. Eigentlich müsste es hei-

ßen: Von den Toten nichts außer auf gute Weise, was folgende Interpretationen zulässt: Wenn man über einen Toten nichts Gutes zu berichten weiß, sollte man schweigen, oder man darf den Verstorbenen durchaus kritisieren, aber auf eine faire Weise (da er sich nicht mehr verteidigen kann). Im Alt-Französischen kommt „placebo“ außerdem noch in einer weiteren Bedeutung (Friedensproklamation) vor, und zwar abgeleitet vom Futur der ersten Person Singular des lateinischen Verbs „placere“ (gefällig sein, beschließen) [Jones, 1942].

2.2 Frühe Beispiele für Placebogaben

Neben dem bereits erwähnten schottischen Arzt und Pharmakologen William Cullen war es ein deutscher Arzt, der den Placeboeffekt für seine eigene therapeutische Praxis nutzbar machte: Der Begründer der Homöopathie, Samuel Hahnemann (1755–1843), der Cullens Arzneimittellehre ins Deutsche übersetzte und dabei auf die Idee zu seinem berühmten Chinarindenversuch kam. Hahnemann kannte offenbar den englischen Begriff Placebo nicht, aber das Prinzip. Unter Placebogaben verstand er „etwas Unarzneiliches“, wie z. B. Himbeersaft oder Milchzucker. In seiner homöopathischen Praxis sah er sich schon früh vor das Problem gestellt, dass seine Patienten an die täglichen Arzneigaben, wie sie in der damaligen „Schulmedizin“ üblich waren, gewöhnt waren, während es in der Homöopathie seiner Meinung nach darauf ankam, die Mittel auswirken zu lassen. In einem Aufsatz, der 1814 im Allgemeinen Anzeiger der Deutschen erschien, empfahl Hahnemann seinen Mitstreitern: „In dieser Zwischenzeit, bis das zweite Medicament gereicht wird, kann man den Kranken zur Stillung seines Verlangens nach Arznei und Beruhigung seines Gemüts etwas Unschuldiges, z. B. täglich ethliche Theelöffel voll Himbeersaft, oder etliche Pulver Milchzucker einnehmen lassen“ [Hahnemann, 1814, 649]. Und in seinem Werk Die Chronischen Krankheiten gab er den Rat: „Wenn mich ein am unrechten Ort bedenklicher, homöopathischer Arzt fragt, wie er die vielen Tage nach einer Gabe Arznei, damit sie die gedachte, lange Zeit ungestört fortwirken könne, auszufüllen, und den täglich Arznei verlangenden Kranken unschädlich zu befriedigen habe, so entgegne ich mit zwei Worten, dass man ihm täglich eine Gabe Milchzucker, etwa zu 3 Gran, wie immer mit der fortlaufenden Nummer bezeichnet, zur gewöhnlichen Einnahmezeit zu geben habe“ [Hahnemann, 1835, I, 161].

Um die Langzeitwirkung von homöopathischen Arzneien zu beobachten, setzte Hahnemann ebenfalls solche „unarzneilichen“ Gaben ein: „Keine, auch noch so schädliche alte Einführung im Volke läßt sich plötzlich abstellen. So kann auch der homöopathische Arzt nicht umhin, einen neuen chronischen Kranken täglich wenigstens ein Pülverchen einnehmen zu lassen – (der Abstand gegen das allöopathische viele Arznei-Geben bleibt doch noch immer sehr groß). Bei diesem täglichen Einnehmen eines Pülverchens nach der Nummer ist es eine große Wohlthat für den armen, oft von Verleumdern der bessern Heilkunst eingeschüchterten Kranken, daß er weder wisse, ob in jedem Pulver eine Arznei-Gabe sey, noch auch, in welcher? Würde er das letztere, und wüßte, daß die heutige Nummer die Arznei enthielte, von welcher er soviel erwartet, so würde ihm oft seine Phantasie einen übeln Streich spielen und er sich einbilden, Empfindungen und Veränderungen in seinem Körper zu fühlen, die nicht da sind, eingebildete Symptome aufzeichnen und in steter Gemüths-Unruhe schweben, statt daß, wenn er täglich einnimmt und täglich keine bösen Angriffe auf sein Befinden bemerkt, er gleichmüthiger wird (durch die Erfahrung belehrt), nichts Arges mehr erwartet und gelassener die wirklich empfundenen Veränderungen in seinem Befinden ruhig bemerkt und so

seinem Arzte nur Wahrheit berichten kann. Deßhalb ist es sehr gut, daß er täglich einnehme, ohne zu erfahren, ob in allen oder in einem gewissen Pulver Arznei für ihn vorhanden sey, und so beim Einnehmen des heutigen Pulvers nicht mehr erwarte, als vom gestrigen, oder vorgestrigen“ [Hahnemann, 1835, I, 161]. Hahnemann war damit seiner Zeit voraus und vermutlich der erste Arzt zu Beginn des 19. Jahrhunderts, der systematisch den Placeboeffekt in seine Therapie einbaute und mit der Methode der einfachen Verblindung arbeitete.

Bereits Hahnemann hatte mit dem Problem zu kämpfen, dass die Verblindung nicht immer gelang. So erkannte einer seiner Patienten, der Hahnemanns Schriften aufmerksam gelesen hatte, die Täuschung und blieb ihm gleichwohl treu: „Die Pulver habe ich regelmäßig genommen, obwohl ich weiß, daß nur Nr. (Ziffer unleserlich, R. J.) Medizin ist, wie Euer Wohlgeborenen Bücher, welche ich angeschaut habe, bestimmen“ [Holtz, 1832]. Die Placebogabe kürzte Hahnemann in seinen Krankenjournalen, die fast vollständig erhalten sind, meist mit dem Paragraphen-Zeichen (§) ab. Nachdem er zu Beginn seiner homöopathischen Praxis zunächst mit Austernschalenpulver (Conchae) als Scheinmedikament experimentiert hatte, verordnete er später in solchen Fällen fast ausschließlich Milchzucker, dem in der homöopathischen *Materia Medica* keine arzneiliche Wirkung zugeschrieben wird [Papsch, 2007].

Am 21. Juni 1807 schrieb der damalige US-Präsident Thomas Jefferson (1743–1826) an einen gewissen Dr. Caspar Wistar: „One of the most successful physicians I have ever known, has assured me, that he used more bread pills, drops of colored water, powders of hickory ashes, than of all other medicines put together. It was certainly a pious fraud. But the adventurous physician goes on, substitutes presumption for kno[w]le[d]ge“ [Jefferson, 1807]. Ob es sich, bei diesem erfolgreichen Arzt um den mit Jefferson befreundete Benjamin Rush (1745–1813) handelt, ist nicht zu klären, lässt sich aber vermuten. Jedenfalls macht dieser Brief deutlich, dass sich bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts Ärzte bewusst des Placeboeffekts bedienen und bereits auch die ethische Problematik („pious fraud“) erkannten. Im Ersten Weltkrieg verabreichte ein Jesuitenpater, der als Krankenpfleger in einem Kriegslazarett eingesetzt war, bereits Kochsalzinjektionen als Placebo und war sich der Täuschung bewusst: „Es kam nun jeden Abend der Kampf ums Morphinum, das die Kranken verlangten. Sie baten und flehten. Aber wir waren sehr sparsam darin und wenn es irgend ging, bekamen sie nichts [...]. Wenn das Geschrei nicht aufhören wollte, gab es oft kein anders Mittel, als sie durch eine Kochsalzeinspritzung zu täuschen. Das Jammern und Stöhnen dauerte die ganze Nacht fort [...].“ [Archiv der Deutschen Provinz der Jesuiten in München, 00/752v1, Kriegslazarett 8, Bd. 1–2, S. 126].

2.3 Placebo in der klinischen Forschung

Die Geschichte der kontrollierten Studie (mit einfacher, doppelter und dreifacher Verblindung) beginnt bereits im 18. Jahrhundert, doch zunächst ohne den Einsatz von Placebogaben. Den Anfang machte der schottische Marinearzt James Lind (1716–1794) [Tröhler, 2000]. Er berichtet in seinem *Treatise on the scurvy* (1753) über die von ihm am 20. Mai 1747 durchgeführte erste klinische Arzneimittelpfung am Bord eines Schiffes der britischen Marine. Von 12 Skorbut-Kranken („as similar as I could have them“), erhielten zwei Apfelwein, zwei Vitriolöl, zwei Essig, zwei Meerwasser, zwei Orangen und Zitronen, zwei eine Latwerge aus Knoblauch, Rettich, Peru-Balsam und Myrrhe. Die Kranken, die die Zitrusfrüchte erhalten haben, genasen innerhalb von sechs Tagen. Die Vergleichsgruppe blieb unbehandelt und erhielt

„nothing but a little lenitive electuary“ [Lind, 1757, 152]. Heute wissen wir, dass Zitrusfrüchte das Mittel der Wahl sind, weil sie Vitamin C enthalten und Skorbut auf einen Mangel an diesem Vitamin zurückzuführen ist. Doch da damals die Vitamine noch nicht entdeckt waren, sah man im Zitronensaft eine Art Reinigungsmittel, das die giftigen Teilchen im Körper absondert. 1784 führte eine vom französischen König Ludwig XVI. (1754–1793) ernannte Expertenkommission unter Beteiligung von Benjamin Franklin (1706–1790) einfach verblindete Versuche durch, um zu überprüfen, ob Franz Anton Mesmers (1734–1815) Behauptung von der heilenden Wirkung des animalischen Fluidums („Tierischer Magnetismus“) zutrifft. Eine Versuchsanordnung bestand darin, die Probanden vom Arzt, der sie mesmieren sollte, durch einen Sichtschutz zu trennen. Die Übertragung des Fluidums funktionierte nur, wenn die Versuchsperson von der Behandlung Kenntnis hatte. So kam die Kommission 1785 zu dem Ergebnis: „This agent, this fluid has no existence“ [Kaptchuk, 1998, 396]. Damit war der Streit über die Wirksamkeit und die Wirkung des Mesmerismus aber nicht beendet. Er dauerte auch noch im 19. Jahrhundert an und noch heute gibt es Magnetiseure, die sich in der Tradition Mesmers sehen [Jütte, 1996; Teichler, 2002].

1799 überprüfte der Engländer Dr. John Haygarth (1740–1827) in einem einfachen Blindversuch die umstrittene Heilmethode des amerikanischen Arztes Elisha Perkins (1741–1799), der behauptet hatte, man könne mit seinem aus zwei Metallstäben bestehenden „Traktor“ schädliche Energie („electroid fluid“) aus dem kranken Körper ableiten [Haygarth, 1801]. Die Versuchsanordnung sah wie folgt aus. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine wurden mit den metallenen Traktoren behandelt, die anderen mit hölzernen, die aber äußerlich von den „echten“ nicht zu unterscheiden waren. In beiden Gruppen waren die Behandlungserfolge ungefähr gleich groß.

Die ersten kontrollierten klinischen Versuche mit „inerten“ Substanzen wurden von Ärzten entwickelt, die entweder einen Wirkungsnachweis für die Homöopathie erbringen wollten oder die Absicht hatten, diese neue Heilweise als „Humbug“ zu entlarven [Dean, 2000; Dean, 2003]. Den Anfang machte der deutsch-russische Arzt Dr. J. Herrmann, der 1829 in einem Militärspital in Tulzyn, heute in der Ukraine gelegen, eine Art Outcome-Studie unternahm, bei der die Behandlungserfolge bei Wechselfieberpatienten auf der homöopathischen und allopathischen Station miteinander verglichen wurden [Herrmann, 1831]. In einer Folgestudie, die er kurz danach unter der Aufsicht eines gewissen Dr. Gigers in einem Militärspital in St. Petersburg durchführen konnte, kam ein dritter Studien-Arm hinzu. Die Patienten, die dieser Gruppe zugeteilt wurden, erhielten im Wesentlichen nur Pflege (Bäder, ausreichende Nahrung und Ruhe):

„Im Verlaufe dieser Zeit wurden die Kranken gleichsam in einer Art unschuldigen Täuschung gehalten. Um den Verdacht abzuwenden, als ob man keine Arzneien darreiche, wurden Pillen aus der Krume von weißem Brote oder von Kakao, oder Pulver aus Milchzucker, oder Salepabkochungen verschrieben, wie dies auch in der homöopathischen Abtheilung geschah“ [Lichtenstädt, 1832, 415].

Am Besten schnitt in dieser klinischen Prüfung übrigens die Gruppe ab, die so gut wie keine Therapie, sondern nur menschliche Zuwendung bekommen hatte.

Der erste Doppelblindversuch mit einem Placebo-Arm galt ebenfalls der Überprüfung der Homöopathie. Er fand 1835 in einem Nürnberger Wirtshaus statt [Stolberg, 1996]. Die Initiative ging auf homöopathiekritische Ärzte zurück. Der Versuchsaufbau sah wie folgt aus: Aus gereinigtem Salz und destilliertem Schneewasser wurde eine 30fach potenzierte Kochsalzlösung hergestellt. 100 gründlich gesäuberte Gläser wurden durchnummeriert, gut gemischt

und auf zwei Tische verteilt. Die eine Hälfte füllte man mit der homöopathischen Lösung, die andere mit reinem destilliertem Schneewasser. Nachdem ein Verzeichnis der Gläschen mit ihrem jeweiligen Inhalt angefertigt und versiegelt wurde, durchmischte man die Gläschen nochmals gründlich. Dann empfing jeder Versuchsteilnehmer vom Leiter des Experiments ein Gläschen, das mit Nummer und Empfängernamen in ein zweites Verzeichnis eingetragen wurde. Weder Teilnehmer noch der Versuchsleiter wussten also, wer welche Art von Gläschen erhalten hatte, doch konnte die Verteilung mit Hilfe der versiegelten Verzeichnisse nachvollzogen werden. Das Ergebnis war nicht eindeutig, zumal die Homöopathen Kritik am „Design“ dieser Arzneimittelprüfung am Gesunden übten. Doch in einer Hinsicht war dieser Versuch bahnbrechend: Es war der Beginn der modernen klinischen Arzneimittelstudien, zwar noch nicht randomisiert, aber schon doppelblind. Wie fortschrittlich dieser Versuchsaufbau war, zeigt die Bemerkung des Versuchsleiters, die in die Zukunft wies: „Alles zu vermeiden, was die einzelnen Versuchspersonen den Empfang bestimmt homöopathisch arzneilicher oder bestimmt unarzneilicher Versuchsgaben vermuthen lassen könnte. Selbst die Anfertiger und Vertheiler der Dosen dürfen, wie bei unserem Versuche, nicht erfahren, was dieser oder jener erhalten hat“ [Löhner, 1835, 24].

Es folgten im Verlauf des 19. Jahrhunderts noch weitere placebokontrollierte Studien zur Homöopathie [Dean, 2004], unter anderem 1877 in den USA an der Boston University Medical School durch Conrad J. Wesselhoeft, Sr. (1834–1904). Es handelte sich dabei um eine einfache Verblindung bei einer Arzneimittelprüfung mit *Carbo vegetabilis* [Wesselhoeft et al., 1877]. Doch auch andere Therapien wurden bis zum Beginn des Ersten Weltkriegs in klinischen Studien überprüft, die aber allesamt noch nicht den Kriterien der modernen RCTs entsprechen. Hier eine kurze Übersicht über die wichtigsten Studien [Kaptchuk, 1998]:

1865

Erste placebokontrollierte Studie zu einer medizinischen Standardtherapie (Rheumamittel) im Guy's Hospital in London durch William Withey Gull (1816–1890). Die Placebo-Gruppe erhielt „mint water“, was damals als inerte Substanz galt.

1889

Placebokontrollierte Studie zu Charles Brown-Séquards (1817–1896) Verjüngungskur mit Affenhodenextrakt durch M. G. Variot (1855–1930) in Paris. Der Placebogruppe wird Wasser injiziert.

1895

Systematische Arzneimittelstudien mit Verblindung, u. a. zu Coffein und Cocain durch Wacław Sobierański (1860–1902) in Marburg

1897

Überprüfung der Wirkung von Hypnose durch Hippolyte Bernheim (1840–1919) in Nancy

1911

Erste größere klinische Studie im Doppelblind-Versuch zur Wirkung von Diphtherie-Serum durch Adolf Bingel (1897–1950) in Braunschweig mit insgesamt 937 Patienten

Trotz einzelner Pionierarbeiten dauerte es mehr als ein Jahrhundert, bis placebokontrollierte Studien in der klinischen Forschung zum Standard wurden. Das hing auch mit einer fehlenden Methodenlehre zusammen. Erst 1932 wurde diese von dem Bonner Kliniker Paul Martini (1889–1964) vorgelegt. Seine Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung (zuerst 1932), die vier Auflagen erlebte, war das erste Lehrbuch dieser Art. Auch wenn der Begriff Placebo erst in späteren Auflagen vorkommt, so kannte Martini zweifellos die Problematik des Placeboeffekts, wie wir dem einleitenden Kapitel entnehmen können: „Das beste Mittel zur Ausschaltung suggestiver oder sonstiger unsachlicher Faktoren ist eine unwissentliche Versuchsanordnung. Auf die Hauptgruppe unseres therapeutischen Rüstzeugs angewandt heißt das: die Medikamente müssen in einer Form oder Umhüllung den Kranken gegeben werden, daß ihr spezieller Charakter oder Zweck nicht erkannt werden kann, sie müssen getarnt werden“ [Martini, 1932, 9]. Das Medikament und das unarzneiliche Mittel, das für den Vergleich ausgewählt wurde, mussten also in Form, Farbe und Geschmack identisch sein. Größere Schwierigkeiten sah Martini im Falle der nicht-medikamentösen Heilverfahren. Hier komme es darauf an, „diesen Nachteil durch strengste Fernhaltung jeder Suggestion, manchmal sogar durch Gegensuggestion einigermaßen wettzumachen“ [Martini, 1932, 9]. In den Jahren 1936 bis 1939 überprüfte Martini mit placebo-kontrollierten Einfachblindstudien einzelne homöopathische Arzneimittel [Martini et al., 1938; Martini, 1939]. Geprüft wurden im Einzelnen: Bryonia (Zaunrübe), Secale cornutum (Mutterkorn), Sulfur (Schwefel) und Sepia (Tintenfisch). Kritisch ist an diesen Prüfungen aus heutiger Sicht zu bemerken: das unklare Design mit unterschiedlicher Verum- und Placebo-Phasen, die ungenügende Probandenzahl, eine uneinheitliche Dosierung, mangelnde Kontrolle von Carry-over-Effekten, die einfache Verblindung, die eine Beeinflussung durch den Versuchsleiter zulässt [Walach, 1991]. Im Vergleich zu den damals von Leipziger Homöopathen praktizierten Arzneimittelprüfungen waren die Martinischen Studien in einer Hinsicht auf jeden Fall fortschrittlicher: sie basierten auf einer intraindividuellen Placebokontrolle.

Fast zur gleichen Zeit wuchs auch in England und in den USA das Verständnis dafür, den Faktor Suggestion in klinischen Studien nach Möglichkeit mittels Verblindung zu neutralisieren. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Arbeiten von Harry Gold (1899–1973) an der Cornell University Medical School zu nennen, darunter seine viel beachtete Studie zu Methylxanthin als Mittel zur Behandlung von Angina-Pectoris [Gold et al., 1937]. Einer seiner Mitarbeiter erinnerte sich später daran, dass die Bezeichnung „blind test“, die von den Autoren dieser Studie verwendet wird, durch eine Zigarettenreklame der 1930er Jahre inspiriert wurde [Shapiro/Shapiro, 1997].

Während der placebokontrollierte Doppelblindversuch bereits seit längerem bekannt war, sahen viele Forscher zunächst nicht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Randomisierung. Für dieses Verfahren machte sich zunächst ein Statistiker stark: R. A. Fisher (1890–1962) [Yates, 1964; Craen, 1998]. In seinem Buch *The Design of Experiments* (1935) wies er auf die Bedeutung randomisierter Studien hin [Fisher, 1935]. Doch die meisten Kliniker hielten zunächst wenig von einer Randomisierung, da sie darin eine Einschränkung ihrer Autonomie auf dem Gebiet der therapeutischen Entscheidung sahen. Eine Ausnahme war Austin Bradford Hill (1897–1991), der 1948 den ersten randomisierten Doppelblind-Versuch durchführte, um die Wirkung von Streptomycin zu testen. In seinen Erinnerungen an das damalige Experiment schildert er, wie er alles tat, um das Wort „Randomisierung“ im Studiendesign zu vermeiden, um seine Medizinerkollegen nicht zu verschrecken [Hill, 1990]. Auf die Frage, welche Faktoren zur Einführung von RCTs in die Medizin beigetragen hätten, nannte Hill 1970 in einem

Interview neben der Entwicklung einer Vielzahl neuer, vielversprechender Medikamente (Sulfonamide, Analgetica, Antibiotica, Cortison-Präparate) auch die militärmedizinische Forschung im Zweiten Weltkrieg, bei der neue Methoden und Studiendesigns erprobt worden seien [Shapiro/Shapiro, 1997].

1955 erschien im Journal of the American Medical Association ein Aufsatz von Henry Knowles Beecher (1904–1976) mit dem Titel „The Powerful Placebo“ [Beecher, 1955]. Beecher wertete darin 15 verschiedene Placebo-Studien zur Behandlung von Kopfschmerzen, Übelkeit oder Schmerzen nach Operationen aus. Er kam zu dem Ergebnis, dass von den insgesamt 1082 Patientinnen und Patienten, die an diesen Studien teilnahmen, durchschnittlich 35 % auf Placebos reagierten. Zum ersten Mal war damit der Placeboeffekt quantifiziert und auf relativ breiter Basis wissenschaftlich dokumentiert worden [kritisch: Kienle, 1995]. „The Powerful Placebo“ gilt heute als eine der meistzitierten Arbeiten zum Thema „Placebo“. Die Veröffentlichung in einem stark beachteten Fachorgan trug dazu bei, dass seit den 1950er Jahren die placebokontrollierten Doppelblindstudien in der Pharmaforschung allmählich zum Standard wurden. In Deutschland wurden Beechers Forschungen zum Placebo vor allem durch einen Beitrag zu einem Sammelband der Paul-Martini-Stiftung, der 1984 erschien, bekannt [Beecher, 1984].

In deutschsprachigen Publikationen taucht die Bezeichnung „Placebo“ im Zusammenhang mit kontrollierten klinischen Studien erstmals Ende der 1950er Jahre auf [Haas et al., 1959]. In Martinis Methodenlehre finden die Begriffe „Placebo“ und „doppelter Blindversuch“ dagegen erst in der vierten Auflage von 1968 Eingang.

Anfang der 1970er Jahre nahm die Placeboforschung eine Wende, indem man vom Responder-Konzept Abschied nahm, das besagt, dass es Menschen gibt, die eher als andere auf Placebogaben reagieren. Ein Meilenstein, der den epistemischen Bruch einleitete, war das Buch von Jerome D. Frank mit dem Titel *Persuasion and Healing* (1973), das den Blick auf das sogenannte therapeutische Setting richtete [Frank, 1973]. Für den Placeboeffekt wird die Veränderung von Erwartungen als zentraler Wirkmechanismus angenommen. Es komme lediglich darauf an, bei einem hilfeschuchenden Patienten Hoffnung auf Besserung zu induzieren. Dabei kommen folgende vier Wirkfaktoren zum Tragen [Jacobi, 2005]:

1. Eine als Therapie anzusehende Beziehung zwischen einem Kranken und einer Person mit einer speziellen Ausbildung, die den Heiler in den Augen des Patienten als kompetent erscheinen lässt.
2. Ein formalisiertes Behandlungsangebot in einem passenden institutionellen Rahmen (Klinik, Praxis, Ambulanz etc.). Das therapeutische Setting selbst trägt nach Frank schon zur Erwartung bei, im Krankheitsfall kompetente Hilfe zu bekommen.
3. Ein spezielles Behandlungskonzept, auf dessen Grundlage dem Patienten sein Zustand erklärt und eine Behandlungsstrategie abgeleitet wird.
4. Ein konsistentes Behandlungsritual auf der rationalen Basis dieses Konzepts.
5. Die Wirkung hänge davon ab, wie glaubwürdig im konkreten Einzelfall diese vier Bedingungen realisiert werden.

Ende der 1970er Jahre wurde ein weiteres Kapitel in der Placeboforschung aufgeschlagen, nachdem man die Endorphine entdeckt hatte. Eine amerikanische Forschergruppe wies nach, dass es möglich war, mit Placebos eine Endorphin-Ausschüttung zu erreichen und damit Schmerzrezeptoren auszuschalten [Levine et al., 1978]. Damit war man überzeugt, einem Wirkmechanismus des Placeboeffekts auf die Spur gekommen zu sein. Fast zur gleichen Zeit

experimentierten Robert Ader und Nicholas Cohen mit einem Stamm von Mäusen, die aufgrund einer Überreaktion des Immunsystems, die üblicherweise mit einem immunsuppressiven Medikament behandelt wird, spontan erkrankten [Ader et al., 1975]. Die beiden Forscher konnten zeigen, dass sich durch Konditionierung das Verum durch Zuckerwasser ersetzen ließ. Damit war klar, dass der Placeboeffekt offenbar nicht auf ein besonderes, zwischenmenschliches Interaktionsverhältnis reduziert werden kann.

Zu Beginn der 1980er Jahre kam es zu einer weiteren Entwicklung. 1983 schlug der amerikanische Anthropologe Daniel E. Moerman von der Michigan University vor, den Begriff des „Placeboeffekts“ durch „meaning response“ (Reaktion auf Bedeutung) zu ersetzen [Moerman, 1983].

1985 wurde erstmals der Ruf laut, die unterschiedlichen Forschungsstränge zusammenzuführen. Die amerikanischen Autoren L. White, B. Tursky und G. E. Schwartz plädierten für eine „integrative synthesis of all relevant view and factors“ [White et al., 1985, 446]. Diese Zusammenfassung ist bis heute trotz einiger Ansätze [Shapiro/Shapiro, 1997; Benedetti, 2009] weitgehend Desiderat geblieben.

2.4 Zusammenfassung

Der Terminus „Placebo“ lässt sich im medizinischen Sprachgebrauch erst seit etwas über 200 Jahren nachweisen. Dabei war das, was wir heute unter Placeboeffekt verstehen, nicht nur Ärzten, sondern auch Laien durchaus, wenngleich nicht als Begriff, so doch als Phänomen bereits seit der Renaissance bekannt. Erst im zweiten Drittel des 18. Jahrhunderts wurde diese Erscheinung, oder wenigstens ein Teilaspekt davon, mit dem Wort „Placebo“ umschrieben.

Das Wort „Placebo“ (wörtlich: ich werde gefallen) stammt aus der lateinischen Bibelübersetzung (Psalm 116), entspricht aber nicht dem hebräischen Urtext. Über das Totenbrauchtum des späten Mittelalters kam der Ausdruck schließlich mit der (negativen) Bedeutung „jemandem einen Gefallen tun“ in den medizinischen Sprachgebrauch.

Die ersten kontrollierten klinischen Versuche mit „inerten“ Substanzen wurden im frühen 19. Jahrhundert von Ärzten entwickelt, die entweder einen Wirkungsnachweis für die Homöopathie erbringen wollten oder die Absicht hatten, diese neue Heilweise als „Humbug“ zu entlarven. Erst mit Paul Martini (1932) entdeckte die medizinische Methodenlehre das Placebo als Kontrolle in Arzneimittelstudien. 1955 wurde in einem Aufsatz von Henry Knowles Beecher der Placeboeffekt erstmals quantifiziert und auf relativ breiter Basis wissenschaftlich dokumentiert. „The Powerful Placebo“ gilt heute als eine der meistzitierten Arbeiten zum Thema „Placebo“. Die Veröffentlichung in einem stark beachteten Fachorgan trug dazu bei, dass seit den 1950er Jahren die placebokontrollierte Doppelblindstudien in der Pharmaforschung allmählich zum Standard wurden.

Literatur

Ader RA, Cohen N: Behaviorally Conditioned Immunosuppression. *Psychosomatic Medicine* 1975; 37: 333–340.

Andersen L O, Claësson M H, Hróbjartsson A, Sørensen A N: Placebo. *Historie, biologi og effekt*. Akademisk Forlag, Kopenhagen 1997.

Aronson J: When I use a word ... Please, please me. *British Medical Journal* 1999; 318: 716.

- Bacon F:** Essays. Introduction by Hawkins, M. J. J. M. Dent & Sons, London 1972.
- Beecher HK:** Die Placebowirkung als unspezifischer Wirkungsfaktor im Bereich der Krankheit und der Krankenbehandlung. In: Placebo – das universelle Medikament? Mainz: Paul-Martini-Stiftung, 1984, 25–42.
- Beecher HK:** The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association* 1955; 159: 1602–1606.
- Benedetti F:** Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford University Press, New York 2009.
- Bolte J:** Placebo singen. *Korrespondenzblatt des Vereins für niederdeutsche Sprachforschung* 1885; 10: 19–20.
- Chaucer G:** *Canterbury Tales*. In: Chaucer C: Complete Works, ed by Rev. W.W. Skeat. Clarendon Press, Oxford 1912.
- Craen T:** Placebo and placebo effects in clinical trials. *Academisch proefschrift Universiteit van Amsterdam* 1998.
- Cullen W:** Clinical Lectures 1772 Feb/Apr RCPE Manuscript Cullen 4/4 218–9 (Faksimile: http://www.jameslindlibrary.org/trial_records/17th_18th_Century/cullen/culle/n-kp.html, letzter Zugriff 17.10.2007)
- Cullen W:** Clinical Lectures 1772-3 RCPE Manuscript Cullen 4/2 299-300 (Faksimile: http://www.jameslindlibrary.org/trial_records/17th_18th_Century/cullen/cullen-kp.html, letzter Zugriff 17.10.2007)
- Dean ME:** A homeopathic origin for placebo controls: ‚An invaluable gift of God‘. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2000; 6: 58–66.
- Dean ME:** „An innocent deception“: placebo controls in the St Petersburg homeopathy trial, 1829–30 (2003). *The James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org, letzter Zugriff 17.10.2007).
- Dean ME:** *The Trials of Homeopathy. Origins, Structure and Development*. KVC-Verlag, Essen 2004.
- Detje F:** Über die Kunst, Metaphern zu mischen. Teil I: Allgemeine Informationen über Pieter Bruegels Gemälde „Die holländischen Sprichwörter“, 1559 [1999]. (<http://www.deproverbio.com/DPjournal/DP,5,1,99/DETJE/Bruegel1.html#Anm4>, letzter Zugriff 16.10.2007).
- Fisher RA:** *The Design of Experiments*. Oliver and Boyd, Edinburgh 1935.
- Fraenger W:** *Der Bauern-Bruegel und das deutsche Sprichwort*. Eugen Rentsch, Erlenbach-Zürich u. a. 1923.
- Frank JD:** *Persuasion and Healing. A comparative study of psychotherapy*. Rev. edition Johns Hopkins University Press, Baltimore 1973.
- Gold H, Kwit N T, Otto H:** The Xanthines (Theobromine and Aminonphylline) in the Treatment of Cardiac Pain. *JAMA* 1937; 108: 2173–2179.
- Haas H, Fink H, Härtfelder G:** Das Placeboproblem. *Fortschritte der Arzneimittelforschung* 1959; 1: 279–454.
- Hahnemann S:** *Die Chronischen Krankheiten*. 2. Aufl., Bd. 1. Arnold, Leipzig 1835.
- Hahnemann S:** *Heilart des jetzt herrschenden Nerven- oder Spitalfiebers* (1814). In: Hahnemann S: *Kleine Medizinische Schriften*, hrsg. von Schmidt J M., Kaiser D. Karl F. Haug Verlag, Stuttgart 2001.
- Haygarth J:** *Of the Imagination, as a Cause and as a Cure of Disorders of the Body; Exemplified by Fictitious Tractors and Epidemic Convulsions*. R. Cruttwell, Bath 1801.
- Herrmann J:** *Amtlicher Bericht des Herrn D. Herrmann über die homöopathische Behandlung im Militärhospital zu Tulzyn in Podolien, welche er auf Befehl Sr. Maj. des Kaisers Nicolaus I. unternommen; nebst einer Abhandlung über die Kur der Wechselfieber*. *Annalen der homöopathischen Klinik* 1831; 2: 380–399.
- Hieronimus:** *Epistola CVI Ad Sunniam et Fretelam*: „Placebo Domino in regione vivorum [...] pro quo in Graeco legisse vos dicitis: Placebo in conspectu Domini. Sed hoc superfluum est.“ (<http://patrologia.narod.ru/patrolog/hieronym/epist/epist04.htm>, letzter Zugriff 19.10.2007)
- Hill A B:** *Suspended Judgment: Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The First Randomized Clinical Trial*. *Controlled Clinical Trials* 1990; 11: 77–79.

- Holtz** [Ziegeleibesitzer] an Dr. Samuel Hahnemann, Brief vom 8.9.1832, Archiv des Instituts für Geschichte der Medizin der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart, Bestand B 321150.
- Jacobi F**: Wie werden therapeutische Interventionen entwickelt und beurteilt? (<http://psylux.psych.tu-dresden.de/i2/klinische/studium/ws0506/B15-jacobi-entwicklung-beurteilung-201105.pdf>, letzter Zugriff 31.10.2007).
- Jacobs B**: Biblical origins of placebo. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000; 93: 213–214.
- Jefferson, T.**, Brief vom 21.6.1807 an Dr. Caspar Wistar.
<http://www.iupui.edu/~histwhs/h364.dir/jeffwistar.html> (letzter Zugriff 8.11.2007).
- Jones N**: Two Middle French Expressions. *Modern Language Review* 37 (1942), 198–199.
- Jütte R**: Geschichte der alternativen Medizin. Von der Volksmedizin zu den unkonventionellen Therapien von heute. C. H. Beck, München 1996.
- Kaptchuk TJ**: Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine* 1998; 72: 389–433.
- Kerr CE, Milne I, Kaptchuk TJ**: William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *The James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org, letzter Zugriff 8.10.2007).
- Kienle GS**: Der sogenannte Placeboeffekt. Illusion, Fakten, Realität. Schattauer, Stuttgart, New York 1995.
- Levine JD, Gordon NC, Fields, HL**: The Mechanism of Placebo-Analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654–657.
- Lichtenstädt J**: Beschluss des Kaiserl. Russ. Medicinalraths [sic] in Beziehung auf die homöopathische Heilmethode. *Litterarische Annalen der gesammten Heilkunde* 1832; 24: 412–420.
- Lind J**: A treatise on the scurvy [...]. 2. Aufl. Millar, London 1757.
- Löhner G**: Die homöopathischen Kochsalzversuche zu Nürnberg. G. Löhner, Nürnberg 1835.
- Martini P, Brückmer M, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A**: Homöopathische Arzneimittel-Nachprüfungen. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1938; 191: 141–171.
- Martini P**: Die Arzneimittelprüfung und der Beweis des Heilerfolges. In: *Allgemeine homöopathische Zeitung* 1939; 187: 154–167.
- Martini P**: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung. Julius Springer, Berlin 1932.
- Moerman DE**: Physiology and Symbols: The Anthropological Implications of the Placebo Effect. In: Romanucci-Ross L, Moerman DE, Tancredi LR (eds.): *The Anthropology of Medicine*. J. F. Bergin Publishers, New York 1983: 156–167.
- Montaigne M**: Essays, übersetzt von H. Stilett. Eichborn, Frankfurt/M. 1998.
- Papsch M**: *Krankenjournal D 38 (1833-1835)*. Kommentarband zur Transkription. Karl Haug Verlag, Stuttgart 2007.
- Röhrich L**: *Lexikon der sprichwörtlichen Redensarten*. 5 Bde. Herder, Freiburg/Brsg. 1994.
- Shapiro AK, Shapiro E**: *The powerful placebo: from ancient priest to modern physician*. Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore 1997.
- Stolberg M**: Die Homöopathie auf dem Prüfstein. Der erste Doppelblindversuch der Medizingeschichte im Jahr 1835. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1996; 138: 364–366.
- Teichler JU**: „Der Charlatan strebt nicht nach Wahrheit, er verlangt nur Geld.“ Zur Auseinandersetzung zwischen naturwissenschaftlicher Medizin und Laienmedizin am Beispiel von Hypnotismus und Heilmagnetismus. Franz Steiner Verlag, Stuttgart 2002.
- Tröhler U**: „To improve the evidence of medicine“. The 18th century British origins of a critical approach. *Royal College of Physicians of Edinburgh, Edinburgh* 2000.
- Walach H**: Die homöopathischen Arzneimittelprüfungen von Martini (1936-1939). *Allgemeine homöopathische Zeitung* 1991; 236: 137–142, 186–197.
- Wander KF**: *Deutsches Sprichwörter-Lexikon*. Bd. 3. Brockhaus, Leipzig 1867.
- Wesselhoef C Sr**: A reproving of Carbo vegetabilis. Made for the purpose of demonstrating the necessity of counterests in drug-proving. Transactions of the Thirtieth Session of the American Institute of Homoeopathy. Sherman: Philadelphia 1877: 184–280.
- White LB, Tursky B, Schwartz GE**: *Placebo: Theory, Research and Mechanisms*. Guilford Press, New York 1985.
- Yates F**: Sir Ronald Fisher and the Design of Experiments. *Biometrics* 1964; 20: 307–321.

3 Unterschiedliche Formen von Placebos

3.1 Pharmazeutische Darreichungsformen von Placebos	35
3.2 Effekte der unterschiedlichen Darreichungsformen von Placebo-Medikamenten ..	36
3.3 Praktische Hinweise	37
3.4 Placebo-Operationen in der klinischen Forschung	37
3.5 Placebos in der Akupunktur	39
3.6 Placebos im Rahmen der Erforschung nicht-medikamentöser Interventionen	40
3.7 Formen des Placebos in der Psychiatrie und Psychotherapie	41
3.8 Zusammenfassung	42

3 Unterschiedliche Formen von Placebos

Entsprechend der Definition (s. Kapitel „Definitionen“) handelt es sich bei Placebos um sogenannte Scheinmedikamente, die in jeglicher pharmazeutischer Darreichungsform verfügbar sind. Im Sinne eines weitgefassten Placebobegriffs, der die Gabe eines Placebomedikaments bzw. einer Placeboprozedur, den Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes an die unterschiedlich gelungene Arzt-Patienten-Interaktion mit einschließt, sind auch andere Formen wie interventionell-operative Methoden (z. B. Placebo-Akupunktur, Placebo-Operation) und psychosoziale Interventionen zu berücksichtigen.

3.1 Pharmazeutische Darreichungsformen von Placebos

Sowohl für die medizinisch intendierte Gabe eines Placebos, aber insbesondere im Rahmen klinischer Studien zum Zwecke der Verblindung, sollten Placebos in Form, Farbe, Geschmack und anderen Eigenschaften (z. B. Fließeigenschaften in einem Infusionsschlauch) von einem bzw. dem Verum möglichst nicht zu unterscheiden sein.*

Während es im klinischen Alltag (zur Problematik der Täuschung s. das Kapitel „Ethische Aspekte“) ausreichend ist, irgendeine wirkstofffreie Medikation zu verabreichen, z. B. eine runde, weiße Tablette oder 20 Tropfen einer bitteren, bräunlichen Flüssigkeit, werden bei der klinischen Arzneimittelprüfung hohe Anforderungen an die Ähnlichkeit gestellt. So werden feste, orale Darreichungsformen (z. B. Tablette, Kapseln, Dragees) mit identischem Äußeren produziert. Ist beispielsweise das Verum-Präparat eine schnell auflösende Tablette, die bei der Einnahme auf der Zunge einen unangenehmen Geschmack hinterlässt, so muss das Placebo entweder auch diesen Geschmack haben oder Verum und Placebo werden mit einer Schicht überzogen, damit sich die Tablette erst im Magen auflösen kann. Verum und Placebo können in eine Kapsel verpackt werden, müssen aber dann zumindest identisch aussehen. Findige Studienteilnehmer öffnen bisweilen solche Kapseln, um zu prüfen, ob sich darin etwas befindet und ob der Inhalt im Verlauf der Studie immer gleich aussieht. Ähnliche Vorkehrungen werden für Tropfen getroffen, wobei es oftmals nicht einfach ist, für das Placebo einen vergleichbaren (bitteren!) Geschmack zu treffen.

Bei manchen parenteral zu applizierenden Arzneistoffen reicht es für die Placebogabe aus, auf Kochsalz o. Ä. zurückzugreifen. Bei anderen Arzneistoffen müssen die Placebo-Darreichungsformen gefärbt, farbige Spritzen genommen oder dunkel gefärbte Infusionsschläuche etc. benutzt werden. Spätestens in diesem Fall tritt das Problem auf, dass eine kühle Kochsalzlösung subcutan injiziert höchstwahrscheinlich eine analgetische Wirkung hat. Erfahrene Pa-

* Selbstverständlich sollte die Zusammensetzung und Zubereitung des Placebos auf pharmakologisch inaktiven Stoffen (z. B. Milchzucker) beruhen und es muss stets überprüft werden, ob die verwendeten Bestandteile in der zu untersuchenden Indikation und Population nicht doch irgendeine Wirkung haben können.

tienten werden ein Medikament auch daran erkennen, wenn es an der Einstichstelle brennt. Bei Dermatika und transdermalen therapeutischen Systemen spielen Konsistenz und Geruch eine Rolle. Dieser Sachverhalt kann an folgendem kleinen Beispiel verdeutlicht werden. In einer placebokontrollierten Studie mit Nikotinpflastern sollen anfänglich alle Patienten ein Placebo-Pflaster erhalten, danach für mehrere Wochen verschiedene Dosierungen der Nikotinpflaster. Dies birgt Probleme, weil allein schon am fehlenden Nikotingeruch Placebos erkannt werden. In solchen Fällen muss gelegentlich auf sog. „unreine“ Placebos (siehe das Kapitel „Definitionen“) zurückgegriffen werden: man gibt eine pharmakologisch nicht ausreichende, aber olfaktorisch aktive Dosis Nikotin hinzu, um die Entblindung durch den Patienten zu verhindern [Merz et al., 1993].

3.2 Effekte der unterschiedlichen Darreichungsformen von Placebo-Medikamenten

Schon der Volksmund weiß, dass Medizin üblicherweise unangenehm sein und bitter schmecken muss, wenn sie wirken soll. Dies gilt, wie ältere Studien zeigen, auch für Placebos. Analog dazu sollten also auch Placebos bitter schmecken. Danach stellten sich bitter und unangenehm schmeckende Medikamente als die wirksamsten heraus [Lasagna, 1955; Leslie, 1954].

Neben dem Applikationsweg spielen bei festen oralen Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln etc.) die Farbe und Größe, aber auch der Name eine entscheidende Rolle.

Kapseln werden offenbar von den Patienten als stärkere Pharmaka wahrgenommen als Tabletten [Buckalew, 1982; Hussain, 1972]. Beim Vergleich einer Placebo-Tablette mit einem Placebo-Schlaftrunk und einer schillernden Placebo-Kapsel erwies sich die Kapsel als erfolgreichste Darreichungsform mit einer Response-Rate von 81 % versus 29 % (Tablette) bzw. 71 % (Schlaftrunk) [Kuschinsky, 1975]. Die Größe spielt eine wichtige Rolle: sehr kleine Tabletten werden als hochwirksam betrachtet ebenso wie sehr große Tabletten, beide im Vergleich zu einer mittleren Größe [Brody/Brody, 2000].

Im Hinblick auf orale und parenterale Darreichungsformen werden mit Schmerzen verbundene Injektionen stets für wirksamer gehalten als die orale Applikation [Beecher, 1955]. In einer Metanalyse von 22 placebokontrollierten Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Sumatriptan wurden die Ansprechraten in Relation zum Setting (Krankenhaus, ambulant), der Applikationsform und den teilnehmenden Ländern analysiert. Betrachtet man nur die Studien, die im Krankenhaus durchgeführt wurden, so waren 2 Stunden nach oraler Gabe des Placebo 22,3 % beschwerdefrei, hingegen 34,0 % der Patienten nach subcutaner Gabe des Placebos. Im ambulanten Setting war dieser Unterschied nicht ganz so groß, in einer multivariaten Analyse betrug der Unterschied in der Placebo-Responserate zwischen p.o. und s.c. 5,8 % [de Craen et al., 2000]. Aus dieser Studie ließen sich weitere, interessante Befunde ableiten: bei den Studienpatienten aus den USA lag die Placebo-Responserate nur bei 22,3 %, während sie bei den europäischen Patienten 27,1 % betrug. Hingegen war die Placebo-Response nach s.c. Applikation in den USA mit 33,6 % signifikant höher als diejenige mit 25,1 % in Europa.

Bei Tranquillantien bevorzugten männliche Patienten die orangefarbenen Kapseln. Diese zeigten bei ihnen auch die bessere Wirksamkeit, dagegen entschieden Frauen sich häufiger für blaue Kapseln und berichten bei diesen eine bessere Wirksamkeit [Cattaneo et al., 1970]. In einer anderen Untersuchung mit verschiedenfarbigen Oxazepam-Tabletten zeigte sich, dass Angstsymptome am besten mit grünen Oxazepam-Tabletten behandelt werden konnten,

während depressive Symptome das beste Ansprechen auf gelbe Oxazepam-Tabletten aufwiesen [Schapira et al., 1970]. In einer Studie erhielten 100 Medizinstudenten entweder blaue oder pinkfarbene Placebos mit der Angabe, es handle sich um ein Sedativum oder ein Stimulans [Blackwell et al., 1972]. Unter dem blauen Placebo berichtete die Mehrzahl der Studenten Müdigkeit (72 %) und herabgesetzte Aufmerksamkeit (66 %) im Vergleich zu denjenigen, die die pinkfarbenen Placebos erhielten (37 % bzw. 26 %). In einem Vergleich zwischen orangefarbenen und blauen Hypnotika erwiesen sich die blauen als wirksamer [Luchelli et al., 1978], während rote Analgetika-Placebos bei rheumatoider Arthritis so wirksam waren wie verabreichte Verum-Präparate und wirksamer als gelbe, grüne und blaue Placebos [Huskinson, 1974]. Insgesamt scheinen also aus Patientensicht blaue und grüne Tabletten/Kapseln die besseren Sedativa zu sein. Gelben, orangefarbenen und roten Tabletten wird eher eine stimulierende bzw. antidepressive Wirkung zugeschrieben [de Craen et al., 1996]. Allerdings sind hinsichtlich der Farbwirkung kulturell oder ethnisch bedingte Unterschiede zu beobachten [Baland, 2000; Moerman, 2000].

3.3 Praktische Hinweise

Wenn die ethischen und rechtlichen Voraussetzungen für eine Placebogabe im Praxisalltag erfüllt sind, ergeben sich folgende Möglichkeiten: Eine sehr häufig angewandte Methode ist die Verordnung von sogenannten Pseudoplacebos – vorhanden in allen Applikationsvarianten –, die üblicherweise mit einem offiziellen Beipackzettel versehen sind. Diese vermitteln am ehesten das Bild eines „Verums“. Sollte der Arzt/die Ärztin einen anderen Weg wählen, bietet sich die direkte Rezeptur an (z. B. Rp. Kaps. Arteficiae, grün-weiß, – XX, S.: 1 x 1 zur Nacht), denn jede Apotheke ist in der Lage, solche Kapseln, Zäpfchen oder Salben herzustellen. Selbstverständlich erfolgt die Verordnung auf einem Privatrezept. Die gute Zusammenarbeit mit dem ortsansässigen Apotheker bzw. ein Vermerk auf dem Privatrezept mit der Bitte um Rücksprache vor Abgabe erleichtern das Verfahren. Obwohl, wie bekannt, die Applikation einer Spritze durch den Arzt (z. B. NaCl-Lösung) einen höheren Placeboeffekt bewirkt, wie aus der Literatur zu entnehmen ist, sei davor gewarnt, da die Gabe von i.v.- oder i.m.-Spritzen mit einer höheren Nebenwirkungsrate behaftet ist (lokale Reaktionen, Infekte, etc.), so dass sich dieser Weg in der täglichen Praxis eigentlich verbietet.

3.4 Placebo-Operationen in der klinischen Forschung

In der Erforschung operativer Methoden wird die Scheinoperation als Placebo-Kontrolle oftmals kontrovers diskutiert. Dem vorausgeschickt sei der Hinweis, dass in der tierexperimentellen Forschung Scheinoperationen zum Standard gehören: einer Gruppe von Tieren wird durch einen operativen Eingriff beispielsweise eine Aortenisthmusstenose induziert, ein Hormonmangel durch Ovariectomie herbeigeführt, oder eine künstliche, standardisierte Hirnischämie durch Unterbindung einer Arterie erreicht. Einer kleinen Gruppe von Tieren wird nur ein Hautschnitt an der entsprechenden Stelle zugefügt, so dass sich äußerlich die Tiere nicht oder nur kaum unterscheiden. Nach der Operation erhalten alle Tiere in der Regel randomisiert bestimmte Behandlungsverfahren, z. B. Pharmaka, um den Effekt derselben auf den gesetzten Defekt zu ermitteln. Dabei dienen die zum Schein operierten Tiere weniger als Pla-

cebo-Kontrolle (diese wird zusätzlich noch bei den operierten Tieren benötigt), sondern als quasi-gesunde Kontrollgruppe ohne den künstlich erzeugten Defekt.

Einige berühmte Beispiele aus dem Bereich der operativen Humanmedizin seien hier genannt. Einige Zeit glaubte man, dass man Angina pectoris mittels Durchtrennung der Arteria mammaria behandeln könne. Dieser Eingriff wurde bis Ende der 1960er Jahre nicht selten durchgeführt, bis Dimond et al. im Rahmen einer kontrollierten Studie nachwies, dass Patienten nach diesem Eingriff symptomatisch nicht besser gestellt waren als solche Patienten, denen man nur einen Hautschnitt (sham surgery) zugefügt hatte [Dimond et al., 1960].

Auch bei Scheinoperationen gibt es reine und unreine Placebos. Der Morbus Menière ist z. B. eine Krankheit, unter der viele Patienten leiden und für die eine Fülle von Therapien zur Verfügung steht, wobei meist nur eine Kombination letztendlich zur Symptomlinderung führt. Eine therapeutische Option beinhaltet eine Shunt-Implantation am Saccus endolymphaticus. Um die Wirksamkeit dieses Eingriffes zu prüfen, erfolgten eine Randomisierung sowie ein Vergleich (Observer-blind) mit einer Mastoidektomie. Nach 3 Jahren waren in beiden Gruppen ca. 70 % der Patienten beschwerdefrei [Bretlau et al., 1984]. Mittlerweile ist bekannt, dass die Dekompression des Saccus endolymphaticus ein wesentlicher Bestandteil ist und die Mastoidektomie in der „Placebo-Gruppe“ wahrscheinlich eine sehr wirksame Therapie war [Sajjadi/Paparella, 2008].

In einer randomisierten Studie erhielten von insgesamt 180 Patienten mit Kniegelenksarthrose jeweils die Hälfte eine Arthroskopie mit Debridement sowie Lavage und die andere Hälfte nur drei Hautschnitte [Moseley et al., 2002]. Im Operations-Saal wurde mit Kochsalzlösung hantiert, um so eine Lavage vorzutauschen. Zudem wurden die Patienten so lange dort behalten, wie es auch für ein Debridement erforderlich gewesen wäre. Damit beide Gruppen postoperativ die gleiche Behandlung erhielten, wurden die Knie gleichermaßen versorgt und einer physikalischen Therapie zur Mobilisation zugeführt. Nachuntersuchungen erfolgten über 2 Jahre. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt ließ sich ein Unterschied zwischen der Scheinoperation und der Lavage bzw. dem Knorpel-Debridement finden. Aufgrund der Häufigkeit und „Normalität“ des Eingriffes wurden die Durchführung der Studie an sich sowie die Ergebnisse intensiv diskutiert. Ebenfalls im New England Journal of Medicine wurde unlängst [Kirkley et al., 2008] eine weitere randomisierte Studie – ohne Scheinoperationskontrollgruppe – publiziert, die bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv bei optimaler physikalischer und pharmakologischer Therapie ebenfalls keinen Zusatznutzen der Operation ergab.

Die Vertebroplastik ist bislang bei schmerzhaften, nicht heilenden osteoporotischen Frakturen eine recht häufig angewendete Behandlungsalternative. Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie hat die Effektivität gegenüber der konservativen Therapie evaluiert. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Nach drei Monaten betrug die Schmerzreduktion auf der 10er Skala nach Vertebroplastik 2.6 Punkte und nach Placebo-Operation 1.9 Punkte [Buchbinder, 2009; Birkenmayer/Huber-Wagner, 2010]. Verbesserungen in der Schmerzsymptomatik bei Nacht und in Ruhe sowie in der physischen Funktion und der Lebensqualität waren dagegen in beiden Gruppen vergleichbar. Erneute Wirbelfrakturen innerhalb eines halben Jahres traten bei 3 Patienten der Vertebroplastikgruppe und bei 4 der Placebogruppe auf.

Zur wissenschaftlich objektivierbaren Überprüfung des Effektes einer Transplantation embryonaler dopaminerger Neurone in das ZNS von Patienten mit schwerstem Morbus Parkinson führte man eine randomisierte Studie mit Scheinoperationskontrolle durch [Freed et al., 2001]. Die Hälfte der Patienten erhielt Bohrungen in der frontalen Schädeldecke, die Dura

mater wurde unverletzt belassen. Im Gegensatz zu den vorher publizierten offenen Studien zeigte sich nur ein geringfügiger Behandlungseffekt. Nach der einjährigen Beobachtungsphase bestand die Möglichkeit für die Patienten der Scheinoperationsgruppe, eine Verum-Therapie zu erhalten. Hiervon machten 13 Patienten Gebrauch. Die vorliegenden Beispiele beleuchten die Notwendigkeit des Einsatzes von Scheinoperationen, d. h. von Placebos auch im Bereich der Chirurgie.

Die Beispiele weisen darüber hinaus auf die ethische und rechtliche Problematik in diesem Bereich hin, da die Patienten neben beträchtlichen Unannehmlichkeiten auch oft nicht vertretbare Risiken hinnehmen müssen [Edward et al., 2005; Horng/Miller, 2003] (siehe auch die Kapitel „Ethische Aspekte“ und „Rechtliche Problematik“).

3.5 Placebos in der Akupunktur

Insbesondere in den letzten Jahren wurde auf internationaler Ebene eine intensive Diskussion zu dem Thema der adäquaten Placebokontrolle für Akupunktur geführt. Angeregt wurde diese Diskussion von Ergebnissen im Rahmen der Modellvorhaben Akupunktur, die in Deutschland durchgeführt wurden. Insgesamt hatte nur eine von 8 Studien, in denen die Akupunktur mit einer Scheinakupunktur verglichen wurde, einen signifikanten Unterschied gefunden [Witt et al., 2006]. Auffällig waren jedoch die hohen Ansprechraten der Patienten in den Scheinakupunkturgruppen. Bei Migräne lag z. B. der Anteil der Patienten, die 50 % weniger Kopfschmerztage nach Behandlung hatten, bei 50 % in der Akupunktur und der Scheinakupunkturgruppe [Linde et al., 2005; Diener et al., 2006]. In den im Rahmen der Modellvorhaben durchgeführten Studien wurde als Scheinakupunktur eine oberflächliche Akupunktur an Nichtakupunkturpunkten (penetrierende Scheinakupunktur) durchgeführt. Grundsätzlich kommen zwei Formen der Scheinakupunktur zum Einsatz:

1. eine nicht-penetrierende und
2. eine penetrierende.

Unabhängig von der Form der Scheinakupunktur ist es wichtig, dass die Patienten verblindet bleiben. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass Patienten mit größeren Erwartungen an die Therapie deutlich mehr von der Behandlung profitierten [Linde et al., 2007].

Bei der penetrierenden Scheinakupunktur liegen die gewählten Punkte meist an Körperstellen, an denen sich keine Akupunkturpunkte befinden. Aufgrund der Vielzahl von Akupunktursystemen gestaltet sich die Festlegung dieser Körperstellen jedoch oft als problematisch. In manchen Studien wurde auch in direkter Nähe der richtigen Akupunkturpunkte eingestochen [Xue et al., 2007]. Da die genaue Lage und das Größenareal einzelner Akupunkturpunkte naturwissenschaftlich bisher nicht belegt sind, ist dieses Vorgehen jedoch eher nicht zu empfehlen.

Die Streitberger Nadel ist die am häufigsten verwendete nicht-penetrierende Scheinakupunkturnadel [Streitberger/Kleinhenz 1998]. Es handelt sich dabei um eine stumpfe Nadel, die sich durch das Aufsetzen auf der Haut in den Schaft schiebt und dem Patienten das Gefühl der Hautpenetration vermittelt. Die Befestigung auf der Haut erfolgt durch einen Plastikring, der mit Pflaster auf der Haut fixiert wird. Der Plastikring muss, um die Verblindung innerhalb der Studie zu gewährleisten, auch bei den richtigen Akupunkturnadeln verwendet werden. Die Verwendung der Streitberger Nadel ist relativ kostenintensiv, was bei der Studienplanung

zu berücksichtigen ist. Trotz der etwas aufwändigeren Nadelapplikation hat sich die Streitberger Nadel in Studien bezüglich der Handhabung und der Verblindung bewährt [McManus et al., 2007]. Es sollte aber auch berücksichtigt werden, dass es beim Aufsetzen der Streitberger Nadel auf die Akupunkturpunkte zu einer Akupressur kommt bzw. in Einzelfällen zu einer Hautpenetration kommen kann und damit physiologische Effekte ausgelöst werden [Birch, 2006]. Dies lässt sich durch eine korrekte Handhabung der Placebo-Nadel reduzieren [McManus et al., 2007]. Deutlicher ist diese Problematik bei der penetrierenden Scheinakupunktur, da hier durch das Einstechen der Nadel in die Haut und die darunterliegenden Gewebeschichten physiologische Effekte ausgelöst werden [Endres et al., 2007]. Diese Effekte sind bezogen auf die Akupunkturpunkte unspezifisch, gehen aber deutlich über einen Placeboeffekt hinaus [Birch, 2006].

Einige Autoren sehen für die Akupunktur bisher kein inertes Placebo, weshalb im Zusammenhang von Scheinakupunktur in der Literatur auch die Auffassung vertreten wird, hier könne nicht grundsätzlich von Placebo gesprochen werden [Birch, 2006].

Vergleicht man die penetrierende und die nicht-penetrierende Scheinakupunktur, wird deutlich, dass durch die Penetration der Haut ein größerer Effekt zu erwarten ist und damit auch der Respons in dieser Kontrollgruppe größer sein wird. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass mit der Anwendung der beiden Methoden unterschiedliche Fragestellungen beantwortet werden können [Kim, 2008]. Bei der Wahl der nichtpenetrierenden Akupunktur lässt sich nur feststellen, ob das Einstechen von Akupunkturnadeln wirksam ist. Der Einsatz der penetrierenden Akupunktur hingegen gibt Auskunft darüber, ob die Wahl der Akupunkturpunkte und deren Nadelung gemäß dem therapeutischen Postulat der Traditionellen Chinesischen Medizin wirksam sind. Die in Deutschland im Rahmen der Modellvorhaben durchgeführten Studien haben sich mit Letzterem beschäftigt. Das Problem der Kontrolle bei Akupunktur potenziert sich bei vielen anderen, teilweise invasiveren Stimulationsverfahren in der Therapie wie beispielsweise der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) oder der Sacralwurzelstimulation.

3.6 Placebos im Rahmen der Erforschung nicht-medikamentöser Interventionen

Auch in anderen, nicht-pharmakologischen Bereichen kann zur Objektivierung der Ergebnisse einer wie auch immer gearteten Intervention eine Placebo-Kontrolle wünschenswert sein. Hier ist zu diskutieren, inwieweit beispielsweise ein 20-minütiges Gespräch als reine oder unreine Placebo-Kontrolle gewertet werden kann, wenn in einer Studie der Einfluss einer 50-minütigen Psychotherapie-Sitzung evaluiert wird. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde der Einfluss einer schriftlichen Information bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen untersucht. Die Kontrollgruppe erhielt eine „Placebo-Broschüre“, die anstelle zielgerichteter Information nur eine allgemeine Beschreibung von universitären Lehrpraxen enthielt [Floer et al., 2003]. Gerade diese beiden Beispiele zeigen deutlich auf, welche Kreativität in die Herstellung von nicht-pharmakologischen Placebos gesteckt werden muss, um die intendierte Wirkung einer Intervention – in Analogie zur intendierten, pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels – möglichst frei von Verzerrungen zu messen.

Die Untersuchungs- und Behandlungsmethode in der Manuellen Medizin, bei der „mit der Hand“ gearbeitet wird, lässt eine Verblindung schwierig erscheinen. Sie ist jedoch grund-

sätzlich möglich [Ernst & Harkness 2001; Santilli et al., 2006]. Placebokontrollierte Studien sind ebenfalls durchgeführt worden [Buchmann et al., 2005; Perry & Green 2008; Vicenzino et al., 1996]. Als „sham“ oder als „Placebo“ können dabei verschiedene Techniken eingesetzt werden. So können für „sham“-Manipulationen (thrust technique) oder „sham“-Mobilisationen die Patienten nur in die Ausgangsposition für die therapeutische Intervention gebracht werden, ohne dann zu intervenieren. Eine Variante besteht in einer nicht sinnvollen und therapeutisch unwirksamen Intervention. Weiterhin können die Hände des Untersuchers/Therapeuten an Körperregionen angelegt werden, an denen sie nach bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnis keine Wirkung zeigen können. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, nur die Hände in die sich in Neutralstellung befindende „region of interest“ zu legen und dabei keinerlei Bewegungen oder Impulse zu bewirken. Randomisierte und placebokontrollierte Studien sind in der manuellen Medizin also möglich und wurden durchgeführt. Studiendesigns mit „Verblindung“ des Untersuchers/Behandlers in der Manuellen Medizin sind allerdings methodisch schwierig, da bei einer „sham“-Untersuchung bzw. Behandlung der Untersucher/Behandler nicht wirklich verblindet werden kann.

3.7 Formen des Placebos in der Psychiatrie und Psychotherapie

Das Studiendesign randomisierter, verblindeter Medikamentenstudien bei psychischen Störungen unterscheidet sich zunächst nicht prinzipiell von Arzneimittelstudien bei anderen Erkrankungen. Allerdings liegen Hinweise dafür vor, dass bspw. der Placeborespons bei Studien mit depressiven Patienten vergleichsweise hoch ist. So ergab eine aktuelle Metaanalyse [Rief et al., 2009] eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik unter Placebobedingungen von 67 %. Weitergehende Untersuchungen von Leuchter [Leuchter et al., 2002] konnten spezifische neurophysiologische Aktivierungsmuster im Gehirn der Placebo- und Verumgruppe nachweisen. In Folgestudien konnten diese distinkten Aktivierungsmuster im präfrontalen Kortex repliziert werden. Weitergehende Überlegungen wurden formuliert, inwieweit diese spezifische präfrontale Aktivierung auch als potenzieller Prädiktor für eine erfolgreiche antidepressive Therapie genutzt werden könnte [Hunter et al., 2006]. Untersuchungen der Placebowirkung im erweiterten Spektrum der Angststörungen ergaben Hinweise auf unterschiedliche Placeboansprechraten in Subgruppen von Angststörungen. Diese unterschiedlichen Placeboraten waren unabhängig von der anfänglichen Erwartungshaltung der Patienten [Huppert et al., 2004]. Zur besseren Abbildung dieser komplexen Problematik in Studien zu psychiatrischen Störungen gibt es theoretische Überlegungen zu modifizierten Studienanordnungen mit speziellen statistischen Verfahren, die bislang jedoch nicht prospektiv eingesetzt wurden [Fava et al., 2003].

Bei der Frage nach einer potenziellen Placebowirkung in der Psychotherapie sollten zwei Fragen differenziert betrachtet werden. Zunächst zur Frage nach den grundsätzlichen Wirkprinzipien der Psychotherapie. In einem zweiten Schritt sollen einige abgeleitete Überlegungen zu angemessenen Studiendesigns in Psychotherapiestudien erfolgen.

Der empirisch-wissenschaftlich orientierten Psychotherapieforschung ist es insbesondere im Verlauf der vergangenen 20 Jahre gelungen, systematisch die Wirksamkeit und potenzielle Wirkmechanismen spezifischer Psychotherapien zu untersuchen und nachzuweisen. Grawe und Mitarbeiter haben dabei bereits 1994 in ihrer systematischen Übersicht die grundsätzliche Wirksamkeit der Psychotherapie gezeigt [Grawe et al., 1994]. Dieser Nachweis ist un-

terdessen durch eine Vielzahl von Metaanalysen für die wissenschaftlich begründeten psychotherapeutischen Verfahren belegt [Leichsenring/Leibing, 2008; Margraf, 2003]. Dennoch gibt es auch grundsätzliche Unterschiede in der Betrachtung und Untersuchung von Wirkfaktoren zwischen einem an Medikamentenstudien orientierten medizinischen Modell und der Psychotherapie. In der Psychotherapieforschung spielen immer sowohl allgemeine als auch spezifische Wirkfaktoren eine zentrale Rolle. Bei der gegenwärtigen Datenlage liegen sogar deutlich klarere Befunde für die allgemeinen Wirkfaktoren (u. a. therapeutische Beziehung) vor. So ist es konsequent, dass gerade dieser Teil der Psychotherapie durch Aus- und Weiterbildungsangebote, wie z. B. Kommunikationstraining, Interaktionstraining und Supervision, weiter optimiert werden sollte und die allgemeinen Wirkfaktoren aus Sicht der Psychotherapieforschung nicht als unbeeinflussbare Restgröße auszuschließen sind.

Die Überprüfung von spezifischen, häufig schulen- und störungsorientierten Therapieanteilen versucht daher, diese allgemeinen Wirkfaktoren zu kontrollieren. Die allgemeinen und spezifischen Anteile einer wissenschaftlich fundierten Psychotherapie gehören aber untrennbar zusammen und sind nicht, wie im medizinischen Placebokonzept, als Störgröße zu eliminieren. Bei der wissenschaftlichen Evaluation einzelner spezifischer Therapiemodule kommen u. a. Studiendesigns zur Anwendung, die entweder einzelne Therapiemodule additiv zu einem etablierten Therapieansatz hinzufügen (Add-on) oder einzelne Anteile einer definierten Therapie herauslösen (Dismantling). Darüber hinaus ist die Randomisierung in eine Wartegruppe oder in eine sogenannte „Treatment as usual“-Gruppe eine häufig angewandte Kontrollbedingung. Neben der Frage nach einer auch ethischen Vertretbarkeit, insbesondere der Randomisierung in eine Wartegruppe, sollte ein genaues Monitoring dieses „Therapiearms“ erfolgen, um evtl. alternativ in Anspruch genommene Angebote zu erfassen und zu kontrollieren. Eine weiterführende Diskussion des sehr komplexen Themas der Placebokontrolle in Psychotherapiestudien findet sich u. a. bei Borkovec/Sibrava sowie bei Reiband [Borkovec/Sibrava, 2005; Reiband, 2006].

3.8 Zusammenfassung

Neben pharmazeutischen Darreichungsformen des Placebos existieren auch andere Formen. Dazu gehören beispielsweise interventionell-operative Methoden (z. B. Placebo-Akupunktur, Placebo-Operation) und psychosoziale Interventionen. Bei den medikamentösen Formen sind z. B. Unterschiede zwischen oraler und parenteraler Applikation zu beobachten. Bei Scheinoperationen, bei der es ebenfalls reine und unreine Formen zu unterscheiden gilt, sind insbesondere der ethische und der rechtliche Aspekt zu beachten. Bei der Scheinakupunktur gibt es penetrierende und nicht-penetrierende Verfahren. Bei anderen Stimulationsverfahren (z. B. TENS) ist es häufig schwierig oder gar unmöglich, eine Scheinintervention zu simulieren. Das gilt auch für Verfahren der manuellen Medizin. Für Psychotherapiestudien existieren Studiendesigns, die mit spezifischen Kontrollgruppen arbeiten.

Literatur

- Balant LP, Balant-Georgia EA: Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38(2): 47–52.
Beecher HK: The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602–1606.

- Birch S:** A review and analysis of placebo treatments, placebo effects, and placebo controls in trials of medical procedures when sham is not inert. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 303–310.
- Birkenmaier C, Huber-Wagner S:** Vertebroplastie. Eine kritische Analyse „wegweisender“ Studien. *Dt. Ärzteblatt* 2010; 107: A537–38.
- Blackwell B, Bloomfield S S, Buncher CR:** Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972: 1279–1282.
- Borkovec TD, Sibrava NJ:** Problems with the use of placebo conditions in psychotherapy research, suggested alternatives, and some strategies for the pursuit of the placebo phenomenon. *J Clin Psychol.* 2005 Jul; 61(7): 805–18.
- Bretlau P, Thomsen J, Tos M, Johnsen NJ:** Placebo effect in surgery in Menière’s disease: a three-year follow-up study in patients of a double blind placebo controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. *Am J Otol* 1984; 5: 558–561.
- Brody HB, Brody D:** Placebo and health – II. Three perspectives on the placebo response: expectancy, conditioning, and meaning. *Adv Mind Body Med* 2000; 16: 216–232.
- Buchbinder R et al.:** A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 557–568.
- Buchmann J, Wende K, Kundt G, Haessler F:** Manual treatment effects to the upper cervical apophysial joints before, during, and after endotracheal anesthesia: a placebo-controlled comparison. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 251–257.
- Buckalew LW, Coffield KE:** An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 245–248.
- Cattaneo AD, Lucchelli PE, Filipucci G:** Sedative effects of placebo treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1970; 3: 43–45.
- de Craen AJM, Roos PJ, de Vries AL, Kleijnen J:** Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their of effectiveness. *Br Med J* 1996; 313: 1624–1626.
- de Craen AJ M, Tijssen JGP, de Gans J, Kleijnen J:** Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous pacesos are better than oral placebos. *J Neurol* 2000; 247: 183–188.
- Diener HC, Kronfeld K, Boewing, G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, Tegenthoff M, Trampisch H J, Zenz M, Meinert R:** Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 310–316.
- Dimond EG, Kittle CF, Crocket JE:** Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1960 Apr; 5: 483–6.
- Edward SJL, Stevens AJ, Brauholtz DA, Lilford RJ, Swift T:** The ethics of placebo-controlled trials: a comparison of inert and active placebo controls. *World J Surg* 2005; 29: 610–614.
- Endres HG, Diener HC, Molsberger A:** Role of acupuncture in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1121–1134.
- Ernst E, Harkness E.:** Spinal manipulation: a systematic review of sham-controlled, double-blind, randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 879–889.
- Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA:** The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom.* 2003 May–Jun; 72(3): 115–27. Review. Erratum in: *Psychother Psychosom.* 2004 Mar–Apr; 73(2): 123.
- Floer B, Isfort J, Sager J, Koneczny N, Vollmar HC, Lange S, Butzlaff M:** Kurzgefasste, evidenzbasierte Patienteninformationen verbessern Wissen über Rückenschmerzen (PIK-Studie). 4. Symposium Evidenzbasierte Medizin des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin e.V. 14.03.–15.03.2003, Freiburg.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Calver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S:** Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson’s disease. *New Engl J Med* 2001; 344: 710–719.
- Gliedman LH, Gantt WH, Teitelbaum HA:** Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *Amer. J. Psychiatry* 1957; 113, 1103–1107.
- Grawe K, Donati R, Bernauer F:** Psychotherapie im Wandel – Von der Konfession zur Profession. Hogrefe, Göttingen 1994.

- Grundmann**, NU: Gibt es kulturelle Unterschiede in der Reaktion auf Placebo? Med. Diss. Witten-Herdecke 2004.
- Hornig S**, Miller FG: Ethical framework for the use of sham procedures in clinical trials. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl): S126–S130.
- Hunter AM**, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA: Changes in brain function (quantitative EEG coherence) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *Am J Psychiatry*. 2006 Aug; 163(8): 1426–32.
- Huppert JD**, Schultz LT, Foa EB, Barlow DH, Davidson JR, Gorman JM, Shear MK, Simpson HB, Woods SW: Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Aug; 161(8): 1485–7.
- Huskisson E**: Simple analgesics for arthritis. *Br Med J* 1974; iv: 196–200.
- Hussain MZ**: Effect of shape of medication in treatment of anxiety states. *Br J Psychiatry* 1972; 120: 507–509.
- Kim S**: Creating an Instrument for a Successful Double-blind Acupuncture Placebo. *J Acupunct Meridian Stud* 2008; 1 (1): 36–41.
- Kirkley A**, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin, RJ, Willits KR, Wong CJ, Feagan BG, Donner A, Griffin SH, D’Ascanio LM, Pope JE, Fowler PJ: A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008; 359: 1097–1107.
- Kuschinsky G**: Wirkungen und Indikationen von Placebo. *Dtsch Ärztebl* 1975; 72: 663–667.
- Lasagna L**, Mosteller F, von Felsinger JM, Beecher HK: A study of the placebo response. *Am J Med* 1954; 16: 770–779.
- Lasagna L**: Placebos. *Sci Amer* 1955; 193: 68–71.
- Leichsenring F**, Rabung S: Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Oct 1; 300(13): 1551–65.
- Leslie A**: Ethics and practice of placebo therapy. *Amer J Med* 1954; 16: 854–862.
- Leuchter AF**, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M: Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002 Jan; 159(1): 122–9.
- Linde K**, Streng A, Jürgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt CM, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Weidenhammer W, Willich SN, Melchart D: Acupuncture for Patients with Migraine – A Randomized Trial (ART Migraine). *JAMA* 2005; 293: 2118–2125.
- Linde K**, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich S N, Melchart D: The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007; 128: 264–271.
- Luchelli PE**, Cattaneo AD, Zattoni J: Effect of capsule colour and order of administration of hypnotic treatments. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13: 153–155.
- Margraf J**: Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2. Auflage 2003.
- McManus CA**, Schnyer RN, Kong J, Nguyen LT, Hyun Nam B, Goldman R, Stason WB, Kaptchuk TJ: Sham acupuncture devices – practical advice for researchers. In: *Acupuncture in Medicine* 2007; 25: 36–40.
- Merz PG**, Keller-Stanislawski B, Huber T, Woodcock BG, Rietbrock N: Transdermal nicotine in smoking cessation and involvement of non-specific influences. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 476–482.
- Morman, DE**: Toward a research agenda on placebo. *Adv Mind-Body Med* 2000; 16(1): 33–46.
- Moseley JB**, O’Malley K, Petersen N J, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP: A controlled trials of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81–88.
- Perry J**, Green A: An investigation into the effects of a unilaterally applied lumbar mobilisation technique on peripheral sympathetic nervous system activity in the lower limbs. *Man Ther* 2008; 13: 492–499.
- Reiband N**: Klient, Therapeut und das unbekannte Dritte – Placeboeffekte in der Psychotherapie und was wirklich wirkt. Carl-Auer Verlag, Heidelberg 2006.
- Rief W**, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky A J, Hofmann SG: Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord*. 2009 Feb 25. [Epub ahead of print].
- Sajjadi H**, Paparella MM. Menière’s disease. *Lancet* 2008; 372: 406–414.

- Santilli V, Beghi E, Finucci S:** Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J* 2006; 6: 131–137.
- Schapira K, McClelland KH, Griffith MR, Newell JR:** Study on the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states. *Br Med J* 1970; ii: 446–469.
- Streitberger K, Kleinhenz J:** Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998; 352: 364–365.
- Vicenzino B, Collins D, Wright A:** The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain* 1996; 68: 69–74.
- Witt CM, Brinkhaus B, Willich SN:** Akupunktur – Klinische Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen. In: *Bundesgesundheitsblatt* 2006; 49: 736–742.
- Xue CC, An X, Cheung TP, DaCosta C, Lenon GB, Thien FC, Story DF:** Acupuncture for persistent allergic rhinitis: a randomised, sham-controlled trial. *Med J Aust* 2007; 187: 337–341.

4 Mechanismen des Placeboeffekts

4.1 Erklärungsansätze	49
4.1.1 Der assoziative Ansatz – 50	
4.1.2 Der mentalistische Ansatz – 52	
4.2 Klinische Forschung	54
4.3 Neurobiologische Mechanismen des Placeboeffekts	56
4.4 Placeboresponder	59
4.5 Zusammenfassung	60

4 Mechanismen des Placeboeffekts

4.1 Erklärungsansätze

Das Interesse am Placeboeffekt² ist gerade in den letzten 10 Jahren rasant gestiegen [Finniss et al. 2010]. Die Fülle empirischer Befunde ist heute kaum mehr zu überschauen. Gemäß neueren Schätzungen wurden alleine in PUBMED im Jahr 2007 etwa 100 Arbeiten veröffentlicht, die sich primär mit dem Placeboeffekt beschäftigten [Klosterhalfen/Enck, 2008]. Es fällt auf, dass sich der Forschungsschwerpunkt verlagert hat. Während einige wenige Forscher sich unter meist biostatistischer Betrachtung in klinischen Studien dem Placeboeffekt nähern [Hróbjartsson/Gøtzsche, 2001; Hróbjartsson/Gøtzsche, 2004; Hróbjartsson/Gøtzsche, 2006; Kienle/Kiene, 1997], orientieren sich die empirischen Arbeiten nicht mehr an der Beweisführung der Existenz des Effekts. Vielmehr steht die Frage im Mittelpunkt, wie der Placeboeffekt experimentell belegt, theoretisch und neurobiologisch erklärt und praktisch nutzbar gemacht werden kann [De Pascalis/Chiaradia, 2002; Enck/Benedetti/Schedlowski, 2008; Koshi/Short, 2007; Lidstone/Stoessl, 2007]. Folglich versucht man, die dem Effekt zugrunde liegenden Mechanismen aufzudecken. Um dies zu realisieren, müssen

1. alle relevanten physischen und psychischen Systeme und deren Funktionen sowie
2. deren Zusammenspiel unter bestimmten Randbedingungen verstanden werden, wie z. B. das Arzt-Patient-Verhältnis [Schneider, 2007].

Die Suche nach den Mechanismen des Placeboeffekts kann daher nur inter- bzw. multidisziplinär erfolgreich sein [Benedetti et al., 2006]. Die Placeboforschung hat vor dem Hintergrund des generell zu beobachtenden wachsenden Einsatzes gerade bildgebender Verfahren in der Neurowissenschaft profitiert. Eine der wichtigsten Erkenntnisse ist, dass Placebo- und Verumeffekt hirnpfysiologisch und -anatomisch lokalisierbar sind [Schneider, 2005]³. Dies ist epistemologisch betrachtet ein Meilenstein in der Placeboforschung. Der Placeboeffekt ist damit nicht auf ein bloßes Epiphänomen reduzierbar, wie dies einige Forscher postulieren [Hróbjartsson, 2002; Kienle/Kiene, 1997]. Da der Placeboeffekt eine somatische bzw. biologische Basis hat, rückt die Frage seiner therapeutischen Relevanz heute mehr und mehr in den Mittelpunkt [Barrett et al., 2006; Beauregard, 2007; Benedetti, 2002; Koshi et al., 2007; Schneider/Walach, 2009].

² Bei genauer Betrachtung ist die Bezeichnung Placeboeffekt falsch. Je nach klinischem Bild bzw. Phänomenologie müsste man von verschiedenen Placeboeffekten sprechen. Im Folgenden subsumieren wir der Einfachheit halber im Singular alle Phänomenklassen des Placeboeffekts.

³ Damit soll nicht postuliert werden, dass es bei Placebo- und Verumeffekt nicht auch zu Überlappungen der Aktivierung von Hirnarealen kommt. Entscheidend ist aber zunächst, dass beide Effekte unterschiedlich lokalisierbar sind und somit mit unterschiedlichen *Funktionen* assoziiert sind.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen und bedeutender Fortschritte sind die Mechanismen des Placeboeffekts⁴ nur teilweise geklärt [Benedetti et al., 2006]. Folgende Kernpunkte sind bislang nicht vollständig aufgeklärt:

1. seine Auftretenswahrscheinlichkeit
2. seine Größe, d. h. seine klinische Bedeutsamkeit
3. seine zeitliche Dauer
4. sein physiologisches/biochemisches Korrelat.

Es ist bemerkenswert, dass das Auftreten von Placeboeffekten nicht nur auf wenige Symptome und Krankheitsbilder beschränkt ist (z. B. akute und chronische Schmerzen, psychiatrische Erkrankungen, gastrointestinale und kardiovaskuläre Erkrankungen) [Fregni et al., 2006; Meissner/Distel/Mitzdorf, 2007; Miller/ Rosenstein, 2006; Sauro/Greenberg, 2005; Stolk, ten Berg/Hemels/Einarson, 2003; Su/Lewis/Goldberg/Brensinger/Lichtenstein, 2007; Vase/Riley/Price, 2002]. Die Heterogenität der klinischen Bilder deutet darauf hin, dass unterschiedliche Wirkmechanismen am Placeboeffekt beteiligt sind.

Für die therapeutische Praxis stellt sich die Frage, wie der Placeboeffekt gezielt eingesetzt werden kann. Die Frage nach dem Wie zielt nicht nur darauf ab, wie der Effekt zustande kommt, sondern auch darauf, wie er vom Arzt ausgelöst werden kann. In der Placeboforschung herrscht weitgehend Konsens darüber, dass sowohl situative Rahmenbedingungen, vor allem aber auch motivationale und kognitive Faktoren, den Placeboeffekt bedingen. Es existiert bislang kein umfassendes Modell, das die oben genannten Grundfragen zum Placeboeffekt hinreichend erklärt. Dieser Umstand ist u. a. dem Mangel an Longitudinalstudien geschuldet, die Aussagen über zeitliche Effektverläufe ermöglichen. In den vorliegenden Untersuchungen sind die Placeboresponseraten den Verumresponseraten häufig nicht unterlegen. Die Langfristigkeit des Placeboeffektes ist aber auf Grund der meist relativ kurzen Studiendauer von wenigen Stunden bis einigen Wochen bislang wenig belegt.

Derzeit werden im Wesentlichen zwei – sich keineswegs ausschließende – Erklärungsansätze diskutiert: der assoziative (lerntheoretische) und der mentalistische (kognitivistische). Beide Ansätze decken sich mit den derzeit akzeptierten Definitionen des Placeboeffekts als Bedeutungseffekt (siehe Kapitel „Definitionen“).

4.1.1 Der assoziative Ansatz

Gemäß dem assoziativen Ansatz sind Placeboeffekte das Resultat einer meist unbewussten Lernerfahrung. Diese Lernerfahrung besteht in der Konditionierung auf eine bestimmte psychische oder physische Reaktion, die mit der Gabe eines Verums oder auch eines Placebos assoziiert ist. Placeboeffekte sind demnach operant oder klassisch konditioniert. Vor allem die klassische Konditionierung dient für zahlreiche Placeboeffekte (z. B. Schmerz, Depression, Parkinson, Immunsystem) als valides und reliables Erklärungsmodell [Ader, 1993; Haour, 2005; Wickrameskera, 1980; Eippert et al., 2008]. Nach dem Modell der klassischen (Pawlowischen) Konditionierung kommt der Placeboeffekt zustande, wenn ein konditionierter Stimulus (z. B. die Placebospritze) eine konditionierte Reaktion (Schmerzlinderung) bewirkt (sie-

⁴ An dieser Stelle sein angemerkt, dass die neurobiologischen Grundlagen der verschiedenen Placeboeffektphänomene unterschiedlich sind. Insofern gibt es nicht einen, sondern viele Mechanismen.

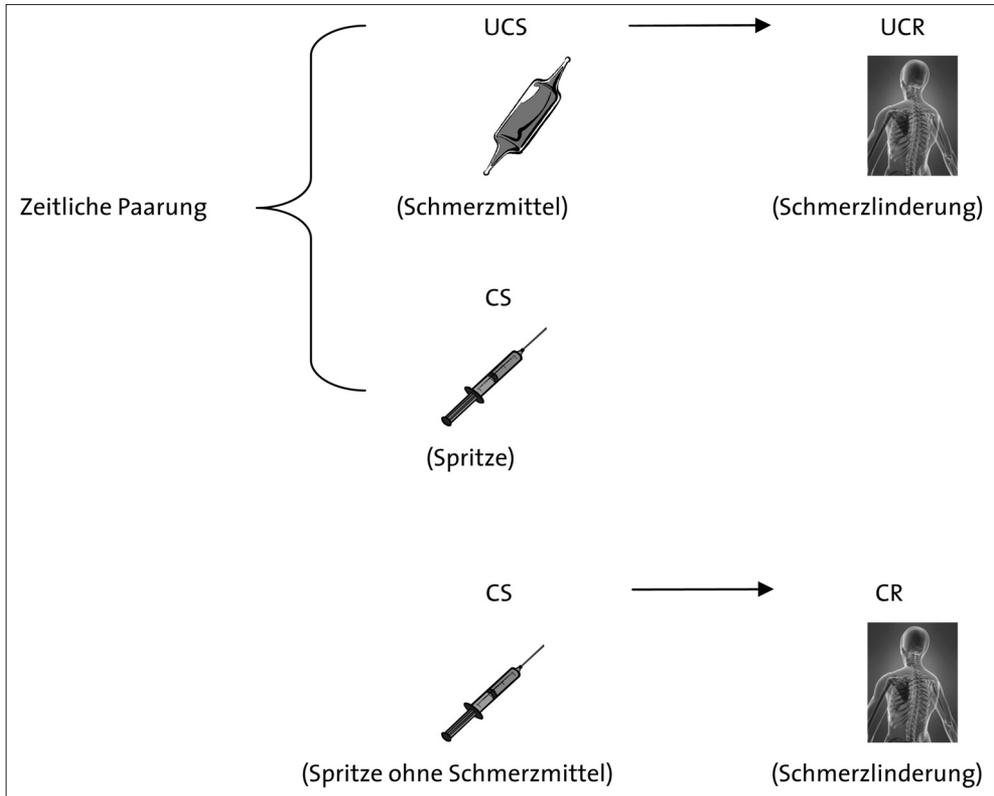


Abb. 4: Placeboanalgesie als Ergebnis klassischer Konditionierung, UCS: un konditionierter Stimulus, UCR: un konditionierte Reaktion, CS: konditionierter Stimulus, CR: konditionierte Reaktion

he Abb. 4).

Nach diesem Modell ist entscheidend, welche Umwelt- oder Verhaltensfaktoren (CS) jeweils mit dem eigentlichen therapeutischen Agens (UCS) gepaart werden. Im medizinischen Setting geschieht dies oft vollkommen zufällig. Was im Einzelfall den Effekt bedingt, kann individuell sehr verschieden sein. Bei manchen Patienten genügt etwa die Lernerfahrung mit einer Schmerzspritze, um später bereits beim Anblick derselben eine Reaktion auszulösen. Bei anderen bedarf es einer tatsächlichen Intervention (z. B. der Injektion), um die konditionierte Reaktion auszulösen. Wieder andere konditionieren sich eher auf das Setting (Arzt, Praxis) als auf die Intervention. Analog der Konditionierung, wie sie z. B. bei Lebensmittelvergiftungen auftreten kann, genügt dabei oft schon die einmalige Exposition mit dem UCS, um eine CR auszulösen.

In experimentellen Studien lässt sich hingegen wegen der kontrollierten Bedingungen meist besser beurteilen, worin der konditionierte Stimulus besteht. So wird z. B. in Schmerzstudien die Reduktion des aversiven Reizes (UCS) durch auditive oder visuelle Stimuli angekündigt (CS), die dann nach einer bestimmten Lernphase alleine den Placeboeffekt bewirken [Colloca/Sigaudò/Benedetti, 2008; Colloca/Benedetti, 2006]. Starke assoziative Lernprozesse, bei denen die Bedeutung der Intervention für den Patienten unmittelbar und in hohem Maß relevant ist (z. B. bei starken Schmerzen und hohem Leidensdruck), zeigen sich erstaunlich lösungsresistent, auch über einen längeren Zeitraum hinweg [Quesy/Rowbotham, 2008].

Dies ist insofern bemerkenswert, als es für die Aufrechterhaltung einer konditionierten Reaktion bei ausbleibender Verstärkung normalerweise zu einer Löschung der Reaktion kommt.

Man geht heute davon aus, dass ein Placeboeffekt, der in nicht direkt erfahrbaren Körpervorgängen besteht, wie z. B. die Sekretion von Wachstumshormon oder Cortisol, ausschließlich durch Konditionierung vermittelt ist [Benedetti/Arduino/Amanzio, 2003; Benedetti, 2008]. Wenn Probanden etwa zunächst Sumatriptan verabreicht wird und anschließend ein gleichaussehendes Placebo, dann bleibt die hormonelle Sekretion weiter bestehen, selbst wenn gegensätzliche verbale Suggestionen zur Wirkung der Substanz gegeben werden. Gleiches gilt für immunmodulatorische Placeboeffekte, bei denen eine inhibitorische oder exzitatorische Wirkung auch vollkommen ohne Interpretation des Settings ausgelöst werden kann. Immunsuppressorische Wirkungen, die klassisch konditioniert sind, wurden bereits vor mehr als 30 Jahren beobachtet, wenn auch unbeabsichtigt. Ader paarte bei Ratten als konditionierten Stimulus Saccharin mit dem unkonditionierten Stimulus Cyclophosphamid [Ader, 2003]. Wie zu erwarten, führte das dem Zuckerwasser zugeführte Immunsuppressivum Cyclophosphamid zu entsprechenden Infektionskrankheiten. Nachdem die Ratten sich erholt hatten, wurde ihnen in einem weiteren Experiment erneut Zuckerwasser gegeben, jedoch ohne den Immunsuppressor. Trotzdem entwickelten sie daraufhin wieder typische Symptome der Immunsuppression (z. B. Blutbild- oder Temperaturveränderungen).

Wenngleich der durch Lernen bedingte Placeboeffekt unbewusst (d. h. ohne Wissen des Patienten) zustande kommt, ist er doch an die Wahrnehmung bzw. Interpretation durch den Patienten gebunden. Als therapeutischer Kontexteffekt [Benedetti, 2006] bzw. meaning response [Moerman, 2006] manifestiert sich in ihm die Bedeutung der Intervention und des therapeutischen Kontexts. Kognition spielt somit auch beim assoziativ verursachten Placeboeffekt eine nicht unerhebliche Rolle. Dies gilt vor allem für bewusst erfahrbare Prozesse wie dem Schmerzgeschehen [Benedetti et al., 2006; Schneider, 2007; Colloca/Benedetti, 2009]. Placeboeffekte können auch durch beobachtetes Lernen auftreten, z. B. dann, wenn Probanden die positiven Wirkungen einer Placebobehandlung bei anderen Probanden beobachten, und später dann das gleiche Placebo verabreicht bekommen. Solche aversiven Zustände sind nicht zuletzt deswegen bedeutungsvoll für den Patienten, weil sie sich in subjektivem Leiden manifestieren. Bei bewusst erfahrbaren Körperprozessen sind Kognition und motivationale Faktoren hingegen maßgeblich für das Auftreten bzw. die Höhe des Placeboeffekts [Colloca/Benedetti, 2005]. Hier dürfte auch die Schnittstelle zum zweiten Erklärungsansatz sein, der den Placeboeffekt als das Produkt der Bedeutungsgenerierung und Interpretationsfähigkeit des Patienten ansieht.

4.1.2 Der mentalistische Ansatz

Der mentalistische Ansatz ist im strengen Sinn weder ein dem assoziativen Ansatz vergleichbares Erklärungsmodell, noch stellt er eine Theorie dar. Im engeren Sinn ist der Placeboeffekt nach dem mentalistischen Ansatz ein Erwartungseffekt [Kirsch, 1985; Kirsch, 1999]. Allgemein geht man dabei von einem positiven linearen Zusammenhang der Höhe der Erwartung und des Effekts aus.

Operationalisiert werden Erwartungen auf zwei verschiedene Arten:

1. In Selbstauskünften vor der Intervention
2. Indirekt durch die Art der Intervention

Bei der ersten Variante wird die Erwartung z. B. anhand einer Skala gemessen und mit der psychischen oder physischen Veränderung in Beziehung gesetzt. Bei dieser rein phänomenologischen Vorgehensweise begnügt man sich mit dem Selbsterleben bzw. der Introspektionsfähigkeit⁵ des Patienten als Erklärung für die durch die Intervention hervorgerufene Veränderung. Diese Annahme ist nicht unproblematisch, weil sie nicht selten zu falschen oder Fehlinterpretationen verhaltenswirksamer Mechanismen führt. Neuere Befunde der Kognitionspsychologie zeigen, dass Erlebens- und Verhaltensprozesse keine oder nur eine geringe Entsprechung in bewussten Denkprozessen bzw. kognitiven Inhalten haben müssen [Beeman et al., 1994; Beeman/Bowden, 2000; Bowden/Beeman, 1998; Rotenberg, 1993; Wood/Grafman, 2003]. Fragt man z. B. Probanden, wie sehr sie der Überzeugung sind, eine schwierige Aufgabe zu meistern (z. B. eine gesunde Diät zu befolgen), dann ist die tatsächliche Performanz nur mäßig mit diesen Glaubensüberzeugungen korreliert. Daraus folgt jedoch nicht der Umkehrschluss, dass bewusst erfahrbare Erwartungen überhaupt keinen Zusammenhang mit dem Placeboeffekt haben. Aber die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen des Placeboeffekts kann durch dessen Korrelation mit einer geäußerten Erwartung an die Intervention nicht hinreichend beantwortet werden. Gleichwohl neigen viele Placeboforscher zu genau dieser reduktionistischen Schlussfolgerung.

Bei der zweiten Operationalisierungsvariante wird die Erwartung aus der Intervention geschlossen. Der methodische Vorteil hierbei ist, dass auf Selbstauskünfte des Patienten gänzlich verzichtet werden kann. Erwartungen werden einfach durch das experimentelle Design quantifiziert. Eine Methode, dies zu realisieren, ist das sogenannte balancierte Placebodesign [Marlatt/Rohsenow, 1980]. Es erlaubt die Trennung spezifischer Effekte (Verum) und unspezifischer Effekte (Placebo) durch Kombination von Instruktion und Intervention in einem 2 (Pharmakon, Placebo) x 2 (Erwartung, keine Erwartung) Design. Tabelle 2 verdeutlicht dieses Vierfelderschema.

Tab. 2: Das balancierte Placebodesign; 1. Pharmakologischer Effekt + Placeboreaktion, 2. Placeboreaktion, 3. Pharmakologische Reaktion, 4. Vermengte Effekte

		Information	
		Verum	Placebo
Substanz	Verum	1. Proband erwartet Verum, bekommt Verum	3. Proband erwartet Placebo, bekommt Verum
	Placebo	2. Proband erwartet Verum, bekommt Placebo	4. Proband erwartet Placebo, bekommt Placebo

Wie ersichtlich, können je nach Gabe der Substanz und Instruktion psychologische und pharmakologische Reaktionen separiert werden. Wird dem Probanden z. B. ein Verum verabreicht,

⁵ Mit Introspektion wird in der Psychologie die „Innenschau“ bezeichnet, d. h. die subjektive Erkenntnis durch Selbstbeobachtung.

von dem er annimmt, es handle sich um ein Placebo, so wird seine Erwartungshaltung an die Intervention minimiert. Der sich in dieser Bedingung manifestierende Interventionseffekt ist idealerweise dann ein rein pharmakologischer. Umgekehrt verhält es sich, wenn der Proband ein Placebo erhält, das als Verum angekündigt wird. Der Effekt in dieser Bedingung soll dann ausschließlich auf psychologische Faktoren wie z. B. die Erwartung an die Behandlung zurückzuführen sein. Wenn also z. B. Placeboalkohol verabreicht wird, der Proband wegen des bitter schmeckenden und nach Alkohol riechenden Getränks den Eindruck gewinnt, Alkohol zu trinken, dann lassen sich Effekte feststellen, die normalerweise unter Alkoholeinfluss zu finden sind (z. B. verzögerte Reaktionszeit).

Wie in Kapitel 1 bereits angedeutet, können Placeboeffekte nur dann approximiert werden, wenn das Studiendesign eine Kontrollgruppe enthält. Der im balancierten Placebodesign auftretende unspezifische Effekt ist somit lediglich eine Placeboreaktion. Selten schließen Studien mit balanciertem Placebodesign Nullkontrollen ein (was in ein unvollständig balanciertes Placebodesign resultieren würde). Sie überschätzen daher den tatsächlichen Placeboeffekt [Schneider, 2009]. Das vollständig balancierte Placebodesign geriet in der experimentellen Placeboforschung in der Vergangenheit in Vergessenheit, wird aber von neueren Studien wieder eingesetzt [Bègue et al., 2009; Perkins et al., 2008]. Die meisten Placebostudien sind jedoch Varianten des balancierten Placebodesigns. In der experimentellen Placeboforschung wird bei Gabe des Placebos z. B. in den meisten Fällen die Erwartung seitens des Probanden bzw. Patienten maximiert. Dies ist auch der wesentliche Unterschied zur klinischen Prüfpraxis (z. B. Phase III Studien). Dort wird den Teilnehmern Verum oder Placebo mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % verabreicht, um Erwartungseffekte gering bzw. konstant zu halten. Allerdings kann die Variabilität des Einflusses der Prüfarzte, die bei ihren Patienten mehr oder weniger Erwartungen und Hoffnungen erwecken, nicht standardisiert werden. Hinzu kommt, dass ein erfahrener Prüfarzt bzw. Versuchsleiter schon wegen des Spektrums der Nebenwirkungen die Zugehörigkeit der Patienten zur Verum- oder Placebogruppe oft erkennen kann.

4.2 Klinische Forschung

Eine systematische Variation der Bedingungen wie in der experimentellen Placeboforschung ist in der klinischen Forschung nicht der Fall. Gleichwohl sind hier hohe Placeboreaktionsraten ein methodisches und damit finanzielles Problem. Hohe Raten von nicht signifikanten Differenzen zwischen Placebo und Verum sind in pharmakologischen Studien alles andere als eine Seltenheit [Kirsch/Scoboria/Moore, 2002]. Selbst mit Aufklärung der Patienten über eine 50 %ige Placebowahrscheinlichkeit wird offenbar die Erwartung nicht gedämpft. Experimentelle Placebostudien, die Erwartungen nicht maximieren, sondern ebenfalls mit Erwartungswahrscheinlichkeiten von 50 % arbeiten, finden ebenfalls hohe Effektraten [Verne/Robinson/Vase/Price, 2003]. Dies zeigt, dass Erwartungen nicht notwendigerweise maximiert werden müssen, um Placeboeffekte zu provozieren.

Die Schwierigkeit, pharmakologische Effekte von Placeboeffekten zu separieren, zeigt sich aber auch im balancierten Placebodesign. Denn bereits die Teilnahme an einer Studie verändert die Wirkung einer Substanz. Dass die Wirkung eines Medikaments ebenfalls das Resultat eines pharmakologischen Effekts plus Placeboeffekt ist, zeigten Benedetti und Kollegen [Benedetti/Arduino/Amanzio, 2003; Colloca et al., 2004]. Wird unbemerkt ein Schmerzmedikament appliziert (z. B. über eine Infusion), entfaltet dieses keine oder eine deutlich verminder-

te (bzw. bei Opiaten eine verzögerte) Wirkung. Solche Befunde legen nahe, dass vor allem die Interpretation des Kontexts eine Rolle spielt. Dies demonstrieren auch Untersuchungen bei Herzmuskel- oder onkologischen Erkrankungen. So entwickelten z. B. Personen, die sich zu einem Belastungs-EKG angemeldet hatten und die im Vorfeld dahingehend informiert worden waren, es sei am wahrscheinlichsten, dass ihr Herzmuskel gesund sei, nach der Untersuchung deutlich weniger Herzbeschwerden als die Teilnehmer der Kontrollgruppe, die diese Instruktion nicht erhalten hatten. Darüber hinaus glaubten 50 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe ihren Ärzten nicht oder nur unvollständig, dass ihr EKG keinen pathologischen Befund aufweise und ihr Herzmuskel gesund sei [Petrie et al., 2007]. Spezifische und unspezifische Effekte sind also in der Praxis und experimentell nur schwer separierbar. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in Metaanalysen, wo immer wieder mittlere bis hohe Korrelationen von Verum- und Placeboraten gefunden werden [Kirsch/Moore/Scoboria, 2002; Walach/Sadaghiani/Dehm/Bierman, 2005; Walsh/Seidman/Sysko/Gould, 2002]. Daraus folgt, dass ein substantieller Varianzanteil der spezifischen Wirkung unspezifischer Natur sein muss [Schneider, 2007; Walach/Schneider, 2009].

Dass Erwartungen an die Interpretation des Kontexts gebunden sind, zeigen auch nicht klinische Placebostudien. Diese setzen psychoaktive Substanzen ein, die täglich konsumiert werden. Wie diese allerdings wirken (oder nicht wirken), hängt in hohem Maße davon ab, welche Stereotypen es über sie gibt. Die anregende Wirkung von Kaffee, Alkohol oder Nikotin beispielsweise ist vor allem an die Darreichungsform gekoppelt, wobei Geschmack, Aussehen und Geruch für die Wirkung mindestens genauso wichtig sind, wie der pharmakologische Gehalt des Genussmittels selbst [Fillmore/Roach/Rice, 2002; Fillmore/Blackburn, 2002; Flaten/Blumenthal, 1999; Kirsch/Weixel, 1988; Mikalsen/Bertelsen/Flaten, 2001; Perkins et al., 2004; Perkins et al., 2008; Schneider et al., 2006].

Die Gleichsetzung von Placeboeffekten mit Erwartungen kann zu Widersprüchlichkeiten führen, die dann paradox anmuten. Erwartungen an die Wirkung einer Intervention haben bisweilen keinen prädiktiven Wert für das Auftreten des Effekts, was sich in entsprechenden Nullkorrelationen zeigt [Turner/Jensen/Warms/Cardenas, 2002; Zubieta/Yau/Scott/Stohler, 2006]. Man geht deswegen dazu über, andere Kognitionen als Verursachungsgrößen in Betracht zu ziehen. Eine solche Größe scheint die Befindlichkeit des Patienten zu sein. Der Grund dafür ist, dass sie einen viel unmittelbareren Einfluss auf die Wahrnehmung des Kontexts ausübt als z. B. eine Erwartung. Aus diesem Grund sind aversive Zustände wie Schmerzen, schlechtes Befinden oder Anhedonie (z. B. bei depressiven Verstimmungen) oft verlässlichere Determinanten für den Placeboeffekt. Weil die Befindlichkeit gerade körpernahe Prozesse einschließt, übt sie einen großen und direkteren motivationalen Einfluss auf das Erleben und Verhalten aus. Aus der Motivationspsychologie weiß man, dass positiv valenzierte Zustände aufgesucht, negative eher vermieden werden. Patienten wenden sich daher vor allem jenen Kontexteinflüssen zu, die negative Zustände vermeiden helfen. Dies ist für die Wahrnehmung der Wirksamkeit einer (Placebo)Intervention besonders wichtig: Je größer die Abweichung von einem Soll-Zustand, desto größer der Wunsch, die Hoffnung oder der Glaube an den therapeutischen Effekt. Einige Forscher schlagen für den Placeboeffekt daher das Konzept der Allostasis vor, das die physiologische Adaptation an äußere Veränderungen meint, mit der der Zustand der Homöostasis wiedererlangt wird [Fricchione/Stefano, 2007; Stefano/Fricchione/Slingsby/Benson, 2001]. Aus diesem Grund kann in der Wahrnehmung der Wirksamkeit einer Behandlung das zentrale Moment für das Auftreten des Placeboeffekts gesehen werden [Colloca et al., 2008], und zwar unabhängig davon, ob dieser primär reflexiv (kondi-

tioniert) oder bewusst (über Erwartungen) moduliert ist. Dabei scheint die Wahrnehmung der Wirksamkeit sogar dann fortzubestehen, wenn Probanden nach wirksamer Placeboanalgesie von der Behandlung mit Placebo in Kenntnis gesetzt wurden. In der ersten Untersuchung, die der Frage nachging, ob die Aufklärung über eine Placebogabe den Placeboeffekt nullifiziert, fanden Chung et al. [2007] ein erstaunliches Ergebnis. Zwischen der Placebogruppe mit und ohne Aufklärung nach vorangegangener Behandlung mit einer Placebo-Schmerzcreme ließ sich kein Unterschied im Rückgang der Schmerzsymptome nach wiederholter Schmerzapplikation finden. Die zuvor gemachte Lernerfahrung einer analgetischen Wirkung hielt bei 83 % der Probanden weiter an, selbst wenn sie wussten, zuvor nur Placebo verabreicht bekommen zu haben. Angesichts der möglichen Relevanz dieses Befundes aus ethischer und rechtlicher Sicht besteht daher weiterer Forschungsbedarf (vgl. Kapitel „ethische Aspekte“).

4.3 Neurobiologische Mechanismen des Placeboeffekts

Auch die Neurobiologie bietet derzeit kein integratives Modell an, das alle Klassen des Placeboeffekts umfassend erklären könnte. Die Schwierigkeit liegt einerseits darin, alle am Effekt beteiligten Hirnstrukturen einheitlich so zu integrieren, dass sie für alle Placebophänomene Geltung beanspruchen. So ist etwa die funktionale Neuroanatomie des Placeboeffekts bei der Parkinsonschen Krankheit eine andere als die der Placeboanalgesie. Andererseits herrscht Unklarheit darüber, was den Placeboeffekt ätiologisch jeweils ausmacht (d. h. ob er assoziativ und/oder mentalistisch verursacht ist). Ganz allgemein lässt sich jedoch sagen, dass der assoziativ ausgelöste Placeboeffekt stärker subcorticale Hirnstrukturen involviert, die phylogenetisch älter sind. Einer Beteiligung hoch inferenter (d. h. intelligente, schlussfolgernde) Prozesse, die der Neokortex ermöglicht, bedürfen sie daher nicht unbedingt⁶.

In tierexperimentellen immunologischen und endokrinologischen Studien wurde gezeigt, dass am klassisch konditionierten Placeboeffekt vor allem Hirnstamm, Corpora amygdaloidea, Hypothalamus und insularer Kortex beteiligt sind. Der insulare Kortex scheint eine wichtige Rolle für den Erwerb und die Auslösung der konditionierten Immunreaktion zu spielen, während die Corpora amygdaloidea die Verarbeitung des viszeralen Informationsinputs bei der Paarung von unkonditioniertem Stimulus (UCS) und konditioniertem Stimulus (CS) modulieren. Der Hypothalamus hingegen bewirkt den Verhaltensoutput (d. h. der somatischen Veränderungen), der sich als konditionierte Reaktion (CR) bzw. Placeboeffekt zeigt [Fricchione et al., 2007]. Diese Hirnstrukturen scheinen auch bei anderen assoziativen Placeboeffekten eine zentrale Rolle zu spielen. Die unterschiedliche Phänomenologie des Placeboeffekts (z. B. klinische Symptomkomplexe wie Schmerz, Depression, Sucht, Parkinson und nicht klinische Symptomkomplexe) beinhaltet jedoch je nach Art des Effekts auch andere Hirnareale. Diese sind für viele Phänomenkomplexe nicht vollständig geklärt.

Innerhalb des mentalistischen Ansatzes kommt aus neurobiologischer Sicht der Beteiligung von Belohnungsmechanismen eine wichtige Funktion zu. Die entscheidenden Hirnstrukturen sind dabei das Tegmentum, der Nucleus accumbens, die Corpora amygdaloidea und der präfrontale Kortex. Es wurde gezeigt, dass Erwartungen mit der Aktivierung dopaminerger Neurone des Tegmentum und des präfrontalen Kortex assoziiert sind [Fiorillo/Tobler/

⁶ Dies bezieht sich auf den Lernvorgang beim klassischen Konditionieren (Akquisition und Evokation). Für die Interpretation des Kontextes jedoch ist die Beteiligung des Neokortex bei manchen Placebophänomenen wahrscheinlich.

Schultz, 2003]. Bei 50 %iger Belohnungswahrscheinlichkeit scheinen etwa ein Drittel der dopaminergen Zellen aktiviert zu werden. Unsicherheit über den Eintritt des gewünschten Interventionsergebnisses könnte damit die tonische Aktivierung der Dopaminneuronen erhöhen⁷. Wichtig ist aber der Befund, dass die Feuerrate der Dopaminneuronen auch mit der Antizipation einer Belohnung steigt. Diese ist umso größer, je größer die Wahrscheinlichkeit und die Menge der erwarteten Belohnung ist [Tobler/Fiorillo/Schulz, 2005]. Antizipation bewirkt offensichtlich jene hirnm metabolischen Veränderungen, die selbstregulative Effekte ermöglichen. Dies macht die Rolle hoch inferenter (selbstreflexiver) Faktoren deutlich. Der präfrontale Kortex stimuliert belohnende Areale, deren Aktivität wiederum eine Rückkopplung auf das Erleben und Verhalten haben [de la Fuente-Fernandéz/Stoessl, 2004]. Dass mit dem Placeboeffekt einhergehende hirnm metabolische Veränderungen auch eine verringerte Ansprechbarkeit z. B. der Corpora amygdaloidea hervorgerufen werden kann, belegt eine aktuelle Studie von Furmark et al. [Furmark et al., 2008]. Probanden mit Sozialphobie zeigten eine stark abgemilderte stressbedingte Aktivität dieser Hirnstruktur, wenn sie mit Placebo behandelt wurden. Allerdings war der Zusammenhang mit der Angstsymptomatik nur in einer Subgruppe der Studienteilnehmer auffindbar, die einen bestimmten Genpolymorphismus aufwiesen.

Eine Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin spielt auch für den Placeboeffekt bei der Parkinson-Krankheit eine herausragende Rolle. Hier kommt dem Striatum (bestehend aus Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens), das als Schaltstelle zwischen Neocortex und Thalamus wichtige Funktionen für Motivation, Emotion, Kognition und Bewegung übernimmt, eine wichtige Funktion zu [Benedetti et al., 2004; de la Fuente-Fernandéz et al., 2001; de la Fuente-Fernandéz/Stoessl, 2002; Goetz et al., 2000; Pollo et al., 2002]. Untersuchungen zeigen, dass eine Placebogabe bei Patienten mit einer Erhöhung der Dopaminkonzentration des dorsalen und ventralen Striatums assoziiert ist. Dies ist insofern verblüffend, als bei Parkinsonpatienten von einer durch Zellverlust bedingten Verminderung der Dopaminsynthese auszugehen ist. Es wurde demonstriert, dass dieser Placeboeffekt bis zu mehreren Stunden anhalten kann [Pollo et al., 2002]. Parkinsonsche Symptome wie Rigidität, Tremor und Bradykinesie lassen sich selbst dann reduzieren, wenn Patienten überhaupt keine Substanz verabreicht wird. Es genügt bereits der Glaube an die Aktivität eines subthalamischen Stimulators, damit sich die Symptome verbessern [Mercado et al., 2006].

Endogene Opiate spielen bei der Placeboanalgesie eine wichtige Rolle. Experimentell wurde dies dadurch demonstriert, dass der Opiatantagonist Naloxon den Placeboanalgesieeffekt deutlich vermindert [Levine/Gordon/Fields, 1978; Levine/Gordon/Smith/Fields, 1981]. Die Schmerzlinderung ist auch geringer, wenn Naloxon versteckt verabreicht wird [Benedetti, 1996; Benedetti/Amanzio, 1997; Benedetti et al., 1999; Benedetti et al., 1999]. Dies ist allerdings nur dann der Fall, wenn den Probanden experimentell suggeriert wird, ein starkes Schmerzmedikament zu erhalten. Besteht keine Erwartung seitens des Patienten, bleibt die inhibitorische Wirkung von Naloxon aus. Man geht derzeit davon aus, dass eine Interaktion von präfrontalem Kortex [Wager et al., 2004; Wager/Matre/Casey, 2006] mit dem rostralen anterioren zingulären Kortex [Bingel et al., 2006; Petrovic/Kalso/Petersson/Ingvar, 2002] einen Einfluss auf opioiderge subkortikale Strukturen wie das periaquäduktale Grau und die rostrale ventromediale Medulla ausübt [Eippert et al., 2008; Eippert et al., 2009]. Diese wiederum kontrollieren die spinale, deszendierende opiatvermittelte Hemmung, einen wichtigen Wirkort

⁷ Wir verwenden hier ausdrücklich den Konjunktiv, weil dieser Sachverhalt in der Literatur kontrovers diskutiert wird.

der endogenen Analgesie. Gerade das Zusammenspiel von Top-down- (kortikalen) und Bottom-up- (subkortikalen) Prozessen ist einer der zentralen Befunde der Placeboforschung. Eine Vielzahl von Studien legt nahe, dass vor allem die Aktivierung der Frontallappen die Wirkungsweise des Placeboeffekts ausmacht [Krummenacher et al., 2010; Craggs et al., 2007; Craggs et al., 2008; Hunter et al., 2005; Hunter/Leuchter/Morgan/Cook, 2006; Kong et al., 2006; Leuchter/Cook/Witte/Morgan/Abrams, 2002; Lieberman et al., 2004; Mayberg et al., 2002]. Die Beteiligung des präfrontalen Kortex und seiner selbstregulativen Funktionen ist einer der Beweise dafür, dass der Placeboeffekt nicht nur das Resultat einer retrospektiven Uminterpretation der klinischen Symptomatik seitens der Patienten ist, wie dies einige Forscher behaupten [Hróbjartsson/Gøtzsche, 2006; Kienle/Kiene, 1997]. Eine wichtige Funktion präfrontaler Strukturen (vor allem dorso- und ventrolateral) ist zum einen die Veränderung der Wahrnehmung von Erlebnissen [Wiech et al., 2008], zum anderen die Steuerung physiologischer und behavioraler Prozesse [Beauregard, 2007]. In Placebostudien reicht bereits die Antizipation z. B. eines aversiven Ereignisses aus, um entsprechende regulative Wirkungen einzuleiten [Wager et al., 2004; Wager/Nitschke, 2006]. In der Praxis bekannt ist hier beispielsweise das antizipierte Erbrechen beim Anblick der Infusionen mit Chemotherapie, wenn bei der Erstgabe einer Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen nicht wirksam verhindert wurden.

Auch für intestinale Erkrankungen scheint der Placeboeffekt über einen anderen Weg vermittelt als der Verumeffekt. In klinischen Studien zum sog. Reizdarmsyndrom (engl.: Irritable Bowl Syndrome, IBS) werden ebenfalls wiederholt hohe Placebo-Responseraten gefunden. Dies verdeutlicht eine placebokontrollierte Therapiestudie, die zwar sowohl für Verum- als auch für Placeboakupunktur eine signifikante Verbesserung der Symptomatik nachwies [Schneider et al., 2006a], nach einer detaillierten Analyse beider Therapiearme (Verum- und Placeboakupunktur) jedoch auf signifikante Unterschiede im neuroendokrinen System hindeutete [Schneider et al., 2007].

Welche psychologischen Prozesse bei der Aktivierung solcher Hirnareale ablaufen, ist jedoch weitgehend unklar. Neben dem als psychoneurales Translationsproblem bezeichneten Grundproblem, das die Frage stellt, ob bzw. inwieweit mentale Prozesse identisch mit neuronalen sind, ist offen, welche psychologischen Funktionen beim Placeboeffekt ablaufen. Ob z. B. Placeboanalgesie in der Reduktion von Angst, in der Uminterpretation des aversiven Reizes oder in der Ablenkung vom Reiz besteht, ist unklar. Erkenntnisse aus der psychologischen Selbstregulationsforschung legen sogar nahe, dass bewusste mentale Prozesse überhaupt nicht verhaltensrelevant sein müssen [Kuhl/Kazén/Koole, 2006; Kuhl/Koole, 2003]. Dies zeigt, dass der Einsatz über Selbstauskünfte keine Klärung der Frage nach Mechanismen erlaubt. Aus diesem Grund ist verständlich, warum der therapeutische Einsatz des Placeboeffekts nur indirekt, d. h. über die Bedeutung therapeutischer Rituale bzw. Kontextfaktoren provozierbar ist [Schneider, 2005]. Dass die an den Placeboeffekt gekoppelten selbstregulativen Prozesse automatisch und unbewusst (implizit) ablaufen, ist insofern eine wichtige Erkenntnis, als sie erklären kann, warum bewusste Erwartungen des Patienten nicht mit den Mechanismen des Placeboeffekts assoziiert sein müssen [Schneider, 2007]. Der effiziente Einsatz selbstregulativer Mechanismen könnte auch einer der Gründe sein, warum manche Menschen auf Placebogaben reagieren (Placeboresponder) und andere nicht (Placebo-Nonresponder). Demnach wäre ein Placeboeffekt nur bei solchen Patienten zu erwarten, bei denen selbstregulative Funktionen (z. B. Aufmerksamkeits- oder Emotionsregulation) bereits gut ausgebildet sind. Interessant hierbei ist auch, dass der laterale präfrontale Kortex sowohl bei der Selbstregulation [Kalisch et al., 2005] als auch bei der Placeboanalgesie [Benedetti et al., 2006] beteiligt ist. Diese Sichtweise

wird auch von Befunden gestützt, die die Placeboforschung bei Depression zu Tage gefördert hat. Dort wurden für Remissionsraten nach Placebogabe wiederholt die Aktivierung (rechts-)präfrontaler Areale gezeigt, die sich bei Verumgabe nicht finden ließen [Hunter et al., 2006; Leuchter et al., 2002; Mayberg et al., 2002]. Da die Symptomatik der Depression gerade in der mangelnden Effizienz selbstregulativer Funktionen, wie z. B. Selbstmotivierung oder Handlungsiniziation zu sehen ist [Drevets et al., 2002; Rotenberg, 2004; Sheline/Mittler/Mintun, 2002], sind solche Befunde besonders aufschlussreich. Sie geben Hinweise darauf, dass der Placeboeffekt bei Depression selbstregulative Funktionen initiiert [Schneider, 2007].

4.4 Placeboresponder

Alle Erkenntnisse über die Mechanismen des Placeboeffekts stammen ausschließlich aus Untersuchungen mit sogenannten Placeborespondern: In experimentellen Studien selektiert man diejenigen Probanden, die in Placeboarmen eine Veränderung nach Placebogabe zeigen. Die Rate von Placeborespondern ist sehr variabel und kann bislang nicht vorhergesagt werden. Sie hängt auch eng damit zusammen, welche Stichproben und Kollektive untersucht werden bzw. welches Messmodell zugrundegelegt wird. Dies ist bei der Placeboanalgesie besonders eindrücklich. Klinisch (und psychologisch) macht es z. B. einen großen Unterschied, ob Mechanismen des Placeboeffekts an chronisch kranken Patienten oder an gesunden Probanden untersucht werden. Experimentell induzierter Schmerz bei gesunden Probanden ist schon deswegen klinisch weniger bedeutsam, als die Betroffenen um die zeitliche Begrenzung des unangenehmen Zustands wissen. Chronisch Kranke mit oft langjährigem Schmerzleiden messen der Behandlung eine ganz andere Qualität bei. Es ist daher nicht auszuschließen, dass gerade die psychologischen Mechanismen des Placeboeffekts in Patientenpopulationen anders als bei gesunden Probanden gelagert sind [Charron/Rainville/Marchand, 2006]. Denkbar ist z. B., dass der Grad der Suggestibilität einer Person auch vom Krankheitsleiden selbst moderiert ist. Dieser Auffassung zufolge sollten gerade Patienten mit hohem Leidensdruck für ärztliche Interventionen und Instruktionen besonders empfänglich sein. Leider gibt es derzeit keine systematischen Untersuchungen, die die Rolle der Suggestibilität des Patienten, die Suggestionskraft des Arztes und die Schwere der Erkrankung mit Hinblick auf den Placeboeffekt exploriert haben. Die Suche nach dem Placeboresponder hat vor allem Psychologen veranlasst, nach dispositionellen Merkmalen zu suchen, die den Placeboeffekt mit bedingen. Ziel ist es, die Reliabilität des Placeboeffekts zu erhöhen. In der frühen Phase der Placeboforschung ging man dabei meist retrospektiv vor: Als kritisch erachtete Faktoren wie demografische Variablen und Persönlichkeitsfaktoren wurden ex post facto mit den Effektraten des Placeboarms korreliert [Lasagna/Mosteller/von Felsinger/Beecher, 1954; Parkhouse, 1963]. Insgesamt hat dieses Vorgehen zu keinem schlüssigen Bild eines Placeboresponders beigetragen, wobei nicht zu entscheiden ist, ob dies am Phänomen selbst liegt oder an den Unzulänglichkeiten der Methodik.⁸ Systematische Studien, die die gleichen Placeboresponder mehrfach in verschiedenen Settings untersucht haben, gibt es bis heute nur wenige. Allerdings sind auch die-

⁸ Anhand korrelativer Zusammenhänge können Ursache-Wirkungs-Beziehungen nicht geklärt werden. Dies ist allein über das Design der Studie möglich (vgl. die Ausführungen zum balancierten Placebodesign). Aber auch die Annahme der Reliabilität der Placeboresponsivität ist nicht zulässig: Patienten, die einmalig auf Placebogabe „reagieren“, müssen dies bei einer weiteren Gabe nicht notwendigerweise wieder tun.

se heterogen und methodisch nicht einwandfrei, sie erlauben daher keine Generalisierung der Befunde [Kaptchuk et al., 2008].

Placeboresponding kann aber auch wesentlich von Versuchsleitervariablen abhängen und z. B. geschlechtsspezifische Unterschiede beim Placeboeffekt bedingen. Neuere Untersuchungen [Aslaksen et al., 2007; Aslaksen/Flaten, 2008] konnten zeigen, dass Suggestionen bezüglich einer Schmerzhemmung in einem experimentellen Schmerzparadigma nahezu ausschließlich bei Männern wirkte, wenn die Versuchsleiter weiblich waren. In einem experimentellen Ansatz, in dem die Wirkung von Suggestionen einerseits und Pawlowscher Konditionierung andererseits direkt miteinander verglichen wurden, demonstrierten Klosterhalfen et al. [2009], dass die Wirkung von Suggestionen auf eine drehstuhlinduzierte Übelkeit (Noceboeffekt) vor allem bei Männern erfolgreich ist. Frauen wurden stärker durch Konditionierung beeinflusst. Interessanterweise führten in beiden Fällen Versuchsleiterinnen durch die Experimente.

Solche Ergebnisse zeigen, dass das Setting insgesamt und nicht Einzelfaktoren einen Placeboeffekt am ehesten begünstigen. Die monokausale Suche nach dem Faktor, der einen Effekt hervorruft, dürfte demnach zu wenig verlässlichen Ergebnissen führen. Dies ist sicherlich mit einer der Gründe, warum der Placeboeffekt bisweilen schwer zu erklären ist. Insofern es aber gelingt, ihn psychologisch und neurobiologisch zu identifizieren, wäre dies ein Meilenstein nicht nur für die Placeboforschung. In klinischen Prüfungen ist daran interessiert, die Rate der Placeboresponder möglichst klein zu halten. Allerdings mit wenig Erfolg: Probanden, die in Run-in-Phasen als Nonresponder identifiziert werden, zeigen in der klinischen Prüfung plötzlich einen Placeboeffekt [Lee/Walker/Jakul/Sexton, 2004]. Die Identifikation eines Patiententyps, der für den Placeboeffekt besonders prädestiniert ist, würde daher indirekt auch den Wirksamkeitsnachweis für ein Medikament verbessern helfen.

4.5 Zusammenfassung

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der Forschung ist, dass Placebo- und Verumeffekt hirnelementar und -anatomisch lokalisierbar sind. Der Placeboeffekt ist damit nicht auf ein bloßes Epiphänomen reduzierbar.

Da der Placeboeffekt nachgewiesenermaßen eine somatische bzw. (neuro-)biologische Basis hat, rückt somit die Frage seiner therapeutischen Relevanz mehr und mehr in den Mittelpunkt. Zahlreiche Metaanalysen zeigen, dass der Placeboeffekt für viele klinische Bilder therapeutisch relevant ist, für den einzelnen Patienten vorhersagbar ist er aber (noch) nicht.

Es existiert bislang kein umfassendes Modell, das den Placeboeffekt hinreichend erklärt. Derzeit werden im Wesentlichen zwei – sich keineswegs ausschließende – Erklärungsansätze diskutiert: der assoziative (lerntheoretische) und der mentalistische (kognitivistische). Beide Ansätze decken sich mit den derzeit akzeptierten Definitionen des Placeboeffekts als Bedeutungseffekt:

1. Gemäß dem assoziativen Ansatz sind Placeboeffekte das Resultat einer meist unbewussten Lernerfahrung. Diese Lernerfahrung besteht in der Konditionierung auf eine bestimmte psychische oder physische Reaktion, die mit der Gabe eines Placebos assoziiert ist. Placeboeffekte sind demnach operant oder klassisch konditioniert. Vor allem die klassische Konditionierung dient für zahlreiche Placeboeffekte (z. B. Schmerz, Depression, Parkinson, Immunsystem) als valides und zuverlässiges Erklärungsmodell. Wenngleich der

durch Lernen bedingte Placeboeffekt unbewusst (d. h. ohne Wissen des Patienten) zustande kommt, ist er doch an die Wahrnehmung bzw. Interpretation durch den Patienten gebunden.

2. Nach dem mentalistischen Ansatz ist der Placeboeffekt ein Erwartungseffekt. Allgemein geht man dabei von einem positiven linearen Zusammenhang der Höhe der Erwartung und des Effekts aus. Erwartungen an die Wirkung einer Intervention haben bisweilen keinen prädiktiven Wert für das Auftreten des Effekts, was sich in entsprechenden Nullkorrelationen zeigt. Es müssen daher auch andere Kognitionen als Verursachungsgrößen in Betracht gezogen werden. Eine solche Größe scheint die Befindlichkeit des Patienten zu sein. Der Grund dafür ist, dass die Befindlichkeit einen viel unmittelbareren Einfluss auf die Wahrnehmung des Kontexts ausübt als z. B. eine Erwartung.

Auch die Neurobiologie bietet derzeit kein integratives Modell an, das alle Klassen des Placeboeffekts umfassend erklären könnte. Die Schwierigkeit liegt einerseits darin, alle am Effekt beteiligten Hirnstrukturen einheitlich so zu integrieren, dass sie für alle Placebophänomene Geltung beanspruchen. Andererseits herrscht Unklarheit darüber, was den Placeboeffekt ätiologisch jeweils ausmacht (d. h. ob er assoziativ und/oder mentalistisch verursacht ist). Ganz allgemein lässt sich jedoch sagen, dass der assoziativ ausgelöste Placeboeffekt eher subcortikale Hirnstrukturen involviert, die phylogenetisch älter sind. Eine Vielzahl von Studien legt nahe, dass vor allem die Aktivierung der Frontallappen die Wirkungsweise des Placeboeffekts ausmacht. Welche psychologischen Prozesse bei der Aktivierung solcher Hirnareale ablaufen, ist jedoch weitgehend unklar. Neben dem als psychoneurales Translationsproblem bezeichneten Grundproblem, das die Frage stellt, ob bzw. inwieweit mentale Prozesse identisch mit neuronalen sind, ist offen, welche psychologischen Funktionen beim Placeboeffekt ablaufen.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen und bedeutender Fortschritte sind die Mechanismen des Placeboeffekts nur teilweise geklärt. Folgende Kernpunkte sind bislang nicht vollständig aufgeklärt:

- ▲ seine Auftretenswahrscheinlichkeit
- ▲ seine Größe, d. h. seine klinische Bedeutsamkeit
- ▲ seine zeitliche Dauer
- ▲ sein physiologisches/biochemisches Korrelat.

Weitere Grundlagenforschung ist daher dringend erforderlich.

Literatur

- Ader R: Conditioned responses in pharmacotherapy research. *Psychological Medicine* 1993; 23, 297–299.
- Ader R: Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003; 17: S51–S57.
- Aslaksen PM, Flaten MA: The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70: 811–818.
- Aslaksen PM, Myrbakk IN, Høifødt RS, Flaten MA: The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain* 2007; 129: 260–268.
- Barrett B, Muller D, Rakel D, Rabag, D, Marchand, L, Scheder, JC: Placebo, meaning, and health. *Perspectives in Biology & Medicine* 2006; 49: 178–198.

- Beauregard M:** Mind does really matter: Evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Progress in Neurobiology* 2007; 81: 218–236.
- Beeman, MJ, Friedman RB, Perez E, Diamond S, Lindsay MB:** Summation priming and coarse coding in the right hemisphere. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1994; 6: 26–45.
- Beeman MJ, Bowden EM:** The right hemisphere maintains solution-related activation for yet-to-be solved problems. *Memory & Cognition* 2000; 28: 1231–1241.
- Bègue L, Subra B, Arvers P, Muller D, Bricout V, Zorman M:** A message in a bottle: Extrapharmacological effects of alcohol on aggression. *Journal of Experimental Social Psychology* 2009; 45: 137–142.
- Benedetti F:** The opposite effects of the opiate antagonist Naloxone and the Cholecystokinin antagonist Proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535–543.
- Benedetti F:** How the doctor's words affect the patient's brain. *Evaluation and the Health Professions* 2002; 25: 369–386.
- Benedetti F:** Placebo analgesia. *Neurological Sciences* 2006; 27: S100–S102.
- Benedetti F, Amanzio M:** The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology* 1997; 52: 109–125.
- Benedetti F, Amanzio M, Baldi S., Casadio C, Cavallo A., Mancuso M, et al.:** The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain* 1999; 75: 313–319.
- Benedetti F, Amanzio M., Baldi S, Casadio C, Maggi G:** Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience* 1999; 11: 625–631.
- Benedetti F, Arduino C, Amanzio M:** Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience* 2003; 23: 4315–4323.
- Benedetti F, Colloca L, Torre, E, Lanotte, M, Melcarne A, Pesare, M, et al.:** Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience* 2004; 7: 587–588.
- Benedetti F, Maggi, G, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I, Vighetti S et al.:** Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment* 2003 [On-line]. Available: <http://journals.apa.org/prevention/volume6/toc-jun-03.html>.
- Benedetti F:** Mechanisms of placebo effects across diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 33–60.
- Benedetti F, Mayberg, HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta, JK:** Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience* 2006; 25: 10390–10402.
- Bingel U, Lorenz J, Schoell, E, Weiller C, Büchel C:** Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006; 120: 8–15.
- Bowden EM, Beeman, MJ:** Getting the right idea: Semantic activation in the right hemisphere. *Psychological Science* 1998; 9: 435–440.
- Charron J, Rainville P, Marchand S:** Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clinical Journal of Pain* 2006; 22: 204–211.
- Chung KS, Price DD, Verne GN, Robinson ME:** Revelation of a personal placebo response: Its effects on mood, attitudes and future placebo responding. *Pain* 2007; 132: 281–288.
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F:** Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 679–684.
- Colloca L, Sigauo M, Benedetti F:** The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008; 136, 211–218.
- Colloca L, Tinazzi F, Recchia, S, Le Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, et al.:** Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain* 2008; 139: 306–314.
- Colloca L, Benedetti F:** Placebo and pain killers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 545–552.
- Colloca L, Benedetti F:** How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006; 124: 126–133.
- Colloca L, Benedetti F:** Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144: 28–34.

- Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Verne GN, Robinson ME: The dynamic mechanisms of placebo induced analgesia: Evidence of sustained and transient regional involvement. *Pain* 2008; 139: 660–669.
- Craggs JG, Price DD, Verne GN, Perlstein WM, Robinson MM: Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *Neuroimage* 2007; 38: 720–729.
- de la Fuente-Fernandéz R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ: Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164–1166.
- de la Fuente-Fernandéz R, Stoessl AJ: The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends of Neuroscience* 2003; 25: 299–303.
- de la Fuente-Fernandéz R, Stoessl AJ: The biochemical basis of the placebo effect. *Science and Engineering Ethics* 2004; 10: 143–150.
- De Pascalis V, Chiaradia CCE: The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain* 2002; 96: 393–402.
- Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich, T, Todd RD, Raichle ME: Glucose metabolism in the amygdala in depression: Relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003; 71: 431–447.
- Eippert F, Bingel U, Schoell E, Yacubian J, Büchel C: Blockade of endogenous opioid neurotransmission enhances Acquisition of Conditioned Fear in Humans. *Journal of Neuroscience* 2008, 28: 5465–5472.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C: Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326: 404, 2009 Falk Eippert, Jürgen Finsterbusch, Ulrike Bingel, and Christian Büchel. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326; 2009: 404.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M: New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 31, 195–206.
- Fillmore M, Roach E, Rice J: Does caffeine counteract alcohol-induced impairment? The ironic effects of expectancy. *Journal of Studies on Alcohol* 2002; 63: 745–754.
- Fillmore MT, Blackburn J: Compensating for alcohol-induced impairment: Alcohol expectancies and behavioral disinhibition. *Journal of Studies on Alcohol* 2002; 63, 237–246.
- Finniss DG, Kaptchuk T, Miller F, Benedetti F: Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–695.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W: Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopaminergic neurons. *Science* 2003; 299: 1898–1902.
- Flaten MA, Blumenthal TD: Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: An experimental model of the placebo effect. *Psychopharmacology* 1999; 145: 105–112.
- Fregni F, Boggio PS, Bermpohl F, Maia F, Rigonatti SP, Barbosa ER, et al.: Immediate placebo effect in Parkinson's disease – is the subjective relief accompanied by objective improvement? *European Neurology* 2006; 56: 222–229.
- Fricchione G, Stefano GB: Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Medical Science Monitor* 2007; 11: MS54–MS65.
- Furmark T, Appel L, Henningsson S, Åhs, F, Faria V, Linnman C, et al.: A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience* 2008; 29: 13066–13074.
- Goetz, CG, Leurgans S, Ramman R, Stebbins GT: Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710–714.
- Haour F: Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation* 2005;2, 195–200.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1594–1602.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 91–100.

- Hróbjartsson A**; Gøtzsche PC: Unsubstantiated claims of large effects of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59: 336–338.
- Hróbjartsson A**: What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *Journal of Clinical Epistemology* 2002; 55: 430–435.
- Hunter AM**, Leuchter AF, Morgan ML: Neurophysiological correlates of side effects in normal subjects randomized to venlafaxine or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 792–799.
- Hunter AM**, Leuchter AF, Morgan, ML, Cook IA: Changes in brain function (Quantitative EEG Cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 1426–1432.
- Kalisch R**, Wiech K, Critchley HD, Seymour B, O’Doherty DA, Oakley DA, et al.: Anxiety reduction through detachment: Subjective, physiological, and neural effects. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2005; 17, 874–883.
- Kaptchuk TJ**, Kelley JM, Deykin A, Wayne PM, Lasagna LC, Epstein IO, et al.: Do „placebo responders“ exist? *Contemporary Clinical Trials* 2008; 29: 587–595.
- Kienle GS**, Kiene H: The powerful placebo effect: Fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50: 1311–1318.
- Kirsch I**: Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist* 1985; 40: 1202.
- Kirsch I**: How expectancies shape experience. (1st ed.) Washington, D.C.: American Psychological Association 1999.
- Kirsch I**, Moore TJ, Scoboria A: The emperor’s new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment* 2002 [On-line]. Available: <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050023a.html>
- Kirsch I**, Scoboria A, Moore TJ: Antidepressants and placebos: secrets, revelations, and unanswered questions. *Prevention & Treatment* 2002 [On-line]. Available: <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050033r.html>
- Kirsch I**, Weixel LJ: Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral Neuroscience* 1988; 102: 319–323.
- Klosterhalfen S**, Kellermann S, Braun A, Kowalsk, M, Schauth M, Zipfel S, et al.: Gender and the placebo/nocebo response. *Psychosomatic Research* 2009; 66(4): 323–8.
- Klosterhalfen S**, Enck P: Neurophysiology and psychobiology of the placebo response. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21: 189–195.
- Kong J**, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, et al.: Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 381–388.
- Koshi EB**, Short CA: Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Practice* 2007; 7, 4–20.
- Krummenacher P**, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbachle G: Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 148: 368–374, 2010.
- Kuhl J**, Kazén M, Koole S L: Putting self-regulation theory into practice: A user’s manual. *Applied Psychology: An International Review* 2006; 55: 408–418.
- Kuhl J**, Koole SL: Workings of the will: A functional approach. Greenberg, J, Koole, S L, Pyszczynski T (Eds.), *Handbook of experimental and existential psychology*. Guilford, New York 2003: 411–430.
- Lasagna L**, Mosteller F, von Felsinger JM, Beecher HK: A study of the placebo response. *American Journal of Medicine* 1954; 194: 770–779.
- Lee S**, Walker JR, Jakul L, Sexton K: Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytical evaluation. *Depression and Anxiety* 2004; 19: 10–19.
- Leuchter AF**, Cook I A, Witte, EA, Morgan M, Abrams M: Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 122–129.
- Levine, JD**, Gordon NC, Fields HL: The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2, 654–657.

- Levine** JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL: Analgesic responses to morphine and placebo individuals with postoperative pain. *Pain* 1981; 10: 379–389.
- Lidstone** SC, Stoessl AJ: Understanding the placebo effect: Contributions from neuroimaging. *Molecular Imaging and Biology* 2007; 9: 176–185.
- Lieberman** MD, Jarcho JM, Berman, S, Naliboff, BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al.: The neural correlates of placebo effects: A disruption account. *Neuroimage* 2004; 22: 447–455.
- Marlatt** GA, Rohsenow D J: Cognitive processes in alcohol use: Expectancy and the balanced placebo design. Mello N (ed.): *Advances in Substance Abuse*. JAI Press, Greenwich, 1980: 155–199.
- Mayberg** HS, Silva AJ, Brannan SK, Tekel, JL, Mahurin RK, McGinnes S, et al.: The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 728–737.
- Meissner** K, Distel H, Mitzdorf U: Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Medicine* 2003; 5: 3.
- Mercado** R, Constantoyannis, C, Mandat, T, Kumar, A, Schulzer, M, Stoessl AJ, et al.: Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2006; 21: 1457–1461.
- Mikalsen** A, Bertelsen B, Flaten MA: Effects of caffeine, caffeine-associated stimuli, and caffeine-related information on physiological and psychological arousal. *Psychopharmacology* 2001, 157: 373–380.
- Miller** F G, Rosenstein D L: The nature and power of the placebo effect. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59, 331–335.
- Moerman** DE: The meaning response: thinking about placebos. *Pain Practice* 2006; 6: 233–236.
- Parkhouse** J: Placebo reactor. *Nature* 1963; 199: 308.
- Perkins** KA, Ciccocioppo M, Conklin CA, Milanak ME, Grottenthaler A, Sayette M: Mood influences on acute smoking responses are independent of nicotine intake and dose expectancy. *Journal of Abnormal Psychology* 2008; 117: 79–93.
- Perkins** KA, Jacobs L, Ciccocioppo M, Conklin CA, Sayette M, Caggiola A: The influence of instructions and nicotine dose on the subjective and reinforcing effects of smoking. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2004; 12: 91–101.
- Petrie** K, Müller T, Schirmbeck, F, Donkin L, Broadbent E, Ellis CJ, et al.: Effect of providing information about normal test results on patients' reassurance: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2007, 334: 354–357.
- Petrovic** P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M: Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737–1740.
- Pollo** A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, et al.: Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian patients. *NeuroReport* 2002; 13: 283–288.
- Quesy** S, Rowbotham MC: Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 2008; 138: 483.
- Rotenberg** V S: Richness against freedom: Two hemisphere functions and the problem of creativity. *European Journal for High Ability* 1993; 4: 11–19.
- Rotenberg** VS: The peculiarity of the right-hemisphere function in depression: Solving the paradoxes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004; 28: 1–13.
- Sauro** MD, Greenberg RP: Endogenous opiates and the placebo effect. A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research* 2005; 58: 115–120.
- Schneider** A, Enck P, Streitberger K, Weiland C, Bagheri S, Witte S, et al.: Acupuncture treatment in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55: 649–654.
- Schneider** A, Weiland C, Enck, P, Joos, S, Streitberger K, Maser-Gluth C, et al.: Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. *Complementary Therapies in Medicine* 2007; 15: 255–263.
- Schneider** R: Placeboeffekt und Bedeutung – Eine funktionalpsychologische Betrachtung. *Psychologische Rundschau* 2005; 56, 201–209.
- Schneider** R: The psychology of the placebo effect: Exploring meaning from a functional account. *Journal of Mind and Behavior* 2007; 18: 11–17.

- Schneider R:** Unspecific effects of caffeine consumption: When does the mind overrule the body? Chambers K P (ed.): Caffeine and Health Research. New York: Nova Science Publishers 2009: 143–160.
- Schneider R, Grüner M, Heiland A, Keller M, Kujanová Z, Peper M, et al.:** Effects of expectation and caffeine on arousal, well-being, and reaction time. *International Journal of Behavioral Medicine* 2006; 13, 330–339.
- Schneider R, Walach H:** Der Placebo-Effekt in der Neuraltherapie. In: Weinschenk S (Hrsg.): Leitfaden Neuraltherapie. Urban & Fischer Verlag, Stuttgart 2010: 182–184.
- Sheline Y I, Mittler BL, Mintun MA:** The hippocampus and depression. *European Psychiatry* 2002; 27, 300–305.
- Stefano GB, Fricchione GL, Slingsby B T, Benson H:** The placebo effect and relaxation response: neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Research Reviews* 2001; 35: 1–19.
- Stolk P, ten Berg MJ, Hemels MEH, Einarson TR:** Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *The Annals of Psychotherapy* 2003; 37: 1891–1899.
- Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR:** A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 516–526.
- Tobler PN, Fiorillo CD, Schulz W:** Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 2005; 307: 1642–1645.
- Turner JA, Jensen MP, Warms CA, Cardena, DD:** Blinding effectiveness and association of pretreatment expectations with pain improvement in a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2002; 99: 91–99.
- Vase L, Riley JL, Price DD:** A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002; 99: 443–452.
- Verne GN, Robinson ME, Vase L, Price DD:** Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain* 2003; 105: 223–230.
- Wager TD, Matre D, Casey KL:** Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006; 20: 219–230.
- Wager TD, Nitschke JB:** Placebo effects in the brain: Linking mental and physiological processes. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006; 19: 281–282.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al.:** Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162–1167.
- Walach H, Schneider R:** Does the presence of a pharmacological substance alter the placebo effect? – Results of two experimental studies using the placebo-caffeine paradigm. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009: 549–558.
- Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman DJ:** The therapeutic effects of clinical trials: Understanding placebo response rates in clinical trials – A secondary analysis. *British Medical Journal* 2005 [On-line]. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1201145>
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M:** Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840–1847.
- Wickramasekera I:** A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. *Biofeedback and Self Regulation* 1980; 5: 5–18.
- Wiech K, Farias M, Kahane G, Shackel N, Tiede W, Tracey I:** An fMRI study measuring analgesia enhanced by religion as a belief system. *Pain* 2008; 139: 467–476.
- Wood JN, Grafman J:** Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nature Review Neuroscience* 2003; 4: 139–147.
- Zubieta JK, Yau WY, Scott DJ, Stohler CS:** Belief or need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006; 20: 15–26.

5 Bedeutung des Placebos für die Evidenzbasierte Medizin

5.1	Exkurs: Design und Methodik klinischer Studien	70
5.2	Kontrollgruppen in klinischen Studien	72
5.3	Größe des Placeboeffekts in klinischen Studien	75
5.4	Zusammenfassung und Implikationen	78

5 Bedeutung des Placebos für die Evidenz-basierte Medizin

Randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCTs) werden meist durchgeführt, um die Frage der Wirksamkeit eines Medikamentes, insbesondere für die Arzneimittelzulassung, zu beantworten. In diesen Studien wird Placebo zur Kontrolle eingesetzt, die Wirksamkeit gilt als nachgewiesen, wenn das Medikament besser als Placebo wirkt. Dieses methodische Prinzip kommt auch bei Medizinprodukten und seltener bei medizinischen Interventionen (z. B. Operationen, Akupunktur, Patientenedukation, vgl. Kapitel „Formen von Placebos“) zur Anwendung.

Placebokontrollierte klinische Studien bilden eine wesentliche Grundlage für die Evidenz-basierte Medizin (EbM). Wie bedeutsam placebokontrollierte Studien für die Medizin sind, zeigen zahlreiche Erfahrungen in der Vergangenheit [Schmidt, 1998]. So wurde zum Beispiel die Indikation zur Therapie von Herzrhythmusstörungen vor der CAST-Studie wesentlich großzügiger gestellt als heute: bei Patienten nach Myokardinfarkt traten in den Behandlungsgruppen unter Flecainid, Encainid und Moricizin signifikant mehr Todesfälle im Vergleich zu Placebo auf [Epstein et al., 1993]. Aufgrund epidemiologischer und pharmakologischer Daten glaubte man vorher über viele Jahre hinweg, dass Östrogensubstitution in der Postmenopause kardioprotektiv wirkt [Grodstein et al. 2000]. Erst in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zeigte es sich, dass es sogar zu einer leichten Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse kommt.

Im umgangssprachlichen Kontext bedeutet Evidenz: Augenschein, Offenkundigkeit, völlige Klarheit. In der Evidenz-basierten Medizin hingegen wird Bezug genommen auf das englische Wort „evidence“, was soviel bedeutet wie Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis. Evidenz im Kontext der EbM steht für Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen [nach <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/definitionen/>]. EbM bedeutet daher nach der klassischen Definition von Sackett „der Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in Verbindung mit der individuellen klinischen Erfahrung des behandelnden Arztes bei der medizinischen Versorgung einzelner Patienten“ [Sacket et al., 1996].

Randomisierte, kontrollierte Studien (randomized controlled trials = RCT) bilden die Grundlage für die höchste Evidenzstufe, wobei 1 A einen systematischen Review von mehreren RCTs bedeutet und 1 B eine qualitativ hochwertige, randomisierte Studie beschreibt [<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>]. RCT bedeutet demnach nicht zwangsläufig, dass es eine Kontrollgruppe mit Placebothherapie gibt.

Im Folgenden werden zunächst wesentliche Charakteristika klinischer Studien im Hinblick auf Design und Methodik im Zusammenhang mit Placebogabe dargestellt.

5.1 Exkurs: Design und Methodik klinischer Studien

Ein essenzielles Merkmal qualitativ hochwertiger Studien ist zunächst die Randomisierung, d. h. die zufällige Zuteilung der Patienten zu den therapeutischen Maßnahmen, die in einer kontrollierten klinischen Studie untersucht werden sollen. Damit soll Strukturgleichheit (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Schweregrad der Erkrankung etc.) der Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn gewährleistet werden. Eine exakte Strukturgleichheit wird durch die Zufallszuteilung in der Regel nicht erreicht, dem wird aber durch die adäquate statistische Auswertung Rechnung getragen (Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeiten). Kontrolliert bedeutet, dass es in der Studie eine Gruppe von Patienten gibt, die eine Kontrolltherapie, z. B. den derzeit besten medizinischen Standard, erhält und deren Therapieergebnisse mit denen bei Patienten unter der neuen Medikation oder Intervention verglichen werden [Saccà, 2010]. Eine spezielle, prinzipiell gleichwertige Form der Kontrolle ist die Applikation eines Placebos. (Zu Vorbedingungen für den Einsatz von Placebokontrollen vgl. Kap. „Ethische Aspekte“).

Auf den ersten Blick erscheint es viel einfacher, einen Therapieeffekt zu evaluieren, indem man die Symptome des Patienten vor und nach einer Therapie vergleicht. Hier kommt als Störgröße der oftmals nicht vorhersehbare Spontanverlauf ins Spiel: eine Erkältung heilt in

Tab. 3: Methodische Grundbegriffe klinischer Studien

Randomisierung	Zufällige Zuordnung der Patienten/Probanden zu den Therapie-/Experimentalgruppen
Verblindung	Einfach-: Gruppenzugehörigkeit ist dem Patienten nicht bekannt
	Doppelt-: Gruppenzugehörigkeit ist weder dem Patienten noch dem Studienarzt bekannt
	Dreifach-: Gruppenzugehörigkeit ist weder dem Patienten noch dem Studienarzt oder dem Datenanalytiker bekannt
Kontrollgruppe	Aktive Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention
	Nullkontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit keiner Intervention (Natürliche Verlaufskontrolle)
	Historische Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit Daten aus früheren Untersuchungen
	Wartgruppenkontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer noch nicht behandelten Interventionsgruppe
	Placebokontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Placebogabe
	Add-on-Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention plus Placebo oder Standardtherapie plus zu testende Intervention
Validität	Gültigkeit der Studienergebnisse
	Interne Validität (Ceteris paribus-Validität): Studienergebnis geht auf keine anderen Einflussgrößen als die gewählte Intervention zurück (keine Alternativerklärungen)
	Externe Validität: Studienergebnis ist auf ein größeres Kollektiv (z. B. Patientengruppen) sowie andere Untersuchungsbedingungen (Ort, Zeit, Setting) verallgemeinerbar
Reliabilität	Verlässlichkeit des Messergebnisses bzw. Ausmaß von Zufallsfehlern, die die Genauigkeit der wissenschaftlichen Messung beeinträchtigen können

der Regel mit und ohne Antipyretika, Erkältungsbad oder Kräutertee aus. Viele chronische Erkrankungen können zeitweise stagnieren, in Remission gehen oder es treten neue Schübe auf. In solchen Fällen kann man kaum noch Aussagen darüber treffen, ob eine Therapie wirkt oder nicht, wenn es keine Kontrollgruppe gibt, in welcher der Spontanverlauf dokumentiert wird. Die Einführung einer Kontrollgruppe kann auch dem Zweck dienen, die Überlegenheit, die Gleichwertigkeit oder die Nicht-Unterlegenheit eines neuen Arzneimittels oder Therapieverfahrens gegenüber Standardtherapie oder Placebo zu überprüfen. Für alle diese Fragestellungen stehen optimierte biometrische Planungs- und Auswertungsverfahren zur Verfügung.

In einigen Fällen sind die Notwendigkeit und Wirksamkeit einer Intervention so plausibel und offensichtlich, dass eine kontrollierte Studie im Vergleich zu keiner Intervention absolut ausgeschlossen ist (wie z. T. in der Notfallmedizin).

In kontrollierten klinischen Therapiestudien kommt nach Möglichkeit die sogenannte „Verblindung“ zur Anwendung. Bei einfacher Verblindung weiß nur der Patient nicht, welche der Therapieoptionen er erhält; und beim doppelblinden Ansatz wissen behandelnder Arzt und Patient nicht, welches Arzneimittel sich beispielsweise in den Medikationspackungen befindet. Wenn auch der auswertende Statistiker nicht darüber informiert ist, welche Maßnahmen sich zum Beispiel hinter einem dokumentierten Code verstecken, spricht man von dreifacher Verblindung. Zur Verblindung können beispielsweise das neue und das Standardmedikament in Kapseln umhüllt werden, oder Placebotabletten werden vergleichbar zum neuen Medikament in gleichartig aussehende Tabletten gepresst (s. Kapitel „Formen von Placebos“). Bei manchen Verfahren ist eine Verblindung des behandelnden Arztes nur schwer möglich, z. B. bei operativen Eingriffen. Dann besteht zumindest die Möglichkeit, denjenigen, der die Messwerte oder klinischen Befunde erhebt, zu verblinden, dieses Vorgehen bezeichnet man als beobachterblind. Es gibt zahlreiche Beispiele in der Literatur, die belegen, dass beispielsweise offene Studien Therapieeffekte meist überschätzen. Sacks et al. [1982, 1983] analysierten für 6 klinische Fragestellungen insgesamt 56 offene Studien, in welchen die Ergebnisse mit denjenigen aus früheren Beobachtungen verglichen wurden (sog. historische Kontrollen) und 50 randomisierte, kontrollierte Studien. Insgesamt 54 der 56 Studien mit historischen Kontrollen (79 %) zeigten ein positives Ergebnis für die getestete Therapie, während dies nur bei 10 (20 %) der randomisierten, kontrollierten Studien der Fall war. Zum Beispiel zeigten in einer offenen Studie zur Wirksamkeit eines Antidepressivums 67 % der Patienten eine vordefinierte Verbesserung ihrer Symptomatik. Mit derselben Dosis desselben Antidepressivums wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nur noch eine 25 % Ansprechrate beobachtet. Die Bedeutung der Doppelverblindung wird eindrucksvoll durch zwei Studien zur Wirksamkeit von Zink bei Hypoguesie belegt: in der einfachblinden Studie war Zink dem Placebo signifikant überlegen, in der doppelblinden Studie war Zink nicht mehr signifikant besser als Placebo [Spilker, 1996].

Randomisierung und Verblindung sollen zusammen mit weiteren Maßnahmen (z. B. Stratifizierung, Definition relevanter Ein- und Ausschlusskriterien) dazu führen, dass die Ergebnisse solcher Studien – vergleichbar zu naturwissenschaftlichen Experimenten – reproduzierbar und valide sind. Zum Beispiel werden in der Physik die Rahmenbedingungen eines Experimentes möglichst weitgehend standardisiert (Temperatur, Luftdruck etc.), in der klinischen Forschung versucht man, die biologische Variabilität der Patienteneigenschaften und der Therapieergebnisse, d. h. zufällige („stochastische“) Fehler, durch die o. g. Maßnahmen zu reduzieren und zugleich auch systematische Fehler weitgehend auszuschalten (z. B. durch standardisierte Untersuchungsmethoden). Damit wird eine hohe interne Validität der Ergebnisse einer Studie erreicht [<http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=V>].

Die Bedeutung der Methodik im Hinblick auf das Ergebnis von Studien wurde von Schulz et al. [JAMA, 1995] eindrücklich aufgezeigt: Studien mit inadäquater bzw. intransparenter Zuordnung zu den Behandlungsgruppen zeigten ca. 30 % größere Behandlungseffekte als Studien mit adäquater Randomisierung und Offenlegung von Patientenausschlüssen.

5.2 Kontrollgruppen in klinischen Studien

Zur Evaluation der Wirksamkeit einer neuen Therapie werden von Zulassungsbehörden kontrollierte, randomisierte Studien gefordert mit dem Ziel zu belegen, dass die neue Therapie im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung oder einer Standardtherapie einen positiven Effekt ausübt [FDA, 2001]. Sofern ethisch vertretbar (s. Kapitel „Ethische Aspekte“) – wird eine Placebokontrolle verlangt [FDA, 2001]. Damit lässt sich am besten der therapeutische Effekt des neuen Medikaments bewerten und gegebenenfalls auch mit den Daten anderer placebokontrollierter Studien im selben Indikationsgebiet vergleichen.

Ein möglicher Verlauf von klinischen Studieneffekten ist in Abbildung 5 dargestellt. In diesem Beispiel sind die Effekte – der Einfachheit halber – additiv und positiv. Wie ersichtlich, ist bereits bei Studienbeginn (d. h. vor der eigentlichen Intervention) mit unspezifischen Effekten zu rechnen. Diese kommen z. B. bei Voruntersuchungen (Screenings) zustande und lösen beim Patienten Erwartung, Erleichterung oder Hoffnung auf eine wirksame Therapie aus. Außerdem können sich vermengte Effekte einstellen, wie Symptomrückgang oder Zeiteffekte (vgl. auch Abb. 1 im Kapitel „Definitionen“). Nach Zuordnung zu den Therapiegruppen ist bei Überlegenheit des Verums der steilste Gradient der Outcome-Kurve zu erwarten (grüne gestrichelte Linie). In diesem Beispiel ist angenommen, dass eine neue Verumtherapie einer Standardtherapie überlegen ist. Zudem ist angenommen, dass Letztere stärker wirkt als eine

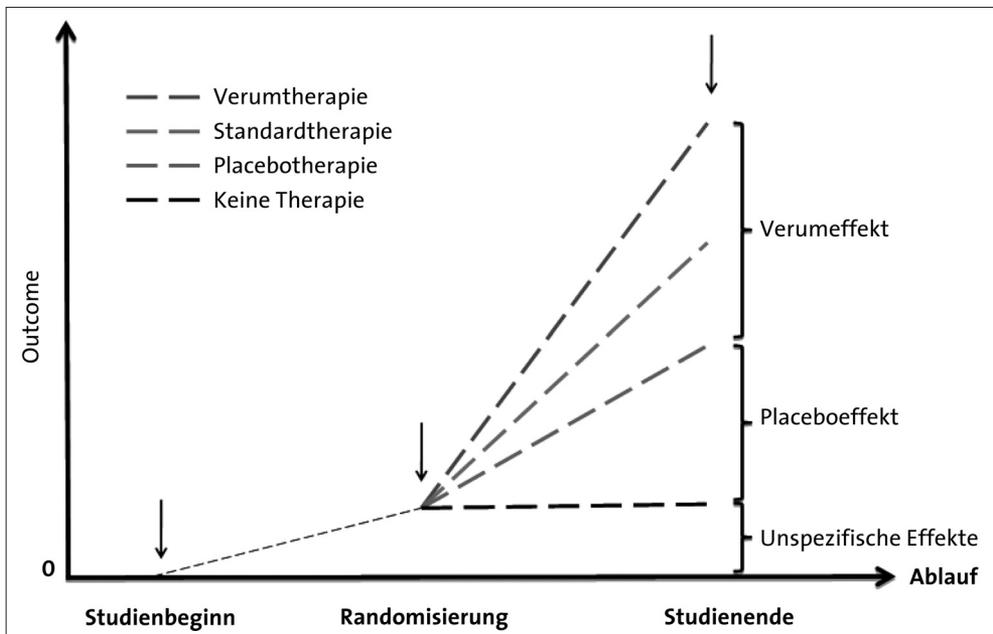


Abb. 5: Möglicher Verlauf von Studieneffekten

Placebothherapie. Der Verumeffekt ergibt sich aus der Differenz von Verumtherapie und Placebothherapie. Der Placeboeffekt wird über den Vergleich mit einer Gruppe ermöglicht, die keine Therapie erhält (schwarze gestrichelte Linie).

Vorausgesetzt wird also das Postulat eines additiven Effektes [Kirsch et al., 2002]. Das heißt:

- ▲ in der Placebogruppe werden all diejenigen Veränderungen beobachtet, die dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechen plus Placeboeffekt.
- ▲ in der Verumgruppe treten die Effekte der vorgenannten Placebogruppe plus pharmakologische Effekt bzw. Effekte der Intervention/Operation auf.

Auch kann man durch die Mitführung einer Placebo-Gruppe die im Verlauf einer Studie auftretenden häufigen Nebenwirkungen gut beurteilen. Nebenwirkungen, die unter Placebo auftreten, charakterisieren entweder den Spontanverlauf der Erkrankung oder häufig auch die Erwartungshaltung der Patienten, wenn man sie (wie im Rahmen der Einholung des für die Teilnahme an einer Studie erforderlichen „informed consent“, d. h. Einwilligungserklärung, vorgeschrieben) ausführlich über potenzielle Nebenwirkungen aufklärt und diese dann gezielt abfragt. So wurden in klinischen Studien mit Acarbose die Patienten zuvor über die häufigste unerwünschte Wirkung, nämlich Flatulenz, aufgeklärt und quasi „vorgewarnt“. Tatsächlich berichteten auch 25,9 % der Placebo-behandelten Patienten über gastro-intestinale Störungen, hingegen 58,3 % in der Acarbose-Gruppe. Im Vergleich dazu berichteten nur 3,1 % bzw. 4,4 % der Placebo-behandelten Patienten in Studien mit Kalziumantagonisten über die o. g. unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW) (Noceboeffekt) [Gauler/Weihrauch, 1997].

Für viele Fragestellungen sind sowohl eine Placebo- als auch eine Standardtherapie-kontrollierte Vergleichsgruppe denkbar [FDA, 2001]. Der Vergleich gegen Placebo hat u. a. den Vorteil, den pharmakologischen Effekt annähernd abschätzen zu können. Der Vergleich gegen eine Standardtherapie setzt voraus, dass man sich über die Standardtherapie, insbesondere auch deren angemessene Dosierung, einig ist und es für diese Therapie und deren Effektgröße sichere Belege gibt [Dawson et al., 2009]. Für den Wirksamkeitsnachweis gegenüber Placebo ist häufig eine kleinere Fallzahl erforderlich, als wenn man auf Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie prüfen würde.

Dies gilt besonders immer dann, wenn die Therapieeffekte von Verum und aktiver Kontrolle („Standard“) dicht beieinander liegen und sich zugleich deutlich vom Placeboeffekt unterscheiden. Beträgt zum Beispiel die Heilungsrate bei Patienten mit dem Prüfpräparat 80 % und bei Patienten mit aktiven Kontrollen 70 %, so benötigt man 350 Patienten pro Gruppe, um diesen Unterschied statistisch zu sichern (zweiseitiger Test, Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %, Power 80 %). Demgegenüber ist dieselbe Wirksamkeit der Prüfsubstanz durch einen Vergleich mit einem Placebo (angenommene „Erfolgsrate“ 30 %, sonst identische Testbedingungen) schon durch eine Studie mit 23 Patienten pro Gruppe statistisch signifikant zu belegen. Dieses Fallzahl-Argument darf jedoch nicht dazu benutzt werden, Patienten in der Kontrollgruppe durch den alleinigen Einsatz von Placebo eine wichtige, gut wirksame Standardtherapie vorzuenthalten (vgl. Kap. „Ethische Aspekte“).

Da viele Therapien nicht (mehr) einen großen Zusatzeffekt zu einer Standardtherapie aufweisen, gibt es die Möglichkeit, die Nicht-Unterlegenheit zu prüfen. Für diese Studiendesigns kommen spezielle statistische Methoden zur Anwendung und es gelten zusätzliche Merkmale und Einschränkungen, die bei der Publikation und Interpretation berücksichtigt werden müssen [Piaggio et al., 2006; Meyer 2008].

Die placebokontrollierte Studie stellt somit für den regulatorischen Bereich meist das ideale Versuchsdesign dar, sowohl im Hinblick auf die Sicherheit der Aussage als auch auf den erforderlichen Aufwand. Letztendlich muss zur Zulassung eines Arzneimittels oder Medizinproduktes die Wirksamkeit und Sicherheit geprüft und belegt werden, und nicht die Überlegenheit im Vergleich zu den auf dem Markt existierenden Alternativen [Cleophas et al., 1997].

Für die medizinische Praxis ist der Vergleich gegen Standard (sofern ein solcher existiert) oftmals viel aufschlussreicher [Dawson et al., 2009]. Hier ist es nicht von Interesse, ob das Antihypertensivum wirkt, sondern ob es besser wirkt oder weniger Nebenwirkungen verursacht als die therapeutischen Alternativen, d. h. ob das neue Medikament einen patientenrelevanten Zusatznutzen bietet. Allerdings führt die Frage nach der Standardtherapie oftmals zu unterschiedlichen Ergebnissen gerade bei internationalen, multizentrischen Studien. Während mit Ausnahme einiger europäischer Nachbarländer Warfarin der Standard in der oralen antithrombotischen Therapie ist, wird in Deutschland Phenprocoumon als Vitamin-K-Antagonist bevorzugt. Auch auf Gebieten, für die es weithin akzeptierte Leitlinien gibt, z. B. bei der chronischen Herzinsuffizienz, existieren im internationalen Vergleich oft erhebliche Unterschiede beim Einsatz bestimmter Arzneistoffe, in diesem Fall beispielsweise bei den Digitalisglykosiden, die in Deutschland häufiger eingesetzt werden als in anderen Ländern. Andererseits werden in den USA oftmals höhere Dosierungen bevorzugt als in Europa. Diese Unterschiede führen dazu, dass bei internationalen Studien oftmals durch Kompromisse ein Konsens im Hinblick auf den Standard erzielt werden muss – was die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die lokale Situation (externe Validität) u. U. erschwert [Dawson et al., 2009].

Der Vergleich zur Standardtherapie kann nur dann als valide betrachtet werden, wenn faire Bedingungen herrschen; hier bestehen potenzielle Ansatzpunkte zur Manipulation in der Wahl der Dosis des Vergleichspräparates, der Behandlungsdauer, der Selektion der Patienten und bei der Auswahl der Endpunkte [FDA, 2001]. Daraus lässt sich die Forderung bei der Arzneimittelzulassung ableiten, valide Daten zur Wirksamkeit eines Arzneimittels sowohl gegen Placebo (insbesondere bei der Findung der niedrigsten wirksamen und höchsten verträglichen Dosis) als auch gegen den Standard zu fordern, soweit es ethisch vertretbar erscheint [FDA, 2001].

In Fällen, in denen eine Placebokontrolle ethisch und medizinisch nicht vertretbar ist, wird das neue Medikament meist als „add-on“ geprüft, d. h. zusätzlich zu einer fest definierten Standardtherapie erhalten die Patienten entweder Placebo oder das neue Medikament [Senn, 2001, FDA, 2001]. Auf diese Weise umgeht man das Problem der Verabreichung der „besten verfügbaren Therapie“ für beide Gruppen. Auch der Placebo-Gruppe wird in diesem Fall keine wirksame Therapie vorenthalten. So wurden z. B. in den letzten Jahren zahlreiche neuere Antiepileptika geprüft, denn ein Vergleich gegen Placebo wäre nicht vertretbar gewesen. Aber bei Patienten, die einer Kombinationstherapie bedürfen, wurde es als vertretbar erachtet, diesen zusätzlich das neue Antiepileptikum oder Placebo zu geben. Bei weiterhin unbefriedigender Therapieeinstellung konnten die Patienten entweder frühzeitig aus den Studien genommen werden oder sie erhielten ein drittes (im Falle von Placebo zweites) Antiepileptikum hinzu. Die Notwendigkeit des dritten Antiepileptikums konnte dann als Erfolgsparameter für das neue Antiepileptikum gewertet werden. Erst nach Bewährung in der Kombinationstherapie können neue Antiepileptika dann auch gegen Standardsubstanzen (aber nicht mehr gegen Placebo) getestet und somit als auch Monotherapeutika zugelassen werden.

Ein weit verbreitetes Beispiel für add-on sind die meisten Arzneimittel zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, die in den Studien meist als add-on geprüft werden. Dadurch wird die Liste der leitlinienkonform einzunehmenden Arzneimittel immer länger, so lange die add-on Therapeutika noch einen Zusatznutzen nachweisen können. Auch im Bereich der Hämato/Oncologie und der Therapie von AIDS werden neue Substanzen meist als add-on eingeführt und müssen ihren Stellenwert in verschiedenen Therapieschemata unter Beweis stellen [Senn, 2001; Enck et al., 2009].

5.3 Größe des Placeboeffekts in klinischen Studien

Sowohl für die Arzneimittelzulassung als auch für die EbM ist es relevant abzuschätzen, wie groß der Effekt einer spezifischen Therapie zusätzlich zu den Placeboeffekten ausfällt.

In einer Metaanalyse untersuchten Hróbjartsson und Gøtsche [2001] die Größe des Placeboeffektes in klinischen Studien, in welchen es auch eine unbehandelte Vergleichsgruppe gab. Die identifizierten 114 Studien umfassten zahlreiche klinische Gebiete, von Antihypertensiva über Depressionen bis hin zum Karpaltunnelsyndrom mit insgesamt 8.525 Patienten. Für Studien mit binären Messgrößen (z. B. Erbrechen ja/nein) konnte sowohl für subjektive als auch für objektivierbare Parameter kein signifikanter Placeboeffekt gefunden werden, wohl aber für die Studien, deren Zielparameter als kontinuierliche Variable (z. B. Schmerzen auf der visuellen Analogskala) angegeben wurden, und hier insbesondere für die Studien mit subjektiven Angaben. Eine Aktualisierung der Studienergebnisse und Ausweitung auf 182 Studien reproduzierte vergleichbare Befunde: Placeboeffekte in klinischen Studien lassen sich fast ausschließlich für kontinuierliche Variablen subjektiver (von Patienten berichteten) Parameter nachweisen [Hróbjartsson/Gøtsche, 2004]. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind vielfach kritisiert worden, u. a. wurden zahlreiche Studien zum Wirkmechanismus an gesunden Versuchspersonen ausgeschlossen, ebenso Studien im sog. „Cross-over-Design“ sowie nicht verblindete Studien [Enck et al., 2009]. Darüber hinaus wurden viele Studien eingeschlossen, die sich nicht mit medikamentösen und operativen Verfahren und deren Placebos befassten, sondern mit psychotherapeutischen und manuellen Verfahren, für die Placebos nur näherungsweise etabliert werden können (s. Kap. „Formen von Placebos“) bzw. die von vielen Ärzten als Pseudoplacebos bezeichnet werden [Kirsch, 2002]. In eine weitere Metaanalyse wurden nur dreiarmlige Studien einbezogen, in denen es eine Placebo-Kontrollgruppe, eine Behandlungsgruppe und eine Gruppe ohne Behandlung gab und nur kontinuierliche, subjektive Zielgrößen gemessen wurden. Für alle Behandlungseffekte wurde die Veränderung zum Ausgangswert betrachtet, wobei der Effekt nach aktiver Therapie als hundertprozentiger Therapieeffekt definiert wurde. In der Gruppe ohne Behandlung besserten sich die Beschwerden um ca. 20 %, unter Placebo im Mittel um 44 %, d. h. die aktive Behandlung leiste einen Beitrag von ca. 56 % zum Gesamttherapieerfolg [Krogsbøll et al., 2009]. Diese Beobachtung kann daraufhin deuten, dass das Faktum in einer Studie zu sein, auch ohne Placebo oder Verum zu erhalten, eine Wirkung ausübt. Man kann sich weiterhin der Interpretation anschließen, dass viele Erkrankungen und Beschwerden einer Spontanheilung unterliegen.

Für zahlreiche Krankheitsbilder liegen umfangreiche Analysen zur Größe des Placeboeffektes vor, d. h. in der Regel wurde die Veränderung eines Zielparameters (z. B. Schmerz gemessen auf der visuellen Analogskala) vor Therapiebeginn im Vergleich zum Wert nach Therapie, d. h. nach Gabe von Placebo, ausgewertet. Bei funktionellen Darmbeschwerden liegt

der Placeboeffekt bei etwa 40 % [Patel et al., 2005], bei akuter Migräne verspüren 28,6 % der Patienten 2 Stunden nach Placebogabe deutliche Linderung [Macedo, 2006] und in der Migräneprophylaxe kam es bei 21 % der Patienten auch unter Placebo zu einer Reduktion der Migräneattacken um 50 % [Macedo, 2008]. Zahlreiche Faktoren wirken auf das Ausmaß des Placeboeffektes in klinischen Studien ein (vgl. Kapitel „Mechanismen“, „Rolle des Arztes“).

Neben den bereits in den anderen Kapiteln beschriebenen Einflussgrößen wie Erwartungshaltung, die Rolle des Arztes, das spezielle Setting [Kaptchuk, 2008] kommen zusätzliche Faktoren hinzu wie Adhärenz [Coronary Drug Project, 1980] und kulturelle Faktoren [Moerman, 2000]. Im Rahmen einer Studie zur Cholesterinsenkung mit Clofibrat zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für diejenigen Patienten, die mindestens 80 % ihrer Medikation einnahmen, unabhängig davon, ob es sich um Verum oder Placebo handelte [Coronary Drug Project, 1980]. Bei den Patienten mit dem Überlebensvorteil handelte sich vermutlich um diejenigen Patienten, die sich sowohl an die diätetischen Empfehlungen hielten als auch an die Medikationsvorgaben – wobei sich Verum und Placebo nicht signifikant unterschieden.

Geographische und kulturelle Unterschiede wie z. B. Nahrungsgewohnheiten, genetische Besonderheiten und Klima spielen möglicherweise eine Rolle bei den sehr unterschiedlichen Ulkusheilungsraten unter Placebo, die zwischen 7 % in Brasilien und 59 % in Deutschland lagen [Moerman et al., 2000]. Im Rahmen einer Analyse multinationaler, randomisierter placebokontrollierter Studien zeigten sich erhebliche Unterschiede in den Placebo-Behandlungsgruppen hinsichtlich verschiedenster Parameter [Grundmann et al., 2003]. Patienten mit Alzheimerdemenz unter Placebotherapie wiesen in Deutschland im Vergleich zu Österreich, Frankreich, UK und den USA über 6 bzw. 12 Monate eine deutliche Verschlechterung in den kognitiven Fähigkeiten auf, obwohl die Ausgangswerte für Minimal State Examination und Alzheimer Disease Assessment Cognition Subscale vergleichbar waren. Eine Erklärung für diese Befunde konnte nicht gefunden werden.

Wenn man davon ausgeht, dass der Arzneimitteleffekt sich zu dem Placeboeffekt addiert, dann stellen diese unterschiedlichen Ansprechraten auf eine Therapie kein großes Problem für die Bewertung eines Arzneimittels an sich dar. Allerdings illustrieren diese Beispiele, dass auch Placebokontrollen in klinischen Studien nicht alle Störgrößen eliminieren können.

Die Problematik des vorgenannten Postulats der additiven Wirkung von Placeboeffekt plus Effekt eines Pharmakons kann anhand klinischer Studien mit Antidepressiva aufgezeigt werden. Kirsch et al. analysierten zunächst in einer Metaanalyse publizierte, randomisierte Studien zu häufig verordneten Antidepressiva und kamen zu dem Ergebnis, dass der pharmakologische Effekt im Vergleich zum Placeboeffekt sehr gering ist [Kirsch/Sapirstein, 1998]. In einer nachfolgenden Analyse wurden auch nicht-publizierte Studien, d. h. die bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereichten Studien, einer Metaanalyse unterzogen. Für die Antidepressiva Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Nefazodon und Venlafaxin wurden auf der Hamilton Depression Scale (HDS) eine Verbesserung des Scorewertes zwischen 1 (Fluoxetine) und 3 (Venlafaxin) als Differenz zu Placebo gefunden, d. h. nur ein marginaler Zusatznutzen zu dem bereits unter Placebo erzielten Effekt von durchschnittlich 7 bis 9 Punkten. In zahlreichen Studien hatten die Antidepressiva nicht signifikant besser abgeschnitten als Placebo [Kirsch et al., 2002]. In einer weiteren Auswertung erwies sich der Ausgangswert auf der HDS-Skala als Prädiktor für ein gutes therapeutisches Ansprechen: bei schwer depressiven Patienten lag der Unterschied zwischen Verum und Placebo bei mehr als 3 Punkten auf der HDS-Skala [Kirsch et al., 2008]. Allerdings beruhte dieser klinisch relevante Effekt vor allem darauf, dass das Ansprechen auf Placebo bei schwerkranken Patienten geringer war als bei

den leichter Erkrankten. Abgesehen von der Frage nach der klinisch relevanten Wirksamkeit der modernen Antidepressiva ist hier das additive Modell in Patientengruppen mit verschiedenen Schweregraden einer Krankheit zu diskutieren: möglicherweise werden tatsächliche pharmakologische Effekte von Placeboeffekten überlagert, der Pharmakoneffekt wird erst wieder relevant, wenn der Placeboeffekt in den Hintergrund tritt. Interessanterweise lässt sich im Laufe der letzten Jahre eine Zunahme des Placeboeffektes in Studien mit Antidepressiva nachweisen [Walsh et al., 2002]. Ein solch hoher und auch noch größer werdender Anteil des Placeboeffektes an dem Gesamteffekt einer Therapie wurde bisher bei keiner anderen Indikation beobachtet und stellt eine methodische Herausforderung für zukünftige Studien dar. So wird beispielsweise versucht, Placebo-Responder (mehr als 50 % Verbesserung der Symptome) in einer Placebo-Phase für alle Patienten zu identifizieren und nur die Placebo-Non-Responder in die randomisierte Studie einzuschließen [Gomeni, 2006]. Je mehr man jedoch das Patientenkollektiv selektiert, desto mehr sinkt die externe Validität der Studie. Einer weitere Alternative kann es sein, alternative und für den Placeboeffekt unempfindlichere Endpunkte zu finden: die 24-Stunden Blutdruckmessung ist deutlich robuster im Hinblick auf Placeboeffekte als die konventionelle Blutdruckmessung in der Arztpraxis [Waeber/Brunner, 1999]. Während im Rahmen der Therapie der Placeboeffekt durchaus erwünscht sein kann, um insgesamt ein zufriedenstellendes therapeutisches Ergebnis zu erzielen, so kann der Placeboeffekt in klinischen Studien zur unwillkommenen Störgröße werden.

EbM ist zum Paradigma der heutigen Medizin geworden. Dies resultiert aus der Erfahrung, dass eine alleinige klinisch Erprobung neuer therapeutischer Maßnahmen ohne den *lege artis* durchgeführten Vergleich mit einer geeigneten Kontrollgruppe in der Vergangenheit häufig zu subjektiven Einschätzungen und therapeutischen Präferenzen geführt hat, die sich nach einer längeren Beobachtungszeit an weiteren Patienten und in einer breiten Anwendung dann nicht mehr aufrechterhalten ließen.

Auch kann mit den Verfahren der Evidenz-basierten Medizin die Wirksamkeit neuer therapeutischer Maßnahmen selbst dann so überzeugend nachgewiesen werden, dass eine breite Anwendung gerechtfertigt ist, wenn die zugrundeliegenden Mechanismen (noch) nicht beschrieben oder verstanden sind. So dauerte es beispielsweise Jahrzehnte, bis die Wirkmechanismen bei der Stammzelltransplantation aufgeklärt waren. Dabei erwiesen sich die Annahmen, mit denen ursprünglich die ersten Therapieversuche mit dieser Methode begründet wurden, weitgehend als irrelevant. Gerade in solchen Situationen haben placebokontrollierte Studien einen hohen Stellenwert.

Der wissenschaftlich-experimentelle Ansatz der EbM sichert zunächst die interne Validität (Reproduzierbarkeit) der durchgeführten Studien. Im Hinblick auf die externe Validität (Verallgemeinerbarkeit) ist es zur Zeit in der klinischen Forschung problematisch, dass die Studienpopulationen – nicht zuletzt aufgrund gesetzlicher Regelungen und regulatorischer Vorgaben – immer enger definiert werden, z. B. Ausschluss von „zu alten“ oder „zu jungen“ Patienten, von Schwangeren oder Multimorbiden [Thürmann, 2009]. Dadurch nimmt die externe Validität ab, und damit die Möglichkeit zu erkennen, ob eine neue therapeutische Maßnahme auch an einem unselektierten Patientengut wirksam und risikoarm ist. Auf diese Weise sinkt der Nutzen auch randomisierter, placebokontrollierter Studien für die Allgemeinheit.

Um diesem Dilemma zu entgehen, müssen noch neue methodische Ansätze und Strategien für die EbM entwickelt werden, zum Beispiel eine methodisch anspruchsvolle Forschung nach der Arzneimittelzulassung („Phase IV-Forschung“). Bei derartigen Untersuchungen wird man dann allerdings häufig auf die Gabe von Placebo verzichten können.

5.4 Zusammenfassung und Implikationen

Der Einsatz von Placebos in der klinischen Forschung kann wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse liefern, die unmittelbare Bedeutung für die Weiterentwicklung von Therapieverfahren haben und damit der Verbesserung der Patientenversorgung dienen. Der Einsatz von Placebos ist daher sogar ethisch geboten, wenn er unter anderen Prämissen ethisch vertretbar ist (vgl. Kap. „Ethische Probleme“ sowie Senn, 2001).

Randomisierte, placebokontrollierte Studien sind auch 60 Jahre nach ihrer Einführung Goldstandard beim Wirksamkeitsnachweis in der klinischen Prüfpraxis. Placebo wird dabei als methodisches Instrument benutzt, meist ohne den beobachteten Placeboeffekt näher zu analysieren. Der Wirksamkeitsnachweis bedeutet also im engeren Sinne nur, dass nach Verumgabe größere Veränderungen in den Zielgrößen auftreten als unter Placebo. Kann dieser Nachweis nicht erbracht werden, bedeutet das nicht, dass kein positiver Effekt unter der Behandlung in den entsprechenden Studien beobachtet werden konnte. Vielmehr muss gerade dann, wenn im Verum- und Placeboarm deutlich Effekte beobachtet wurden, darüber nachgedacht werden, wie die Behandlung entsprechender Patienten gestaltet werden soll, zum Beispiel mit dem Einsatz von Pseudoplacebos.

Um mit dem Placeboeffekt in der ärztlichen Therapie besser umgehen zu können, bedarf es weiterer Forschung. Ausmaß, Bedeutung und Wirkmechanismen müssen unter den verschiedensten Rahmenbedingungen (zum Beispiel Art und Dauer der Erkrankung, soziokulturelle Faktoren, ärztliches Setting) analysiert werden. Auch zur weiteren Erforschung von Placeboeffekten sind Methoden der EbM einzusetzen.

Literatur

- Cleophas TJM, Meulen Jvd, Kalmansohn RB: Clinical trials: specific problems associated with the use of a placebo control group. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 219–221.
- Coronary Drug Project Research Group:** Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303: 1038–1041.
- Dawson L, Zarin DA, Emanuel EJ, Friedman LM, Chaudhari B, Goodman SN: Considering usual medical care in clinical trial design. *PLoS Med.* 2009 Sep; 6(9): e1000111. Epub 2009 Sep 29.
- Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin e.V.** <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (letzter Zugriff 22.8.2009).
- Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin e.V.** <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/definitionen/> (letzter Zugriff 22.8.2009)
- Enck P, Zipfel S, Klosterhalfen S: Der Placeboeffekt in der Medizin. *Bundesgesundheitsbl* 2009; 52: 635–642
- Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, Liebson PR, Seals AA, Anderson JL, Cohen JD, Capone RJ, Wyse DG: Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction: the original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA* 1993; 270: 2451–2455.
- Food and Drug Administration (FDA):** Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for industry: E 10 Choice of control group and related issues in clinical trials. May 2001. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125912.pdf> (letzter Zugriff 11.10.2009)
- Gauler TC, Weihrauch TR: Placebo. Ein wirksames und ungefährliches Medikament? Urban & Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore 1997.

- Gomeni R, Merlo-Pich E:** Bayesian modelling and ROC analysis to predict placebo responders using clinical score measured in the initial weeks of treatment in depression trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 595–613.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ:** A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–941.
- Grundmann N, Lüdtke R, Kübler J, Weihrauch T, Thürmann PA:** Cultural differences in the placebo effect. *FACT* 2003; 8: 501ff.
- Hróbjartsson A, Gøtsche PC:** Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594–1602
- Hróbjartsson A, Gøtsche PC:** Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003974.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al.:** Components of placebo effects: randomised controlled trial in patients with irritable bowe syndrome. *Br Med J* 2008; 336: 999–1003.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT:** Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5(2): e45 doi:10.1371/journal.pmed.0050045 (letzter Zugriff 23. August 2009).
- Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS:** The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment* 2002; 5(1): Article 23.
- Kirsch I:** Yes, there is a placebo effect, but is there a powerful antidepressant drug effect? *Prevention & Treatment* 2002; 5(1): Article 22.
- Krogsbøll LT, Hróbjartsson A, Gøtsche PC:** Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 2009 Jan 5; 9: 1
- Kunz R, Oxman AD:** The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; 317: 1185–1190.
- Macedo A, Baños JE, Farré M:** Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 2008; 12: 68–75.
- Macedo A, Farré M, Baños JE:** A meta-analysis of the placebo response in acute migraine and how this response may be influenced by some of the characteristics of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 161–172.
- Meyer FP:** Nichtunterlegenheitsstudien: Fragwürdige Ethik. *Dtsch Ärztebl* 2008; 105(43): A-2268/B-1940/C-1888.
- Moerman, DE:** Cultural variations in the placebo effect, Ulcers, Anxiety, and Blood Pressure. *Med Anthropol Quarterly* 2000; 14: 51–72.
- Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuk TJ, Conboy L, Canenguez K, Park JK, Kelly E, Jacobson E, Kerr CE, Lembo AJ:** The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332–340.
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group:** Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–1160
- Programm für Nationale Versorgungsleitlinien.**
- Saccà L:** The uncontrolled clinical trial: scientific, ethical, and practical reasons for being. *Intern Emerg. Med* 2010; Feb. 19 [epub ahead of print].
<http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=V> (Letzter Zugriff 22.8.2009).
- Schulz K F, Chalmers, I, Hayes R J, Altman D G:** Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS:** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71–72
- Sacks H, Chalmers TC, Smith H Jr:** Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med.* 1982; 72: 233–240.

- Sacks HS, Chalmers TC, Smith H Jr:** Sensitivity and specificity of clinical trials. Randomized v. historical controls. *Arch Intern Med* 1983; 143: 753–755.
- Schmidt JG** (ed.): „Placebo“ – Wertvoll, wenn es dem Patienten nützt? 3. Wissenschaftliches Einsiedler Symposium. *Forschende Komplementärmedizin* 1998; 5 (Supplement 1).
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG:** Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412.
- Senn S:** The misunderstood placebo. *Applied Clin Trials* 2001; 5: 1–5.
- Spilker B:** Guide to clinical trials. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996: 18.
- Thürmann PA:** Sind Studienergebnisse pharmakologischer Interventionen auf den Alltag übertragbar? *Z Evid Fortbild Qual Gesundh.wesen* 2009; 103: 367–370.
- Waeber B, Brunner HR:** Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit* 1999; 4: 263–266.
- Walsh BT, Seidmann SN, Syski R, Gould M:** Placebo response in studies of major depression: variable, substantial and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840–1847.

6 Ethische Aspekte des Placebos

6.1	Die ethische Problematik von Placebos in klinischen Versuchsreihen	83
6.2	Exkurs: Placebokontrollierte Studien in Ländern der „Dritten Welt“	92
6.3	Die ethische Problematik von Placebo-Anwendung in der therapeutischen Praxis .	93
6.4	Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises zur Verwendung von Placebo in der klinischen Forschung und in der therapeutischen Praxis	97
6.4.1	Klinische Forschung –	97
6.4.2	Therapeutische Praxis –	98

6 Ethische Aspekte des Placebos

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts machte man sich Gedanken über die ethische Problematik von Placebogaben. So bezeichnete beispielsweise der amerikanische Präsident Thomas Jefferson (1743–1826) das Verschreibungsverhalten eines ihm bekannten Arztes, der seinen Patienten meist nur „bread pills, drops of colored water, powders of hickory ashes“ [Jefferson, 1807] gab, als „a pious fraud“, also als einen frommen Betrug. Die Täuschung schien Jefferson legitim, weil die Medizin seiner Zeit außer „heroischen Kuren“ (Aderlass, Schröpfen, Abführ- und Brechmittel“) kaum etwas anderes anzubieten hatte und dem Kranken damit mehr schadete als nützte. Doch nicht immer hatten die Ärzte dabei ein reines Gewissen, wie das Beispiel des amerikanischen Arztes Richard C. Cabot (1888–1934) belegt, der in seiner eigenen Praxis die Maxime verfolgte: „no patient whose language we can speak, whose mind we can approach, needs a placebo“ [Cabot, 1931, 69]. Nur bei denjenigen Patienten, bei denen Verständigungsprobleme auftauchten (z. B. bei griechischen Einwanderern) sah er sich gezwungen, von dieser Regel abzuweichen [Cabot, 1903].

Heute, zu Beginn des 21. Jahrhunderts, zeigt sich die ethische Problematik in einem anderen Licht, denn es gibt viele wirksame Medikamente und Behandlungsmethoden, wengleich die Therapien, die den Anforderungen einer Evidence Based Medicine entsprechen, noch immer in der Minderzahl sind [Biller-Andorno, 2004; Booth, 2009]. Zudem ist nicht nur der Arzt, sondern auch der Patient (aufgrund neuer Informationsmöglichkeiten, z. B. Internet) heute mit einer Fülle unterschiedlicher, z. T. extrem auseinanderliegender Auffassungen in der Medizin (sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie) konfrontiert. So wird beispielsweise in Internetforen offen diskutiert, ob es sein kann, dass man von einem Arzt oder einer Ärztin statt eines Medikaments ein Placebo verabreicht bekommen hat.

Wengleich in der Literatur zumeist nur die ethische Problematik von placebokontrollierten klinischen Studien diskutiert wird, so stellt sich das Problem auch in der medizinischen Praxis. Da die Ausgangssituation aber eine andere ist, empfiehlt es sich, beide Bereiche getrennt voneinander darzustellen.

6.1 Die ethische Problematik von Placebos in klinischen Versuchsreihen

Nachdem 1951 der Pionier der „Randomized Controlled Trials“ (RCTs), Austin Bradford Hill (1897–1991) behauptet hatte, dass es unethisch sein könnte, keine einwandfreien klinischen Versuche („proper trial“), also randomisierte Doppelblindversuche mit Placebokontrolle, durchzuführen [Hill, 1951], wurde er sich im Laufe der Zeit der ethischen Problematik solcher Studien stärker bewusst [Doll, 2003]. Er kam zu der Auffassung, dass Patienten, bei denen nach Meinung des Arztes eine bestimmte Therapie einer anderen vorzuziehen sei, aus einer klinischen Studie ausgeschlossen werden müssten. „The ethical obligation always and entirely outweighs the experimental“ [Hill, 1963, 1047], schrieb er 1963 in einem Aufsatz für das *British Medical Journal*

zukünftigen Forschern ins Stammbuch. Bereits 1959 hatte Henry K. Beecher (1904–1976), der Autor des einflussreichen Aufsatzes „The Powerful Placebo“, ethische Richtlinien für klinische Studien und bessere Kontrollmechanismen gefordert; an der generellen Zulässigkeit von placebokontrollierten klinischen Versuchen bestand für ihn aber zunächst kein Zweifel [Beecher, 1959]. Als die Zahl der RCTs in den 1960er Jahren rapide zunahm, stieß Beecher auf immer mehr Fälle, in denen man es mit den ethischen Standards, die er gefordert hatte, nicht so genau genommen hatte. In einem vielbeachteten Aufsatz, der 1966 im *New England Journal of Medicine* erschien, zitiert Beecher auch Studien, in denen nicht nur keine Einwilligung des Patienten („informed consent“, siehe dazu ausführlicher das Kapitel „Rechtliche Probleme“) vorlag, sondern den Versuchsteilnehmern auch eine als wirksam bekannte Standardtherapie vorenthalten worden war [Beecher, 1966]. Wenngleich seine Forderung nach einer strikten Beachtung ethischer Prinzipien, insbesondere des „informed consent“, in klinischen Studien dazu beitrug, dass in den USA die National Institutes of Health und die Federal Food and Drug Administration seit dem Ende der 1960er Jahre unabhängige Ethikkommissionen (institutional review boards) zur Pflicht machten, so kam es doch trotz dieser Bemühungen immer wieder zu öffentlichkeitswirksamen Skandalen. Dazu gehört beispielsweise die menschenverachtende Tuskegee-Syphilis-Studie, die von 1932 bis 1972 in der Gegend von Tuskegee (Alabama) durchgeführt wurde [Gray, 1998; Jones, 1981; Washington, 2007]. Der Zweck der Studie war, den natürlichen Verlauf der Syphilis-Erkrankung zu beobachten. Die Studie wurde auch nicht abgebrochen, als bereits wirksame Syphilis-Medikamente auf dem Markt waren. Auch hatten die Versuchsteilnehmer keine Gelegenheit zu einer informierten Einwilligung erhalten. Man hatte ihnen nicht einmal gesagt, dass man bei ihnen Syphilis festgestellt hatte. Stattdessen hatte man ihnen mitgeteilt, dass sie „schlechtes Blut“ hätten und eine kostenlose Behandlung bekämen. Unter den 399 Afroamerikanern, die an der Studie teilnahmen, befanden sich auch 200 Personen ohne Syphilis als Kontrollgruppe. Die Versuchspersonen waren zum großen Teil arm und konnten weder lesen noch schreiben.

Um die Beachtung ethischer Standards bei der Durchführung klinischer Studien zu garantieren, hatte bereits 1964 die World Medical Association in Ergänzung zum Nürnberger Kodex von 1947 über die Zulässigkeit von Menschenversuchen eine Deklaration verabschiedet, die unter dem Namen der Stadt, in der die entscheidende Sitzung fand, bekannt ist. Die Deklaration von Helsinki ist mehrfach revidiert worden (1975, 1983, 1989, 1996) [Gerold, 2004; Vrhovac, 2004]. Auf der 52. Hauptversammlung des Weltärztebundes am 7. Oktober 2000 wurde in Edinburgh eine grundlegend überarbeitete Neufassung verabschiedet, die sich auch in der Frage der Zulässigkeit placebokontrollierter Studien von der bis dahin gültigen Fassung unterscheidet [Taupitz, 2001]. Die bis dahin gültige Fassung der Nummer 29 lautete:

„Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten – einschließlich diejenigen einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe – die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten. Dies schließt nicht die Verwendung von reinen Placebos bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.“

Die Fassung von 2000, die inzwischen durch die Änderungen von Oktober 2008 (siehe unten) in einigen Punkten ergänzt wurde, machte sich die Kritik zu eigen, dass die Forderung, allen Patienten, die an einem klinischen Versuch teilnehmen, die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung zu garantieren, Probleme bereitet. In diesem Zusammenhang taucht nicht nur das Problem der „equipoise“ (vermutete Gleichwertigkeit der zu prüfenden Therapie) [Freeman, 1987; Edler, 2002], auf, es stellt sich gleichfalls die Frage, was Ethikkommissionen jeweils unter „Standardtherapie“ (siehe auch Kapitel „Evidenzbasierte Medizin“) verstehen. Auch von Land zu Land gibt es hier Unterschiede.

Im Jahr 2002 verabschiedete der Vorstand des Weltärztebundes eine Note of Clarification zu Nr. 29 [WMA, 2002]. Darin werden zwingende und wissenschaftlich überzeugende sowie methodische Gründe für eine Placebogabe anstelle einer geprüften, wirksamen Therapie gefordert. Allerdings darf der Patient nicht einem zusätzlichen Risiko, das schwere und irrever-

Tab. 4: Vergleich der Deklaration von Helsinki von 1996 und 2000 und Note of Clarification von 2002

	Deklaration von Helsinki (1996)	Deklaration von Helsinki 2000)	Note of Clarification zu Paragraph 29 (2002)*
Risikoabwägung	„II 2. Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bisher bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.“	29. „Vorteile, Risiken, Belastungen und die Effektivität eines neuen Verfahrens sind gegenüber denjenigen der gegenwärtig besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden abzuwägen. [...]“	–
Placeboanwendung	Satz 2 von II 3: „[...] Dies schließt nicht die Verwendung von reinen Placebos bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.“	zu 29 „[...] Dies schließt nicht die Verwendung von Placebos, oder die Nichtbehandlung, bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.“	„[...] Placebokontrollierte Studien sind ethisch akzeptabel, wenn <ul style="list-style-type: none"> • zwingende und wissenschaftlich triftige methodische Gründe die Durchführung notwendig machen, um Wirksamkeit oder Sicherheit von prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Methoden zu zeigen oder • prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Methoden bei leichten Erkrankungen untersucht werden und die Studienteilnehmer, welche das Placebo erhalten, nicht zusätzlich ein Risiko schwerer und irreversibler Schäden tragen müssen [...]“
beste erprobte Behandlung	Satz 1 von II 3: „Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten – einschließlich derjenigen einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe – die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten [...]“	–	–
Anschlusstherapie	–	„30. Am Ende des Versuchs sollten alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung als am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten.“	–

* Übersetzung durch die Autoren

Quelle: Richter C, Bussar-Maatz R: Deklaration von Helsinki: Standard ärztlicher Ethik. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102: A-730.

sible Schäden zur Folge haben kann, ausgesetzt werden. Bemerkenswert ist weiterhin, dass die beiden in der „note of clarification“ genannten Bedingungen (methodische Notwendigkeit und geringes Risiko, geringe Belastung) mit einem ODER verknüpft sind.

Die revidierte Fassung der Deklaration, die im Oktober 2008 in Seoul beschlossen wurde [WMA, 2008], hält den Einsatz von Placebos (Artikel 32) nur dann für vertretbar, wenn es keine andere wirksame Behandlung („no current proven intervention“) gibt. Ausnahmen sind möglich, wenn zwingende („compelling“) und „wissenschaftlich fundierte methodische Gründe“ vorliegen, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit einer Intervention zu bestimmen. Auch dürfen Patienten in der Placebo- oder Kontrollgruppe nicht dem Risiko einer ernsten oder irreversiblen Schädigung („any risk of serious or irreversible harm“) ausgesetzt sein [vgl. Meyer, 2008; Wiesing et al., 2009]. Eine von der WMA eingesetzte Arbeitsgruppe, die Anfang Februar 2010 in Sao Paulo getagt hat, kam zu dem Ergebnis, dass gegenwärtig kein Änderungsbedarf für den Artikel 32 besteht.

Für die Auswirkung dieser Diskussion auf Deutschland ist von Bedeutung, dass von den Delegierten des Deutschen Ärztetages 2002 die Deklaration von Helsinki, die bis zu diesem Zeitpunkt berufsrechtlich verankert war, aus der Berufsordnung gestrichen wurde. Man war der Meinung, dass diese besser in die Verfahrensordnungen der verschiedenen Ethikkommissionen passe, da sie, wie es eine Berichterstatteerin ausdrückte, „nach Auffassung der Berufsordnungsgremien keine originären berufsrechtlichen Pflichten normiert, sondern die Arbeit der Ethikkommission regelt“ [Klinkhammer, 2002, 1572]. Gleichwohl nahmen die Deutschen Ärztetage 2003 und 2004 in die (Muster-)Berufsordnung wieder einen Hinweis auf die Deklaration von Helsinki auf, allerdings ohne eindeutigen Bezug auf die aktuelle Fassung. So heißt es dort: „In § 15 wird folgender Absatz 4 angefügt: [...] Der Arzt beachtet bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ [Ärztetag, 2004].

Eine im Jahre 2004 durchgeführte Anfrage mit Bitte um Angabe der angewandten Fassung der Deklaration von Helsinki bei 56 Ethikkommissionen der Landesärzte-, Landeszahnärztekammern und Universitäten sowie freien Kommissionen kam zu dem Ergebnis, dass 57,4 % der Antwortenden (n=47) sich nach der älteren Fassung von 1996 richteten, 15 beziehungsweise 31,9 % derjenigen, die den Fragebogen zurückschickten, nach der Fassung von 2000 [Richter et al, 2005]. Eine Kommission gab an, dass sie jeweils die Revisionen von 1996 und 2000 akzeptiere, zwei Kommissionen betonten, dass sie neben der Revision von 2000 auch die Note of Clarification von 2002 für ihre Entscheidungen heranzögen. Die Autoren dieser Umfrage kommen angesichts dieser verwirrenden Situation zu dem naheliegenden Schluss: „Zur Vereinheitlichung der Arbeit der Ethikkommissionen und vereinfachten Durchführung multizentrischer Studien, aber auch um Interessenkonflikte zu vermeiden, wäre es sinnvoll, neben dem Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, der sich um eine Harmonisierung der Verfahren, Kriterien und Standards bemüht, in allen Landesärztekammern und Ethikkommissionen eine klare und einheitliche Richtlinie über die Anwendung der Deklaration von Helsinki zu erarbeiten“ [Richter et al., 2005, A730].

Inzwischen liegt immerhin eine Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer vor, und zwar zur Frage der placebokontrollierten Forschung mit Minderjährigen. Diese lautet:

„Diese Anwendung von Placebos ist eine der wichtigsten Methoden, um subjektive, verfälschende Einflüsse auf das Untersuchungsergebnis zu kontrollieren und dieses damit zu si-

chern. Da Placebos jedoch Interventionen ohne spezifische Wirksamkeit sind, ist ihr Einsatz nur dann ethisch vertretbar, wenn entweder das Placebo einer wirksamen Therapie hinzugefügt wird (add-on), also sowohl die Interventionsgruppe mit dem Prüfmedikament als auch die Kontrollgruppe mit dem Placebo die gleiche Standardtherapie erhalten, oder wenn es für den zu behandelnden Krankheitszustand keine wirksame („Standard“-)Therapie gibt. Darüber hinaus ist von der Ethikkommission zu prüfen, ob eine Placebokontrolle auch dann ethisch zu vertreten ist, wenn der vorliegende Krankheitszustand mit der wirksamen Standardtherapie erfolglos ausbehandelt wurde (Therapieresistenz), oder wenn die Wirksamkeit einer nur erfahrungsgelernten Standardtherapie nicht gesichert ist. Eine durch reine Placeboanwendung bedingte Vorenthaltung einer wirksamen Therapie bei leichten und subjektiv stark beeinflussbaren Krankheitszuständen mit nur minimalen Risiken erscheint bei umfassend aufgeklärten Erwachsenen im konkreten Fall möglicherweise ethisch vertretbar, nicht aber bei nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen“ [ZEKO, 2007].

Neben der Deklaration von Helsinki reflektieren auch die Richtlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) die ethische Problematik placebokontrollierter Studien. Die ICH wurde 1990 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), der Europäischen Kommission (inzwischen zusammen mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA), dem japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Sozialwesen (MHLW) sowie den Arzneimittel-Herstellerverbänden Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) und der Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) gegründet. Sitz des ICH-Sekretariats ist Genf. Aufgabe der ICH ist es, in einem mehrstufigen Verfahren einheitliche, empfehlende Richtlinien für die Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu erstellen. Dazu gehören beispielsweise Good Clinical Practice (GCP)-Guidelines für klinische Studien mit Arzneimitteln, Good Manufacturing Practice (GMP)-Guidelines für eine einwandfreie Herstellpraxis wie auch Guidelines zur Standardisierung der medizinischen Terminologie (MedDRA) oder Informationsübermittlung (ESTRI) im regulatorischen Bereich. In diesem Zusammenhang ist vor allem die ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED ISSUES IN CLINICAL TRIALS. E10 (Current Step 4 version) vom 20. Juli 2002 zu nennen. Darin heißt es zur ethischen Problematik placebokontrollierter Studien:

„When a new treatment is tested for a condition for which no effective treatment is known, there is usually no ethical problem with a study comparing the new treatment to placebo. Use of a placebo control may raise problems of ethics, acceptability, and feasibility, however, when an effective treatment is available for the condition under study in a proposed trial. In cases where an available treatment is known to prevent serious harm, such as death or irreversible morbidity in the study population, it is generally inappropriate to use a placebo control. There are occasional exceptions, however, such as cases in which standard therapy has toxicity so severe that many patients have refused to receive it. In other situations, when there is no serious harm, it is generally considered ethical to ask patients to participate in a placebocontrolled trial, even if they may experience discomfort as a result, provided the setting is noncoercive and patients are fully informed about available therapies and the consequences of delaying treatment. Such trials, however, even if ethical, may pose important practical problems. For example, deferred treatment of pain or other symptoms may be unacceptable to patients or physicians and they may not want to participate in a trial that requires this“ [ICH, 2000].

Diese Ausführungen spiegeln einerseits die Anforderungen der jeweiligen Zulassungsbehörden, basierend auf den wissenschaftlichen Standards und den daraus resultierenden Erfordernissen für die pharmazeutische Industrie bei der Entwicklung von Arzneimitteln, wider. Andererseits haben z. T. auch Ethik-Kommissionen in Ländern der Dritten Welt für eine eher liberale Regelung plädiert. So werden zwar gewisse Einschränkungen („informed consent“, „no serious harm“) formuliert, aber im Großen und Ganzen wird die Zweckmäßigkeit solcher Versuche nicht in Frage gestellt, ja als notwendig für den medizinischen Fortschritt dargestellt, um die Zahl der Patienten, die einem Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind, durch Placebo-Versuche deutlich zu senken, mit der Konsequenz allerdings, dass das Risiko für die Studienteilnehmer dadurch höher ist.

Auf die Bioethik-Konvention des Europarats [COE, 1997] und das Zusatzprotokoll zur Forschung am Menschen [COE, 2005] wird im Abschnitt „Placebo-Anwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen“ näher eingegangen werden.

Im Oktober 2002 verabschiedete der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in Genf eine überarbeitete Fassung der „International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects“ aus dem Jahre 1993. Im Abschnitt 11 wird festgelegt [CIOMS, 2002]:

„Guideline 11: Choice of control in clinical trials

As a general rule, research subjects in the control group of a trial of a diagnostic, therapeutic, or preventive intervention should receive an established effective intervention. In some circumstances it may be ethically acceptable to use an alternative comparator, such as placebo or ‚no treatment‘.

Placebo may be used:

- ▲ when there is no established effective intervention;
- ▲ when withholding an established effective intervention would expose subjects to, at most, temporary discomfort or delay in relief of symptoms;
- ▲ when use of an established effective intervention as comparator would not yield scientifically reliable results and use of placebo would not add any risk of serious or irreversible harm to the subjects“

Von der Deklaration von Helsinki unterscheiden sich die CIOMS-Richtlinien in Hinblick auf die Zulässigkeit placebokontrollierter Studien unter anderem in der Definition der Standardtherapie [Juhana et al., 2004; Ehni et al, 2007]. Während in der Deklaration lediglich von der „best current intervention“ die Rede ist, verwenden die Guidelines hier eine präzisere Umschreibung („use of an established effective intervention“).

Ein Versuch, wenigstens auf nationaler Ebene einen einheitlichen ethischen Standard hinsichtlich der Zulässigkeit placebokontrollierter Studien zu finden, wurde in Kanada unternommen [Audy, 1997]. Allerdings konnte die damals eingesetzte Kommission nur in einigen Punkten einen Konsens erzielen [Final Report, 2004]: 1) Versuchspersonen, die einer Kontrollgruppe zugeteilt werden, sollen grundsätzlich eine Standardtherapie (an established effective therapy) bekommen; 2) eine placebokontrollierte Studie ist nur dann zulässig, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- ▲ Es existiert keine Standardtherapie für die betreffende Bevölkerungsgruppe bzw. medizinische Indikation.
- ▲ Es gibt genügend Belege, die Zweifel an dem therapeutischen Nutzen vorhandener Therapien rechtfertigen.

- ▲ Patienten sprechen nicht auf vorhandene Therapien an aus Gründen, die in früheren Behandlungsversuchen oder in der Krankengeschichte selbst liegen können.
- ▲ Die klinische Studie hat das Ziel, bereits vorhandenen wirksamen Therapien ein neues experimentelles Verfahren hinzuzufügen, indem beide mit der Standardtherapie + Placebo verglichen werden.
- ▲ Patienten kommen zu dem Schluss, dass sie auf Standardtherapien nicht in für sie zufriedenstellenderweise reagieren.
- ▲ Patienten haben schon früher Standardtherapien für ihren Krankheitszustand abgelehnt.

In vier Punkten erzielte man dagegen keine Einigung [Final Report, 2004, 51]:

1. Verzicht auf eine Standardtherapie bei harmlosen Krankheitszuständen (minor conditions), bei denen eine Placebobehandlung zu einer vorübergehenden leichten Beschwerden (temporary discomfort) oder zu einer unerheblichen Verzögerung des Nachlassens der Krankheitssymptome (delay in relief of symptoms) führen könnte.
2. Zulässigkeit von Placebos in einer frühen Phase 2 Klinischer Studien.
3. Zulässigkeit von placebokontrollierten Studien in den Fällen, in denen Patienten sich häufig gegen die wirksame Standardtherapie aussprechen und durch diesen Verzicht auf der Basis des informed consent größere Gesundheitsrisiken mit in Kauf nehmen.
4. Zulässigkeit von placebokontrollierten Studien in den Fällen, in denen eine wirksame Standardtherapie einer Bevölkerung aus Kostengründen oder aus einer Mangelsituation heraus nicht zur Verfügung steht.

Dass es unüberbrückbar scheinende Meinungsverschiedenheiten in der Frage nach der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Studien gibt, belegt nicht zuletzt ein Blick in die internationale Fachliteratur.

Nach Emanuel und Miller lassen sich drei Grundpositionen ausmachen [Emanuel et al., 2001]:

1. Die grundsätzliche Befürwortung placebokontrollierter Studien
2. Die grundsätzliche Ablehnung placebokontrollierter Studien
3. Eine vermittelnde Position

Ad 1) Die Befürworter argumentierten, dass placebokontrollierte Studien selbst in den Krankheitsfällen zulässig seien, für die es eine oder mehrere Standardtherapien gebe, da für diese nicht immer methodisch einwandfreie Wirkungsnachweise vorlägen [Temple et al., 2000; Freedman et al., 1996; Freedman, 1987, 1990]. Auf einen Placebo-Arm in einer Studie zu verzichten und den Unterschied im Behandlungserfolg zwischen einer experimentellen Therapie und der Standardtherapie zu messen, reiche daher nicht aus, da nur der Vergleich mit einer Placebo-Gruppe die Validität einer neuen Behandlungsmethode bestätigen könne. Ziel sei es, eine Arznei nur dann für die klinische Anwendung zuzulassen, wenn diese in der Prüfung eindeutig besser abschneide als Placebogabe oder Nicht-Behandlung. Als mögliche Einschränkungen werden in der Literatur genannt, dass die Zuteilung zu einer Placebo-Gruppe für die Versuchspersonen entweder keine Gefahr (no harm) darstelle oder keine dauerhaften Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit (no permanent adverse consequence) davon tragen.

Kritisch haben gegen solche Positionen Emanuel und Miller eingewandt und mit Beispielen belegt, dass es schwierig ist, die Art der Beschwerden, die man einer Versuchsperson gerade noch zumuten darf, zu definieren. Außerdem weisen sie darauf hin, dass die meisten klini-

schen Forscher dabei nur an physische Reaktionen denken und die psychologische und psychosoziale Komponente vernachlässigten. Beide Autoren stellen daher die Forderung auf: „In evaluating the risk-benefit ratio, psychological and social harms must be addressed“ [Emanuel et al., 2001, 918; Miller et al., 2004].

Ad 2) Die Gegner placebokontrollierter Studien führen als Argument vor allem das Patientenwohl ins Feld und verweisen darüber hinaus auf die Beachtung der vier ethischen Grundprinzipien [Beauchamp/Childress, 2008]:

- ▲ Fürsorge (beneficence)
- ▲ Schadenvermeidung (nonmaleficence)
- ▲ Respekt der Autonomie (autonomy)
- ▲ Gerechtigkeit (justice)

Sie schlagen vor, placebokontrollierte Studien durch sogenannte „active control studies“ zu ersetzen. Sie berufen sich dabei ebenfalls auf die Deklaration von Helsinki [Miller et al., 2002; Sławiński, 2004]. Nach der gängigen Definition ist eine klinische Studie aktiv kontrolliert, wenn eine Teilnehmergruppe den zu testenden neuen Wirkstoff und eine Kontrollgruppe ein etabliertes Medikament (aktives Medikament) erhält. In der Studie werden Wirkung und Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe miteinander verglichen.

Zu den profiliertesten Befürwortern einer ausschließlichen Anwendung aktiver Kontrollstudien in der klinischen Forschung gehören K. J. Rothman und K. B. Michels, deren Artikel im *New England Journal of Medicine* [Rothman et al., 1994] eine ethische Grundsatzdebatte auslöste, die bis heute andauert. Vordergründig geht es in diesem Meinungsstreit um einen Wertekonflikt: Die Pflichten des Arztes auf der einen Seite, die Zielorientierung des Forschers auf der anderen Seite [Foster, 2001; Weijer, 2002]. Dagegen haben andere Forscher eingewandt, dass eine solche Dichotomie nicht haltbar ist [Rutstein, 1970; Emanuel et al., 2000]. Einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis, der nur durch placebokontrollierte Studien erbracht werden könne, dürfe man in ethischer Hinsicht nicht unterbewerten, denn wissenschaftlich unzureichende klinische Studien würden dem Patienten letztendlich zum Nachteil gereichen, der durch das geringere Gesundheitsrisiko nicht aufgewogen werde. Der Konflikt lässt sich auf theoretischer Ebene beschreiben durch den Gegensatz zwischen deontologischen Theorien, die auf bestimmten Rechten des Patienten und Schutzbarrieren beharren und diese als unverhandelbar anführen, und utilitaristischen Theorien, die die Abwägung zwischen dem Wohl der Teilnehmer an einer Studie mit dem Wohl zukünftiger Patienten eher erlauben. Weiterhin wird gegen die ausschließliche Anwendung aktiv kontrollierter Studien ins Feld geführt, dass Patienten, die lediglich eine Placebogabe erhalten, nicht unbedingt benachteiligt seien, da der Placeboeffekt häufig an die Wirksamkeit der Standardtherapie heranreiche, wie zahlreiche Studien und Review-Artikel bewiesen hätten [Hróbjartsson, 2001; Bienenfeld et al., 1996; Khan et al., 2000].

Als weiteres Gegenargument wird in der Literatur auch angeführt, dass für aktive Kontrollstudien eine größere Anzahl von Probanden nötig sei als für eine placebokontrollierte Studie, wodurch eine größere Anzahl von Patienten einem potentiellen Risiko ausgesetzt sei. Das Fallzahl-Argument darf jedoch nach Meinung des Arbeitskreises „Placebo in der Medizin“ nicht dazu benutzt werden, Patienten in der Kontrollgruppe eine wichtige, gut wirksame Standardtherapie vorzuenthalten (vgl. Kapitel „Evidenzbasierte Medizin“).

Ad 3) Angesichts dieser unvereinbar scheinenden Positionen hinsichtlich placebokontrollierter klinischer Forschung, auch, aber nicht nur in Hinblick auf die Situation in Entwick-

lungsländern, haben Emanuel und Miller 2001 einen Mittelweg vorgeschlagen, der wie folgt aussieht:

- ▲ Falls in klinischen Studien ein Risiko, das mit einer Placebogabe verbunden ist, genauso groß ist wie in anderen Studientypen (z. B. aktive Kontrollstudien), dann ist der Einsatz von Placebogaben ethisch zu rechtfertigen.
- ▲ Wenn es eine wirksame Standardtherapie gibt, dann müssen gewichtige methodische Gründe für einen Placebo-Arm sprechen.
- ▲ Außerdem muss sichergestellt werden, dass ein hoher Placeboeffekt in der Kontrollgruppe zu erwarten ist.
- ▲ Die als Alternative in Frage kommenden Standardtherapien haben erhebliche Nebenwirkungen oder sind nur eingeschränkt wirksam.
- ▲ Die für eine aktive Kontrollstudie notwendige Stichprobengröße verhindert in der Praxis die Durchführung klinischer Forschung.
- ▲ Die Teilnahme an einer klinischen Studie darf für die Placebo-Gruppe nicht mit schwerem oder dauerhaftem Schaden an der Gesundheit verbunden sei. Ethikkommission haben die Aufgabe, jeweils im konkreten Fall zu entscheiden, was den Probanden zugemutet werden kann oder nicht. Dabei ist unter anderem darauf zu achten, dass Patienten, die ein Placebo erhalten, nicht nur bis zum Beweis der Validität einer Studie, die Standardtherapie vorerhalten wird. Außerdem müssen die betreffenden Versuchspersonen jederzeit die Möglichkeit haben, die Behandlung im Rahmen der klinischen Studie abzubrechen und einer Therapie ihrer Wahl zu verlangen.

Zusammengefasst lautet der Kompromissvorschlag der beiden genannten Autoren, der international viel Beachtung gefunden hat: „We propose a middle ground in which placebocontrolled trials are permitted but only when the methodologic reasons for their use are compelling, a strict ethical evaluation has made it clear that patients who receive placebo will not be subject to serious harm, and provisions have been made to minimize the risks associated with the receipt of placebo. This framework provides a basis for deliberation in difficult cases, with the recognition that reasonable people might make divergent judgments in a particular case“ [Emanuel et al., 2001, 918].

Als ethischer Sonderfall gelten häufig klinische Studien, in denen chirurgische Verfahren einer Placebo-Kontrolle unterzogen werden, nicht zuletzt wegen des angeblich höheren Risikos, dem die Teilnehmer der Placebo-Gruppe ausgesetzt sind [Hornig et al., 2003]. Dass solche Studien methodologisch machbar sind und durchaus klinisch relevant sein können, hat unter anderem die 2002 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studie an 180 Patienten mit Kniegelenksarthrose gezeigt. Diese kam zu dem Ergebnis, dass sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein Unterschied zwischen der „Scheinoperation“ (sham surgery) und der Lavage bzw. dem Knorpel-Debridement finden ließ [Mosley et al., 2002]. Dieses Beispiel zeigt, dass auch für die Überprüfung der Wirksamkeit chirurgischer Eingriffe eine Placebo-Kontrolle sinnvoll sein kann. Allerdings müssen dazu dieselben ethischen Kriterien angelegt werden wie für andere klinische Studien. Ethische Kritik entzündete sich – obwohl die Patienten ihr Einverständnis gegeben hatten – an einer experimentellen Studie zur Transplantation embryonalen Gewebes in das Gehirn von Patienten mit Morbus Parkinson [Freed et al., 2001]. Bei der Kontrollgruppe wurde in diesem Fall ebenfalls eine Eröffnung des Schädelknochens durchgeführt und nicht nur ein Hautschnitt, allerdings ohne Eröffnung der Hirnhaut.

In der Literatur findet sich zudem die Forderung, das Risiko, dem die Studienteilnehmer, die nur eine Scheinoperation erhalten, ausgesetzt sind, auf ein absolutes Minimum zu beschränken. Weiterhin sei der Nachweis unverzichtbar, dass eine Placebo-Kontrolle methodologisch notwendig und klinisch relevant ist [Horng et al., 2005].

Wenngleich sich die Fachleute – ganz gleich, um welche Form der placebokontrollierten klinischen Studie es sich handelt – in der Frage der Zulässigkeit nicht einig sind und oft divergierende Meinungen in Ethikkommissionen aufeinander prallen, so scheint doch bei den Betroffenen selbst, den potenziellen Versuchsteilnehmern, der Mittelweg durchaus breite Zustimmung zu finden. Allerdings ist die Einstellung der Betroffenen zu klinischen Versuchen mit Placebo bislang kaum erforscht. Wie eine repräsentative Untersuchung aus Kanada aus dem Jahre 2003 andeutet, steht man seitens der Bevölkerung placebokontrollierten klinischen Studien im Allgemeinen durchaus positiv gegenüber [Huston, 2004]. Allerdings wird eine stärkere Patientenzentrierung und die unbedingte Beachtung der Patientenautonomie gefordert, der Forschung sollen allerdings dann Grenzen gesetzt werden, wenn die betreffenden Versuchspersonen ein größeres medizinisches Risiko, das sie bei einem solchen Experiment eingehen, trotz „informed consent“ nicht richtig ab- oder einschätzen können.

6.2 Exkurs: Placebokontrollierte Studien in Ländern der „Dritten Welt“

Eine besondere ethische Problematik stellen placebokontrollierte Studien dar, die in der sogenannten „Dritten Welt“ durchgeführt werden, wo eine sonst übliche Standardtherapie aus ökonomischen oder aus anderen Gründen den Probanden nicht zur Verfügung steht [Angell, 1988; Lurie et al., 1994, 1997; Angell et al., 1997; Caballero, 2002; Varmus et al., 1997]. Dazu liegen inzwischen mehrere Stellungnahmen vor, unter anderem vom Nuffield Council on Bioethics (2002) und von der National Bioethics Advisory Commission (2001) [Ehni et al., 2007]. Im Januar 2003 gab auch die Europäische Gruppe für Ethik der Naturwissenschaften und der neuen Technologien bei der Europäischen Kommission (EGE) in deren Auftrag eine Stellungnahme zu „Ethischen Aspekten in der klinischen Forschung in Entwicklungsländern“ ab, auf die hier kurz eingegangen werden soll. Darin wird beschrieben, dass in vielen Fällen Patienten keinen Zugang zur Standardtherapie haben und meist eine weniger wirksame, kostengünstigere Alternativtherapie oder sogar keine Behandlung erhalten. Manche placebokontrollierte Studien würden in Entwicklungsländern allein zu dem Zweck durchgeführt, kostengünstigere Alternativlösungen zu finden, wenn das Standardverfahren aus wirtschaftlichen Gründen nicht verfügbar sei. Ein solches Vorgehen erwecke aber Zweifel an der Zulässigkeit solcher klinischen Studien. Außerdem bestehe die Tendenz, ein Placebo einzusetzen, selbst wenn es andere existierende Therapieformen gebe, da die Verwendung von Placebos in einer klinischen Prüfung oft der rascheste, billigste und effizienteste Weg sei, um die Wirksamkeit eines neuen Medikaments zu testen. Auf diese Weise würden die Patienten in der Kontrollgruppe um die bestehende erprobte Therapie gebracht. Um diesen Missstand abzuwenden, schlägt die Kommission Folgendes vor:

„Im Prinzip sollte der Einsatz von Placebos in Entwicklungsländern nach denselben Regeln erfolgen wie in europäischen Ländern. Jegliche Ausnahme muss gerechtfertigt werden: Ein offensichtlicher Grund besteht, wenn das vorrangige Ziel der klinischen Prüfung der vereinfachte Zugang zu Therapien oder eine Kostensenkung ist; dies ist in Ländern der Fall, wo die Standard-Therapie aus logistischen oder finanziellen Gründen nicht verfügbar ist. Hier

kann es somit gerechtfertigt sein, von der Regel des besten erprobten Verfahrens abzuweichen. Die Begründung für die Verwendung eines Placebos muss eindeutig aus dem Forschungsprotokoll hervorgehen, das den Ethik-Kommissionen vorgelegt wird und insbesondere von der lokalen Kommission gebilligt werden muß [EGE, 2003]. In diesem Zusammenhang ist auch auf die medizinethische Debatte zum „standard of care“ zu verweisen [Miller et al., 2004; Lie et al., 2004]. Außerdem sei angemerkt, dass die o. g. Probleme z. T. auch in einigen europäischen Ländern bestehen.

6.3 Die ethische Problematik von Placebo-Anwendung in der therapeutischen Praxis

Nicht weniger intensiv ist die Diskussion darüber, ob es dem Arzt in der täglichen Praxis gestattet ist, Placebo bzw. Pseudo-Placebo (vgl. Kapitel „Formen von Placebos“) zu verabreichen. Dies kann im Einzelfall bedeuten, dass dem Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen Situation ein Placebo allein bzw. ein „add-on“ verabreicht und damit ggf. eine andere Therapie bewusst vorenthalten wird. Die zweite hier zu diskutierende Frage ist die fehlende Aufklärung („informed consent“, Selbstbestimmungsrecht).

Die Literatur zu ersterer Problematik ist allerdings erheblich geringer als zur Frage der Rechtfertigung placebokontrollierter klinischer Studien [Leslie, 1954; Kluge, 1990; Meyer, 2003; Biller, 1999; Markus, 2000; Lione, 2003; Biller-Andorno, 2004; Porzolt et al., 2004; Cahana et al., 2007; Finniss et al., 2010]. Dass die Placebogabe kein Randphänomen in der klinischen Praxis ist, haben verschiedene empirische Studien in den letzten Jahrzehnten gezeigt [Hofling, 1955; Jores et al., 1956; Shapiro et al., 1973; anonym, 1976; Goldberg et al., 1979; Gray et al., 1981; Lange, 1981; Thomson et al., 1982; Schwartz et al., 1989; Lynöe et al., 1993; Ernst et al., 1997; Berthelot et al., 2001; Norheim et al., 2002; Sherman, Hickner, 2006; Lim et al., 2007; Tilburt et al., 2008; Biller-Andorno et al., 2009; Bernteck et al., 2009] von denen hier nur einige wegweisende referiert werden können. Eine frühe Studie erschien 1979 in den *Annals of Internal Medicine* [Goodwin et al., 1979]. Untersucht wurde die Verschreibungspraxis von 60 Ärzten in einem Lehrkrankenhaus in den USA. Ein Ergebnis war unter anderem, dass vor allem „Problempatienten“ mit Placebo behandelt wurden, um sie ruhig zu stellen. Außerdem kam bei dieser Studie heraus, dass das medizinische Personal die Wirksamkeit von Placebogaben unterschätzte. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass von Seiten der Anwender (wiederum Klinikpersonal) die Placeboreaktion bei den Patienten überschätzt wurde. Zehn Jahre später, 1999, befragte Jeffrey T. Berger die Assistenzärzte („interns“) einer amerikanischen Klinik nach ihrem Wissen über Placebo und ihrem Verschreibungsverhalten [Berger, 1999]. Es überrascht nicht, dass in diesem Fall nur 16 % der Befragten angaben, schon selbst einmal Placebo verabreicht zu haben. Aufschlussreich ist weiterhin, dass die meisten der Anwender über die Möglichkeiten des Einsatzes von Placebo und die Placebowirkung nicht aus der Literatur, sondern von älteren Kollegen und Kolleginnen erfahren haben. 2003 befragte man in Dänemark 772 nach dem Zufallsprinzip ausgesuchte Kliniker und Allgemeinärzte nach ihren Erfahrungen mit Placebogaben [Hröbjartsson/Norup, 2003]. 86 % der befragten Allgemeinmediziner gaben an, immerhin einmal in den vergangenen 12 Monaten Placebo verabreicht zu haben, 48 % erklärten, dies bis zu zehn Mal getan zu haben. Als Hauptgrund wurde von den meisten angegeben, man habe Konflikte mit den Patienten vermeiden wollen. Die meisten Nennungen entfielen auf „Pseudo-Placebos“. Und das wohl wichtigste Ergebnis

dieser Befragung lautet: 46 % der Befragten hielten eine Placebogabe grundsätzlich für ethisch vertretbar.

Eine Studie aus Israel versuchte herauszufinden, wie häufig und aus welchen Gründen und Überzeugungen auf Placebogaben zurückgegriffen wurde [Nitzan et al., 2004]. Einschlusskriterien waren: Es musste sich um erfahrene Klinikärzte handeln. Außerdem wurden die leitenden Krankenschwestern einbezogen, welche in denselben Abteilungen arbeiteten wie die erfahrenen Kliniker, sowie Hausärzte, welche in Polikliniken arbeiteten. Der Fragebogen wurde an 89 Medizinalpersonen (58 Ärzte, 31 Krankenschwestern) versandt und von allen ausgefüllt zurückgeschickt. 53 (60 %) gaben an, dass sie Placebo verschreiben; 60 % von ihnen verabreichten Placebo mindestens einmal pro Monat. Von denen, die Placebo abgaben, waren die meisten überzeugt, dass die Scheinbehandlung entweder generell (33 %) oder zumindest manchmal (61 %) wirksam ist. Im Falle einer Placeboabgabe sagten 68 % der Medizinalpersonen dem Patienten, dass er ein Verumpräparat erhalte, 9 % verschwiegen diesen Umstand. Als Argument für die Placeboverabreichung nannten die meisten Befragten „ungerechtfertigtes Verlangen nach Medikation“. Andere Gründe waren „zur Beruhigung des Patienten“, „Schmerzmittel“ oder „Zusatzmedikation“. Die Indikationen für die Placeboverabreichung waren sehr unterschiedlich. Placebo wurde unter anderem für Angstzustände, Schmerzen, Unruhe, Schwindel, Schlafstörungen, Asthma und bei Entzugserscheinung nach Absetzung von Medikamenten verwendet. Nicht weniger wichtig ist der Befund, dass sich nur 5 % der befragten Personen für ein Verbot von Placebogaben aussprachen.

Die Autoren erklären die hohe Prozentzahl der Ärzte (60 %), die Placebogaben verabreichen, vor allem damit, dass in dieser Studie nicht nur nach „reinen“ Placebos gefragt wurde. Als kritischen Einwand lässt sich anführen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Es könnte also aufgrund von Erinnerungslücken zu falschen Angaben gekommen sein. Auch ist nicht auszuschließen, dass man es aus ethischen Bedenken mit der Wahrheit hinsichtlich der Häufigkeit und der Gründe der Placeboabgaben nicht so genau genommen hat.

Nach einer im British Medical Journal veröffentlichten Umfrage, an der 680 amerikanische Ärzte teilnahmen, gaben zwischen 46 und 58 % der Befragten an, regelmäßig Placebos zu verschreiben, zumeist Pseudo-Placebos, darunter nicht indizierte Vitamine (38 %) oder nicht indizierte Antibiotika (13 %) [Tilburt et al., 2008].

Eine Umfrage an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) aus dem Jahre 2008 [Bernateck et al., 2008] zeigte, dass ein großer Teil auch deutscher Ärzte – in diesem Fall Ärzte aus unterschiedlichen Abteilungen einer Klinik der Maximalversorgung – zumindest gelegentlich, teilweise auch häufig Placebos einsetzt. An der Studie beteiligt waren neben 71 Ärztinnen und Ärzten auch 107 Pfleger/innen. Die Antwortquote lag mit 79 % sehr hoch. Zu den wichtigsten Ergebnissen dieser Studie zählt, dass 47 % der Ärzte noch nie Placebos verwendet haben, 53 % verwenden sie in unterschiedlicher Häufigkeit: 40 % zumindest 1-2mal im Jahr, 9 % ein- bis zweimal monatlich und 4 % ein- bis zweimal wöchentlich. Beim Pflegepersonal liegen die Prozentzahlen höher: 88 % setzen die Mittel ein, darunter: 45 % zumindest ein- bis zweimal im Jahr, 33 % ein- bis zweimal monatlich und 9 % ein- bis zweimal wöchentlich. Schmerzen wurden von beiden Gruppen am häufigsten als Grund für eine Placebogabe angegeben. Danach folgen: Schlaflosigkeit, depressive Verstimmung, Verdauungsstörungen. Ca. 44 % aller Placebos wurden den Patienten mit der Angabe „Das ist eine Medizin“ überreicht und etwa der gleiche Anteil mit der Aussage „Das hilft Ihnen“.

Weitere Aufschlüsse über die Rolle der Placebo-Anwendung, diesmal in einem anderen deutschsprachigen Land, liefert eine neuere Schweizer Studie [Fässler et al., 2009]. Nur 28 %

der befragten Schweizer Hausärzte (n=599, response rate 47 %) gab an, niemals Placebo einzusetzen. Diejenigen, die Placebo in ihrer Praxis anwenden, greifen größtenteils auf Pseudo-Placebos (57 %) zurück, eine Minderheit (17 %) verabreicht reine Placebos. Das therapeutische Verhalten wurde von den meisten Ärzten, die Placebo verwenden, in ethischer Hinsicht weitgehend als unproblematisch angesehen, solange es sich in ihren Augen um ein partnerschaftliches Verhältnis zwischen Arzt und Patient handelt. Der Anteil derjenigen, die hier eine ethische oder rechtliche Grauzone sehen, schwankte zwischen 11 % und 38 %.

In der Diskussion um die Placebo-Anwendung in der täglichen Praxis wird vor allem immer wieder ein Argument ins Feld geführt: das der nachhaltigen Störung des Arzt-Patient-Verhältnisses. In diesem Zusammenhang wird oft die Ansicht geäußert, reines Placebo zu verschreiben wäre eine Täuschung des Patienten und würde einen Vertrauensbruch bewirken [Miller et al., 2005]. Dieser Einwand wird in der Literatur mit dem Hinweis relativiert, dass auch eine Aufklärung des Patienten über eine Placebogabe nicht notwendigerweise eine Placeboreaktion verhindert. In diesem Zusammenhang wird auf die wenigen Studien verwiesen, bei denen Patienten das Placebo nicht verdeckt verabreicht wurde [Park, 1965; Machado, 2005; Sandler et al., 2008]. Zu diesem Phänomen, da sind sich alle Autoren einig, besteht allerdings noch erheblicher Forschungsbedarf [Deventer, 2008; Chiapedi, 2009]. Eine noch nicht publizierte Studie einer Schweizer Forschergruppe, bei der Patienten nach ihrer Einstellung zu Placebo befragt wurden, macht deutlich, dass Placebogaben von diesen nicht abgelehnt werden, ganz im Gegenteil. Allerdings wollen 70 % der Befragten nähere Information über die unspezifische Wirkung von Placebos [mündliche Kommunikation, T. Rosemann, Zürich].

Um dem Dilemma der angeblichen Täuschung zu entgehen, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, seinen Patienten darüber aufzuklären, dass er eine Therapie bekommt, die wirken kann, deren Wirkmechanismus aber im Unterschied zu anderen Behandlungsmöglichkeiten weniger bekannt ist, wobei diese zudem oft den Nachteil größerer Nebenwirkungen hätten. Außerdem komme es darauf an, dass der Arzt von der Placebowirkung in einem solchen Falle fest überzeugt sei, dem Patienten also kein Theater vorspiele [Lichtenberg et al., 2004]. Dagegen sieht die einflussreiche American Medical Association (AMA) in der Placebogabe außerhalb klinischer Studie einen Verstoß gegen die ärztliche Ethik [Peck, 2006], sofern der Patient nicht entsprechend aufgeklärt wurde. Ein Bericht des Council on Ethical and Judicial Affairs (CEJA) der AMA kommt zu dem Schluss, dass es unethisch sei, eine Scheinbehandlung durchzuführen, ohne „knowledge and cooperation of the patient“ [CEAJ-Report, 2006]. Außerdem kritisierte der Bericht die Praxis, schwierige Patienten mit Placebos ruhigzustellen. Gegen eine solche rigorose Ablehnung regte sich allerdings 2006 auf der Jahrestagung der AMA bei den Delegierten Widerspruch. Doch die Kommission wollte an der Grundaussage ihres Berichts nichts geändert wissen. So erklärte Robert Sade, Vizepräsident der AMA-Ethikkommission, dass eine Verheimlichung das Vertrauen des Patienten auf Dauer zerstören könne. Eine ähnliche Formulierung findet man bereits 1998 in der vierten Auflage eines renommierten amerikanischen Bioethik-Lehrbuchs mit der Warnung, Placebogaben seien im klinischen Alltag nicht klug („not prudent in practice“) [Jonsen et al., 1998]. Inzwischen haben einige amerikanische Fachgesellschaften sich explizit zum Problem der Verwendung von Placebogaben in der Schmerztherapie außerhalb des Kontextes klinischer Studien geäußert und sich nahezu einhellig dagegen ausgesprochen [APS, 2003], unter anderem mit der Begründung, dass dabei das Selbstbestimmungsrecht des Patienten sowie die Aufklärungspflicht des Arztes verletzt würde.

In der Ethik-Charta der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) werden lediglich placebokontrollierte Studien als ethisches Problem angesprochen: „Unter allen Umständen muss der Wunsch eines Patienten oder einer Versuchsperson nach einer wirksamen Behandlung respektiert werden, wenn er an Untersuchungen mit Placebo (Scheinbehandlung) oder therapeutischen Vergleichen unterschiedlich wirksamer Behandlungen teilnimmt“ [DGSS-Ethikcarta, 2007]. Eine neuere Studie der DGSS kommt zu dem Ergebnis, dass weder Medikamente (in diesem Falle Opioide) noch Placeboeffekt für sich allein eine klinisch bedeutsame, anhaltende Schmerzreduktion erzielen. „Im individuellen Arzt-Patienten Kontakt“, so der Leiter dieser Studie, Prof. Dr. med. Hardo Sorgatz, „kann die autoanalgetische Kompetenz des Patienten besser gefördert werden als in den doppelt verblindeten Studien.“ [DGSS, 2007]. In der Frage, ob in der Schmerztherapie außerhalb klinischer Studien auch reine Placebos verwendet werden dürfen, hat die DGSS bislang keinen Konsens erzielen können [Treede, 2008; May, 2008]. Die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF-Register Nr. 041/001, Stand: 20.4.2009) empfiehlt, den Placeboeffekt in der Schmerztherapie durch „positive und realistische Informationen so weit wie möglich auszuschöpfen“, hält aber, sofern eine aktive Schmerztherapie möglich ist, „medikamentöse Placebo-Verabreichungen, über die der Patient nicht informiert und aufgeklärt wurde, ethisch nicht vertretbar.“

In den 1980er Jahren äußerten sich Howard Brody und Harold M. Spiro dahin gehend, dass es in gewissen Situationen (z. B. in einer stabilen, durch Loyalität geprägten Arzt-Patient-Beziehung) durchaus ethisch vertretbar sei, Patienten ohne deren Wissen Placebos zu verabreichen [Brody, 1982; Spiro 1986]. 1999 gab ein Editorial der amerikanischen Fachzeitschrift *Western Journal of Medicine* zu bedenken:

„What then are we to do when a situation arises that seems to call for the use of the placebo effect? Should we refer the patient to a committed alternative-medicine practitioner down the street? Or should we use the placebo effect ourselves?“ [Cooperman, 1999, 235].

Die pragmatische Antwort fällt wie folgt aus:

„Although our primary allegiance is to the scientific method, I suggest that it is acceptable for us to use the placebo effect, provided there is no more than negligible risk of harm and the cost of the ‚therapy‘ is insignificant“ [Cooperman, 1999, 235].

Zu einer ähnlichen, aber differenzierteren Lösung kommt Notburga Auner, die dem österreichischen „Institut für Medizinische Anthropologie und Bioethik“ (IMABE) nahesteht, das einen dezidiert katholischen Standpunkt in der Bioethik vertritt:

„Aus ethischer Sicht kann man also sagen: Sind folgende Voraussetzungen erfüllt, kann die bewusste Verschreibung von reinem Placebo unter bestimmten Bedingungen sogar indiziert sein: 1) die Diagnose muss nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgen; 2) es darf keine bessere und wirksamere Pharmakotherapie vorhanden sein; 3) der Patient erwartet aus den gegebenen Umständen heraus eine Arzneimittelbehandlung, und eine „Behandlungsabstinenz“ würde zum großen Schaden gereichen; 4) bei relativ geringen Beschwerden und dem dringenden Wunsch nach einer Behandlung, wenn die mögliche Pharmakotherapie mit dem Risiko schwerwiegender unerwünschter Folgen verbunden wäre“ [Auner, 2006, 245].

Das ethische Problem lässt sich nur lösen, wenn der Konflikt zwischen therapeutischem Nutzen und Selbstbestimmung des Patienten [Beauchamp/Childress, 2008] im Einzelfall genau bestimmt wird. Der Grundsatz der Selbstbestimmung des Patienten, wie er nicht nur in der Medizinethik, sondern auch in Rechtsprechung vertreten wird, macht z. B. eine paternalistische Lösung, wie sie der Allgemeinmediziner Rösberg auf die Formel brachte: „Der Autonomiegewinn, den ein Behandlungsregime durch Befreiung von der Symptomatik erbringt,

sollte größer sein als der Autonomieverlust, den seine Befolgung kostet“ [Rönsberg, 1993, 189] problematisch. Dass angesichts der vorhandenen ethischen Grauzone viele Kliniker mittlerweile der Selbstbestimmung des Patienten im Zweifelsfall Vorrang einräumen, heißt noch lange nicht, dass das ethische Problem in der Praxis beseitigt ist. Denn es besteht die Gefahr – so sieht es zumindest der Medizinethiker Urban Wiesing –, dass „aufgrund von ethischen Erwägungen vermehrt wissenschaftlich bemäntelte Pseudoplacebos verabreicht werden“ [Wiesing, 2004, 91; Wiesing, 2003]. Der Grund liegt darin, dass sich der Pflicht zur Aufklärung in diesem Falle unter dem Anschein der Wissenschaft leichter nachkommen lässt. Doch hat diese Praxis nach Wiesing ihren Preis: „Zum einen finanziell, denn Pseudoplacebos sind teurer als Placebos, und zum anderen gesundheitlich: Die Patienten tragen das Risiko vermehrter unerwünschter Wirkung“ [Wiesing, 2004, 92].

Angesichts dieses ethischen Dilemmas gibt es den Vorschlag, auf die Gabe von reinen Placebos oder auch von Pseudo-Placebos gänzlich zu verzichten und sich stattdessen den Placeboeffekt (oder richtiger: die Placebo-Reaktion) zunutze zu machen. So regt etwa K. Engelhardt an: „Der Wert von Placebowirkungen liegt in der Verstärkung einer spezifischen Behandlung. Begleitende Placeboeffekte sollten deshalb bei aktiven Medikamenten ausgenutzt werden“ [Engelhardt, 2004, 1940]. Ähnlich hatte sich bereits 1996 ein Editorial des British Medical Journal geäußert, gleichzeitig aber zu mehr Forschungen zu den Kontextfaktoren [Chaput de Saintonge/Herxheimer, 1994] in der therapeutischen Praxis aufgefordert [Ernst et al., 1996]. Ähnlich war die Leserreaktion auf einen Artikel, der 2008 in der Zeitschrift British Medical Journal erschien [Kaptchuk et al., 2008].

Sich allein aber auf die „Droge Arzt“ zu beschränken und auf eine Placebogabe wegen ihrer ethischen Problematik grundsätzlich zu verzichten, hieße aber nach Meinung des Arbeitskreises Placebo in der Medizin, auf eine wichtige Behandlungsoption zum Nachteil der Patienten zu verzichten. Gerade die experimentelle Placeboforschung zeigt, welche Vorteile die Gabe von Placebos beispielsweise in der Schmerztherapie hat, indem Konditionierungseffekte bzw. die Erwartungshaltung eine Dosisreduzierung möglich machen.

6.4 Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises zur Verwendung von Placebo in der klinischen Forschung und in der therapeutischen Praxis

6.4.1 Klinische Forschung

Da es bislang noch keine einheitlichen internationalen Richtlinien hinsichtlich der Placebogabe in klinischen Studie gibt, kann der Arbeitskreis „Placebo in der Medizin“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer lediglich eine Vereinheitlichung, die dringend geboten ist, anmahnen. Ein Konsensus wird, wie ein Blick in die Literatur gezeigt hat, nur schwer zu erzielen sein. Der Arbeitskreis hat sich in Hinblick auf eine Empfehlung an die zuständigen Institutionen auf eine Kompromisslösung geeinigt, die sich an der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2008 orientiert. Danach ist Placeboanwendung bei einwilligungsfähigen Patienten (vgl. Kap. „Nicht-einwilligungsfähige Personen“) ethisch gerechtfertigt:

- ▲ Wenn es keine andere wirksame Behandlung („no current proven intervention“) gibt. Ausnahmen sind möglich, wenn zwingende („compelling“) und wissenschaftlich schlüs-

sige („scientifically sound“) methodologische Gründe vorliegen, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit einer Intervention zu bestimmen. Dazu kann auch die erforderliche Stichprobengröße bei seltenen Erkrankungen zählen.

- ▲ Auch dürfen Patienten in der Placebogruppe nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung („any risk of serious or irreversible harm“) ausgesetzt sein.

Außerdem kann Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (add-on) gegeben werden.

Ein „Scheineingriff“ (sham surgery) ist nur dann vertretbar, wenn die Patientengruppe mit Scheinoperation durch den Eingriff nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt ist.

Die Ethikkommissionen haben die Aufgabe, im Zweifelsfall zu klären, was z. B. in der Studie als „leichte Erkrankungen“⁹ bzw. „minimales Risiko“ angesehen werden kann. Außerdem müssen diese Einrichtungen im Einzelfall bei ihren Entscheidungen abwägen, ob ein zusätzliches Risiko durch Placebogabe durch den möglichen Erkenntnisgewinn gerechtfertigt ist.

Eine besondere Situation stellt die Erforschung des Placeboeffekts dar. Hierbei geht es darum, die einzelnen Faktoren der Placebo-Reaktion zu untersuchen. Auch hier ist aus ethischer Sicht die Einwilligung in eine Placeboanwendung bei einwilligungsfähigen Probanden bzw. Patienten unabdingbar. Das damit verbundene ethische Dilemma der Probanden- oder Patiententäuschung kann umgangen werden, indem man den Studienteilnehmer darüber aufklärt, dass die verabreichte Substanz (Placebo) dazu führen kann, dass körpereigene Mechanismen angestoßen werden, die einen biologischen Effekt haben. Diese Aufklärung ist wissenschaftlich korrekt und bezieht sich zum Beispiel auf die endogene Opiatausschüttung bei der Placeboanalgesie.

Unabhängig von den vorstehenden Erwägungen müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei einer Zuteilung zur Placebogruppe gegebenenfalls keinen Nutzen aus der Studienteilnahme ziehen können [Di Blasi et al., 2002].

6.4.2 Therapeutische Praxis

Da die experimentelle Placeboforschung zeigt, welchen Nutzen der Patient aus einer Placebogabe ziehen kann (z. B. Verringerung von Nebenwirkungen), so hält die Mehrheit der Mitglieder des Arbeitskreises aus ethischer Sicht die bewusste Anwendung von reinem Placebo oder sogenanntem „Pseudo-Placebo“ in der therapeutischen Praxis (außerhalb klinischer Studien) durchaus für vertretbar, und zwar unter folgenden Voraussetzungen und unter Beachtung der herrschenden Rechtsauffassung:

- ▲ Es ist keine geprüfte wirksame (Pharmako-)therapie vorhanden.
- ▲ Es handelt sich um relativ geringe Beschwerden und es liegt der ausdrückliche Wunsch des Patienten nach einer Behandlung vor
- ▲ Es besteht Aussicht auf Erfolg einer Placebobehandlung bei dieser Erkrankung

⁹ Eine Definition lautet beispielsweise: „Minor illness is any condition which is self-limiting and does not prevent the patient from carrying out their normal functions for more than a short period of time.“ ([http://74.125.39.104/search?q=cache:kswc9r897K4J:www.bradfordvts.co.uk/onlineresources/16.%2520COMMON%2520PRESENTATIONS%2520IN%2520GP\(added\)/minor%2520illness.ppt+%22minor+illness%22+definition&hl=de&ct=clnk&cd=14&gl=de](http://74.125.39.104/search?q=cache:kswc9r897K4J:www.bradfordvts.co.uk/onlineresources/16.%2520COMMON%2520PRESENTATIONS%2520IN%2520GP(added)/minor%2520illness.ppt+%22minor+illness%22+definition&hl=de&ct=clnk&cd=14&gl=de)). So fallen beispielsweise Hals- und Kopfschmerzen unter diese Definition. Zur Patientensicht vgl. Cantril et al, 2006.

Hohe Relevanz kommt dabei dem ärztlichen Gespräch zu. Bei der erforderlichen Aufklärung sollte der Patient über erwarteten Nutzen und Risiken informiert werden. Ggf. kann der Patient darüber informiert werden, dass die verabreichte Substanz (Placebo) dazu führen kann, dass körpereigene Mechanismen angestoßen werden, die einen biologischen Effekt haben.

Da ein Placeboeffekt auch bei der Standardtherapie auftritt, hält es die Arbeitsgruppe aus ethischer Sicht für zwingend, die Erkenntnisse der Placeboforschung (siehe die Empfehlungen im Kapitel „Rolle des Arztes“) in der Praxis anzuwenden, um den Patienten optimal zu behandeln, Arzneimittelwirkungen zu maximieren, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu verringern und Kosten im Gesundheitswesen zu sparen. Diese Kenntnisse müssen Ärztinnen und Ärzten bereits in der Ausbildung sowie in der Fort- und Weiterbildung vermittelt werden.

Literatur

- Abholz** HH: Die Berechtigung einer Placebo-Medizin. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993; 69: 181–5.
- Angell** M: Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research. N Engl J Med 1988; 319: 1081–3.
- Angell** M: The ethics of clinical research in the third world. N Engl J Med 1997; 337: 847–9.
- [anonym], Placeboverordnung. Pädiatrische Praxis 1976; 16: 663–79.
- APS** Position Statement on the Use of Placebos in Pain Management (2003) <http://www.ampainsoc.org/advocacy/pdf/placebo.pdf> (Zugriff 23.11.2007).
- Ärztetag** 2004: Novellierung einzelner Vorschriften der (Muster-) Berufsordnung. Dtsch Ärztebl 2004; 101: A1580.
- Audy** S (Hrsg.): Critères éthiques relativement à utilisation du placebo en recherche clinique sur sujet malades. (1997) <http://www.recherche.umontreal.ca/PDF/Placebo1997.pdf> (letzter Zugriff 27.11.2007).
- Auner** N: Placebogabe und ärztliches Ethos. Imago Hominis 2006; 13: 229–35.
- Beauchamp** T, Childress J: Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, New York 1994, 151–3.
- Beecher** HK: Ethics and clinical Research. New England Journal of Medicine 1966; 274: 1354–60.
- Beecher** HK: Experimentation in man. JAMA 1959; 169, 461–78.
- Berger** JT: Placebo Medication Use in Patient Care: A Survey of Medical Interns. Western Journal of Medicine (1999) 170: 93–96.
- Bernateck** M, et al.: Placebothherapie. Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. Der Schmerz 2009; 23 (1): 47–53.
- Berthelot** JM, Maugars Y, Abgrall M, Prost A: Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. Joint Bone Spine 2001; 68(1): 65–70.
- Bienenfeld** L, Frishman W, Glasser S P: The placebo effect in cardiovascular disease. Am Heart J 1996; 132: 1207–21.
- Biller** N: The Placebo Effect: Mocking or Mirroring Medicine. Perspectives in Biology and Medicine 1999; 42(3): 398–401.
- Biller-Andorno** N: The use of the placebo effect in clinical medicine – ethical blunder or ethical imperative? Science and Engineering Ethics 2004; 10: 43–50.
- Biller-Andorno** N: The use of the placebo effect in clinical medicine – ethical blunder or ethical imperative? Sci Eng Ethics 2004; 10(1): 43–50.
- Blanz** M: Ethische und rechtliche Aspekte des Placeboeinsatzes in Forschung und Praxis. Fortschritte der Neurologie. Psychiatrie 1990; 58: 167–74.
- Booth** A: What proportion of healthcare is evidence based? Resource Guide. (<http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/percent.html>, letzter Zugriff 23.12.2009)

- Brody H:** Placebo. *Encyclopedia of Bioethics*, vol. 4. Macmillan, New York 1995: 1951–1953.
- Brody H:** The lie that heals: the ethics of giving placebo. *Annals of Internal Medicine* 1982; 97: 112–8.
- Caballero B:** Ethical issues for collaborative research in developing countries. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 717–20.
- Cabot RC:** *Social Service and the Art of Healing*. Dodd, Mead & company, New York 1931.
- Cabot RC:** The use of truth and falsehood in medicine: an experimental study. In: *American Medicine* 1903; 5: 344–9.
- Cahana A, Romagnoli S:** Not all placebos are the same: a debate on the ethics of placebo use in clinical trials versus clinical practice. *J Anesth* 2007; 21(1): 102–5.
- Cantrill, J, Morris, C, Weiss, M:** How patients perceive minor illness and factors influencing seeing a doctor. *Primary Health Care Research & Development* 2006; 7: 157–164.
- CEAJ-Report** on Placebo use in clinical practice November 2006: <http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/467/cejo1a07.doc> (letzter Zugriff 20.11.2007).
- Chaput de Saintonge DM, Herxheimer A:** Harnessing placebo effects in health care. *Lancet* 1994; 344: 995–8.
- Chiappedi M,** Meta-placebo or contextual healing: Towards a new „talking cure“? *Med Hypotheses* 2009; 72(3):362.
- CIOMS** (http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm, letzter Zugriff 16.9.2009).
- Council of Europe (COE),** Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (1997): <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Html/164.htm>, letzter Zugriff 16.9.2009).
- Cooperman B:** An „Old Timer“ Reflects on the Use of Placebo Effect. *Western Journal of Medicine* 1999; 170: 235–6.
- Council of Europe (COE),** Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research, Strasbourg 2005 http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/195%20Protocole%20recherche%20biomedicale%20e43.pdf, letzter Zugriff 23.10.2007).
- DGSS** (2007): <http://www.dgss.org/uploads/media/Opioide-Sorgatz-komplett.pdf> (letzter Zugriff 23.10.2008)
- DGSS, Ethikcarta** (2007) (http://www.dgss.org/pdf/kurzfassung_ec_einzelseiten.pdf (letzter Zugriff, 23.11.2007)
- Di Blasi Z, Kaptchuk TJ, Weinman J, Kleijnen J.** Informing participants of allocation to placebo at trial closure: postal survey. *BMJ* 2002; 325: 1329–31.
- Doll R:** Fisher and Bradford Hill: their personal impact. In: *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 929–31.
- Edler L:** Anforderungen an die klinische Therapieforschung in der Phase I, II und III. *Onkologie* 2002; 25: 78–83.
- Edward SJL et al.,** The Ethics of Placebo-controlled Trials: A comparison of Inert and Active Placebo Controls. *World J. Surg.* 2005; 29: 610–614.
- Ehni HJ, Wiesing U:** International Ethical Regulations on Placebo-Use in Clinical Trials: A comparative analysis *Bioethics* 2007; 22: 64–74.
- Emanuel EJ, Miller FG:** The Ethics of Placebo-Controlled Trials – A Middle Ground. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 915–9.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C:** What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701–11.
- Engelhardt K:** Ethische Probleme der Placebolenutzung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004; 129: 1939–42.
- Ernst E, Abbot N C:** Placebos in clinical practice: Results of a survey of nurses. *Perfusion* 1997; 10: 128–30.
- Ernst E, Herxheimer A:** The Power of the Placebo. *British Medical Journal* 1996; 313: 1569–70.
- Europäische Gruppe für Ethik der Naturwissenschaften** und der neuen Technologien bei der Europäischen Kommission, Stellungnahme zu Ethischen Aspekten in der Klinischen For-

- schung in Entwicklungsländern (2003) (<http://www.hdm-stuttgart.de/news/news20030228120640/aspekte.doc>, letzter Zugriff 20.11.2007).
- Fässler M**, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N: Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Services Research* 2009; 9:144-152, doi: 10.1186/1472-6963-9-144.
- Final Report** of the National Placebo Working Committee on the Appropriate Use of Placebos in Clinical Trials in Canada (July 2004) (<http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, letzter Zugriff 14.11.2007).
- Finniss DG**, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F: Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–695.
- Foster C**: The ethics of medical research on humans. Cambridge University Press, Cambridge 2001: 93–103.
- Freed CK**, et al.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's diseases. *New England Journal of Medicine* 2001; 344 (10): 710–719.
- Freedman B**, Glass K C, Weijer C: Placebo orthodoxy in clinical research. II. Ethical, legal, and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 252–9.
- Freedman B**, Weijer C, Glass KC: Placebo orthodoxy in clinical research. I. Empirical and methodological myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 243–51.
- Freedman B**: Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose. *IRB* 1990; 12: 1–6.
- Freedman B**: Equipose and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141–5
- Gerold R**: Ethics in research: Striving for common ground within the cultural diversity of Europe. *Science and Engineering Ethics* 2004; 10: 5–8.
- Goldberg RJ**, Leigh H, Quinland D: The current status of placebo in hospital practice. *Gen Hosp Psychiatry* 1979; 1(3): 196–201.
- Goodwin JS**, Goodwin J M, Vogel A V: Knowledge and use of placebos by house officers and nurses. *Annals of Internal Medicine* 1979; 91: 106–10.
- Gray FD**: The Tuskegee Syphilis Study: The Real Story and Beyond. New South Books, Alabama GE 1998.
- Gray G**, Flynn P: A survey of placebo use in a general hospital. *Gen Hosp Psychiatry*. 1981; 3(3): 199–203.
- Hill AB**: Medical ethics and controlled trials. (Marc Daniels Lecture) *BMJ* 1963; i: 1043–949.
- Hill AB**: The clinical trial. In: *British Medical Bulletin* 1951; 7: 278–82.
- Hofling CK**: The place of placebos in medical practice. *GP* 1955; 11(6): 103–7.
- Hornig S**, Miller, F G: Ethical Framework for the use of sham procedures in clinical trials. *Crit Care Med* 31 (2003) no. 3 (suppl): S126–S130.
- Hróbjartsson A**, Gøtzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594–1604.
- Hróbjartsson A**, Norup M: The Use of Placebo Interventions in Medical Practice – A National Questionnaire Survey of Danish Clinicians. *Evaluation & The Health Professions* 2003, 26 (2): 153–65.
- Huston P**: What Does the Public Think of Placebo Use? The Canadian Experience. *Science and Social Engineering* 2004; 10: 103–17.
- ICH** Harmonised tripartite guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials. E10-Current Step 4 version dated 20 July 2000 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA486.pdf> (letzter Zugriff, 16.9.2009).
- Jefferson T**: Brief an Dr. Caspar Wistar, vom 21.6.1807 <http://www.iupui.edu/~histwhs/h364.dir/jeffwistar.html>, letzter Zugriff 8.11.2008).
- Jones JH**: *Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment*. Free Press, New York 1981 & 1993.
- Jonsen A R**, et al.: *Clinical Ethics: a practical approach to ethical decisions in clinical medicine*. McGraw-Hill, New York 1998.
- Jores A**, Kleinsorge H, Lendle L, Martini P, Schmelcher R: Umfrage zum Placebogebrauch. *Medizinische Welt* 1956; 24(36): 1238–46.
- Juhana E**, Idänpään-Heikkilä JE, Fluss S: The CIOMS View on the Use of Placebo in Clinical Trials. *Science and Engineering Ethics* 2004; 10: 23–8.

- Kaptschuk** TJ, et al.: Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;bmj.39524.439618.25v1, doi: 10.1136/bmj.39524.439618.2.
- Khan** A, Warner H A, Brown W A: Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311–7.
- Klinkhammer** G: Werbeverbot für Ärzte gelockert. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A1571–2.
- Kluge** EH: Placebos: some ethical considerations. *CMAJ* 1990; 142(4): 293–5.
- Lange** HU: The status of placebo treatment in a psychiatric hospital (author's transl). *Psychiatr Prax* 1981; 8(4): 147–51.
- Leslie** A: Ethics and practice of placebo therapy. *Am J Med* 1954; 16: 854–62
- Lichtenberg** P, Heresco-Levy U, Nitzan U: The ethics of the placebo in clinical practice. *Journal of Medical Ethics* 2004; 30: 551–4.
- Lie** RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D: The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. In: *J Med Ethics* 2004; 30: 190–3.
- Lim** E C, Seet R C: Attitudes of medical students to placebo therapy. *Intern Med J* 2007; 37(3): 156–60.
- Lione** A: Ethics of placebo use in clinical care. *Lancet* 2003; 362(9388): 999.
- Lurie** P, Bishaw M, Chesney M A, et al.: Ethical, behavioral, and social aspects of HIV vaccine trials in developing countries. *JAMA* 1994; 271: 295–301.
- Lurie** P, Wolfe SM: Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 853–6.
- Lynöe** N, Mattsson B, Sandlund M: The attitudes of patients and physicians towards placebo treatment – a comparative study. *Soc Sci Med.* 1993; 36: 767–74.
- Machado** L, Problems with the „open-hidden“ paradigm: the debate is still open and the answer is still hidden. *Pain* 2005; 117: 240–241.
- Marckmann** G: Was ist eigentliche prinzipienorientierte Medizinethik? *Ärzteblatt Baden-Württemberg* 2000; 12: 499–502.
- Markus** AC: The ethics of placebo prescribing. *Mt Sinai J Med.* 2000; 67(2): 140–3.
- May** A: Medizin kommt ohne Voodoo nicht aus. *Psychologie heute* 2008; 35 (11): 76.
- Meyer** FP: Placeboanwendung – die ethischen Perspektiven. *Zentrum für Medizinische Ethik, Bochum* 2003.
- Meyer** R: Deklaration von Helsinki: Besserer Schutz von Patienten in klinischen Studien. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(45): A-2362
- Miller** FG, Brody H: What makes placebo-controlled trials unethical? *American Journal of Bioethics* 2002; 2 (2): 3–9.
- Miller** FG, Wendler D, Swartzman LC: Deception in research on the placebo effect. *PLoS Med* (2005), 2(9): e262. doi:10.1371/journal.pmed.0020262.
- Miller** FG, Silverman HJ: The Ethical Relevance of the Standard of Care in the Design of Clinical Trials *Medicine American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169: 562–4.
- Mosley** JB, et al.: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 81–88.
- Nitzan** U, Lichtenberg P: Questionnaire survey on use of placebo. *British Medical Journal* 2004; 329: 944–6.
- Norheim** AJ, Fonnebo V: Attitudes to the contribution of placebo in acupuncture – a survey. *Complement Ther Med.* 2002; 10(4): 202–9.
- Park** LC, Covi L: Non-blind placebo-trial. An exploration of neurotic patients's responses to placebo when its inert content is disclosed. *Archive of General Psychiatry* 1965; 12: 336–45.
- Peck** P, AMA: Ethics Council's Stance on Placebo Therapy Stirrs Unease (2006) <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AMA/3555> (letzter Zugriff: 23.10.2008).
- Porzolt** F, Schlotz-Gorton N, Biller-Andorno N, et al.: Applying evidence to support ethical decisions: is the placebo really powerless? *Sci Eng Ethics* 2004; 10(1): 119–32.

- Richter C, Bussar-Maatz R:** Deklaration von Helsinki: Standard ärztlicher Ethik. *Dtsch Arztebl* 2005;102: A-730.
- Rönsberg W:** Erlaubt ist, was gefällt? Gedanken über Placebos und den Heiler im Hausarzt. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1993; 69: 186–90.
- Rothman KJ, Michels KB:** The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med.* 1994; 331(6): 394–8.
- Rutstein DD:** The ethical design of human experiments. In: Freund PA (ed.), *Experimentation with human subjects.* George Braziller, New York 1970: 383–401.
- Sandler AD, Bodfish JW,** Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev* 34 (2008): 104–110.
- Schwartz RK, Soumerai SB, Avorn J:** Physician motivations for nonscientific drug prescribing. *Soc Sci Med.* 1989; 28(6): 577–82.
- Shapiro AK, Struening EL:** The use of placebos: a study of ethics and physicians' attitudes. *Psychiatry Med.* 1973; 4(1): 17–29.
- Sherman R, Hickner J:** Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *Journal of general internal medicine* 2008; 23(1): 7–10.
- Spiro HM:** *Doctors, Patients, and Placebos.* Yale University Press, New Haven 1986.
- Spławiński J, Kuźniar J:** Clinical Trials: active control vs. placebo – What is ethical? *Science and Engineering in Ethics* 2004; 10: 73–9.
- Taupitz J:** Die neue Deklaration von Helsinki. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: A 2413–20.
- Temple R, Ellenberg SE:** Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455–63
- Thomson RJ, Buchanan WJ:** Placebos and general practice: attitudes to, and the use of, the placebo effect. *N Z Med J.* 1982; 95(712): 492–4.
- Tilburt JC, et al.:** Prescribing „placebo treatments“: results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 2008; 337: a1938, doi: 10.1136/bmj.a1938 (Published 23 October 2008).
- Treede RT:** Ärzte dürfen ihre Patienten nicht täuschen. *Psychologie heute* 2008; 35 (11): 77.
- Van Deventer MO:** Meta-placebo: do doctors have to lie about giving a fake treatment? *Med Hypotheses* 2008; 71 (3): 335–39.
- Varmus H, Satcher D:** Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 1003–5.
- Vrhovac B:** Placebo and the Helsinki Declaration – What to do? *Science and Engineering Ethics* 2004; 10: 81–93.
- Washington HA:** *Medical Apartheid. The Dark History of Medical Experimentation on Black Americans From Colonial Times to the Present.* Double Day, New York 2007.
- Weijer C:** I need a placebo like a need a hole in the head. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2002; 30: 69–72.
- Weijer C:** Placebo trials and tribulations [editorial]. *CMAJ* 2002; 166(5): 603.
- Welie JVM:** Placebo treatment. *Encyclopedia of Applied Ethics.* Academic Press, San Diego, London 1998: 493–502.
- Wiesing U:** Vom Placebo zum Pseudoplacebo. *Der Preis der Aufklärung in der Medizin. Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 2003: 173–184.
- Wiesing U, Parsa-Parsi RW:** Die erneut revidierte Deklaration von Helsinki, verabschiedet in Seoul 2008. *Ethik Med* 2009, 21: 45–67.
- Wiesing U:** Wer heilt, hat Recht. *Über Pragmatik und Pluralität in der Medizin.* Schattauer Verlag, Stuttgart 2004.
- WMA (2008):** Deklaration, [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/\\$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf), letzter Zugriff 12.11.2008).
- WMA (2002):** Note of Clarification. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm#paragraphe29>, letzter Zugriff 12.11.2008).
- ZEKO (2007):** (<http://www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.20.35>, letzter Zugriff 12.11.2008).

7 Rechtliche Problematik der Placeboanwendung

7.1	Einführung	107
7.2	(Straf-)rechtliche Zulässigkeit und Grenzen der Anwendung von Placebo in der Einzeltherapie	107
7.2.1	Überblick – 107	
7.2.2	Placebothherapie als strafbare Körperverletzung – 109	
7.2.3	Strafbarkeit des Placeboeinsatzes – 111	
7.2.4	Konsequenzen – 121	
7.2.5	Der Placeboeinsatz als solcher – 122	
7.2.6	Nebenwirkungen aufgrund der Placebogabe – 123	
7.3	Placeboanwendung in der medizinischen Forschung, insbesondere der Arzneimittelforschung	124
7.3.1	Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung gemäß §§ 40 ff. AMG, Einführung – 124	
7.3.2	Die Zulässigkeit der Placebogabe im Rahmen der Kontrollgruppe – 125	
7.4	Einsatz von Placebo in sonstigen Forschungsfeldern	131
7.5	Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises für den Einsatz von Placebo in der therapeutischen Praxis und der klinischen Forschung	132
7.5.1	Therapeutische Praxis – 132	
7.5.2	Klinische Forschung – 133	

7 Rechtliche Problematik der Placeboanwendung

7.1 Einführung

Die Rechtsfragen zu Zulässigkeit und Grenzen des Placeboeinsatzes sind ebenso vielfältig wie die in der Praxis verwendeten Placeboformen und Placebodefinitionen. Dennoch lassen sich bei holzschnittartiger Betrachtung zwei große Themenkreise unterscheiden: Die Anwendung von Placebos im Rahmen von rein therapeutischen Situationen und Prozessen einerseits und im Rahmen der Forschung andererseits. Beide Situationen können bildhaft gesprochen als zwei sich teilweise überschneidende Kreise verstanden werden. Die ärztliche Behandlung unter Placeboeinsatz in der therapeutischen Situation bedingt, dass sie nach dem Stand der Wissenschaft und der *lex artis* im Allgemeinen geeignet ist und angewendet wird, um Krankheiten oder Leiden zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern. Diese Behandlung im Individualinteresse des Patienten kann zugleich mit einem weitergehenden, allgemeinen Forschungsinteresse verbunden sein. So z. B. wenn die Wirksamkeit mehrerer der *lex artis* entsprechender Verfahren durch eine randomisierte klinische Studie festgestellt werden soll. Es kommt aber auch vor, dass ein Forschungsinteresse an der Verwendung von Ergebnissen individueller Heilbehandlungen erst im Nachhinein entsteht. Darüber hinaus kennt der ärztliche Alltag Situationen, in denen Heilverfahren nicht oder noch nicht zum Standard gehören, die herkömmlichen Methoden aber versagen. Hier kann es unter eng begrenzten Voraussetzungen zum Einsatz (noch) nicht etablierter Verfahren und damit auch von Placebos kommen, wenn dies Art oder Schwere der Erkrankung erfordern.

In all diesen Kontexten ist der Einsatz von Placebos von Relevanz. Die rechtliche Würdigung bezieht sich daher auf all diese Konstellationen. Placebos dienen im individuellen Heilkontext als Ersatz für andere therapeutische Maßnahmen und sind aus dem Forschungsbereich kaum wegzudenken. Da ihnen die pharmakologische Wirksamkeit fehlt, werden sie im Regelfall in randomisierten klinischen Prüfungen zum Wirksamkeitsvergleich für neue Arzneimittel eingesetzt. Fehlt diesen die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeitsüberlegenheit oder ist sie nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unzureichend begründet, kann die Zulassung versagt bzw. muss die bereits erteilte Zulassung widerrufen oder zurückgenommen werden (vgl. § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG, § 30 Abs. 1 AMG).

7.2 (Straf-)rechtliche Zulässigkeit und Grenzen der Anwendung von Placebo in der Einzeltherapie

7.2.1 Überblick

Placebogaben im therapeutischen Alltag – unter Ausschluss von Arzneimittel- oder Medizinproduktstudien – kommen in unterschiedlichen Formen vor. Häufig dienen sie als Arznei-

mittel- oder Medizinproduktersatz und werden herkömmlicherweise oral, als Injektion oder auch durch Einreibung auf die Körperoberfläche verabreicht. Sie kommen in Ausnahmefällen auch als Placebooperationen vor. Diese Eingriffe und Behandlungen bezwecken therapeutische Erfolge. Die Gründe für das Ausweichen auf bzw. die Wahl des Placebos sind vielfältig. Bei Placeboarzneien soll zum Teil vermieden werden, dass die mit pharmakologisch wirksamen Substanzen verbundenen Nachteile entstehen, zum Teil sind keine pharmakologisch wirksamen Substanzen vorhanden. Ähnliche Überlegungen gelten bei Scheininterventionen. Bei Placebooperationen besteht z. B. in der Regel die Hoffnung, dass der Patient eine Befreiung von seinem Leidensdruck und damit oft psychosomatisch vermittelten chronischen Beschwerden (vgl. Kapitel „Ethische Aspekte“) erfährt.

Der Einsatz des Placebos ist ebenso wie derjenige von herkömmlichen Therapien, Arzneimitteln und Medizinprodukten dem Gesetz unterworfen. Er muss sich an den allgemeinen zivil- und strafrechtlichen Regelungen messen lassen, die Leib und Leben des Patienten vor unzulässigen Eingriffen schützen. Strafrechtliche Relevanz kann sich unter zahlreichen Aspekten ergeben (z. B. auch im Hinblick auf den sog. Noceboeffekt, vgl. Kapitel „Definitionen“). Meistens geht es jedoch um das Unterlassen von Therapieralternativen, insbesondere der unterlassenen Verumgabung oder einer tatsächlich durchgeführten Operation einerseits. Andererseits geht es um das positive Tun, also die Placeboverabreichung, Placebooperation und Placeboinjektion als solche und die damit verbundenen allfälligen negativen Auswirkungen auf Körper, Gesundheit oder Leben des Patienten.

Unter strafrechtlichem Blickwinkel bilden in allen Fällen die Straftatbestände der vorsätzlichen und fahrlässigen Körperverletzung oder Tötung den Anknüpfungspunkt strafrechtlicher Haftung. Mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder Geldstrafe bedroht § 223 StGB denjenigen mit Strafe, der vorsätzlich eine andere Person körperlich misshandelt oder an der Gesundheit schädigt. Der Versuch ist unter Strafe gestellt, § 223 Abs. 2 StGB. Strafverfolgungsvoraussetzung ist der Strafantrag der geschädigten Person, soweit nicht die Strafverfolgungsbehörde wegen des besonderen öffentlichen Interesses an der Strafverfolgung ein Einschreiten von Amts wegen für geboten hält, § 230 Abs. 1 StGB. Bei Vorliegen der Voraussetzungen der vollendeten oder versuchten gefährlichen Körperverletzung, § 224 StGB, gilt das Offizialprinzip. Die Tat wird von Amtes wegen verfolgt, wenn die Körperverletzung mittels Gift oder anderer gesundheitsschädlicher Stoffe, mit einem anderen Beteiligten gemeinschaftlich oder mittels einer das Leben gefährdenden Behandlung begangen wurde. Der Strafraum beträgt dann Freiheitsstrafe von sechs Monaten bis zu zehn Jahren, in minder schweren Fällen Freiheitsstrafe von drei Monaten bis zu fünf Jahren.

Die Erfolgsqualifikation der schweren Körperverletzung kann mit Freiheitsstrafe von einem Jahr bis zu zehn Jahren geahndet werden (§ 226 Abs. 1 StGB). Hier gilt das Offizialprinzip ausnahmslos. Die wichtigsten Anwendungsfälle sind solche, in denen das Opfer infolge der Körperverletzung das Sehvermögen auf einem Auge oder beiden Augen, das Gehör, das Sprechvermögen oder die Fortpflanzungsfähigkeit verliert (Nr. 1), ein wichtiges Glied des Körpers verliert oder dauernd nicht mehr gebrauchen kann (Nr. 2) oder in erheblicher Weise dauernd entstellt wird oder in Siechtum, Lähmung oder geistige Krankheit oder Behinderung verfällt (Nr. 3). Verursacht der Täter diese Folge absichtlich oder wissentlich, so ist die Freiheitsstrafe nicht unter drei Jahren (Abs. 2). In minder schweren Fällen gelten reduzierte Strafraum. § 229 StGB bedroht die fahrlässige Schädigung eines Menschen am Körper oder an der Gesundheit mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder Geldstrafe. Hier gilt das Antragsprinzip, soweit keine überwiegenden öffentlichen Interessen eine Strafverfolgung von Amts wegen gebieten.

Das Strafrecht muss sich bei der Anwendung von Placebo in der Einzeltherapie aber auch mit den Fällen auseinandersetzen, in denen es um den Vorwurf der vorsätzlichen oder fahrlässigen Tötung und die Abgrenzung zum straflosen Verhalten geht. Diese Delikte sind Offizialdelikte, die zugrunde liegenden Sachverhalte sind bei entsprechendem Anfangsverdacht von Amts wegen durch die Strafverfolgungsbehörden abzuklären. Die vorsätzliche Tötung wird mit Freiheitsstrafe nicht unter fünf Jahren bestraft (§ 212 StGB). Liegt ein minder schwerer Fall vor, so ist die Strafe Freiheitsstrafe von einem Jahr bis zu zehn Jahren (§ 213 StGB). Der abstrakte Strafrahmen der fahrlässigen Tötung, § 222 StGB, reicht bis zu fünf Jahren Freiheitsstrafe oder Geldstrafe. Verursacht die vorsätzliche Körperverletzung fahrlässig den Tod, so ist die Strafe Freiheitsstrafe nicht unter drei Jahren (§ 227 StGB).

Diese Straftatbestände sind Schutzgesetze im Sinne von § 823 Abs. 2 BGB. Ihre Verwirklichung begründet regelmäßig die Pflicht zu Schadensersatz bzw. Schmerzensgeld (§ 253 Abs. 2 BGB). Darüber hinaus ist bei einer fehlerhaften Anwendung von Placebo bzw. einer Unterlassung der gebotenen Behandlung an eine Verletzung des Behandlungsvertrages zu denken, die – ja nach Fall – zu Schadensersatzansprüchen führen kann.

7.2.2 Placebothherapie als strafbare Körperverletzung

Die strafrechtliche Beurteilung ärztlicher Behandlungen im Allgemeinen und damit auch der Einsatz von Placebos im Speziellen ist keine einheitliche, sondern wird durch einen alten juristischen Streit bestimmt.

Die Rechtsprechung sowie etliche Stimmen aus dem Schrifttum¹⁰ beurteilen jede ärztliche Behandlung anhand der Grundsätze, die für jede herkömmliche Körperverletzung gelten. Gestützt auf die Vorbedingung, dass die ärztliche Tätigkeit anhand des einzelnen, die körperliche Integrität bzw. Gesundheit des Patienten beeinträchtigenden Aktes, nicht aber wegen der damit intendierten Besserung oder Erhaltung des körperlichen Gesamtbefindens zu beurteilen sei, wird das ärztliche Handeln, soweit es in die körperliche Integrität oder die biologische Gesundheit schädigend eingreift, als tatbestandsmäßig im Sinne von § 223 StGB gewertet. Es kommt grundsätzlich nicht darauf an, ob der Eingriff ein Heileingriff und medizinisch indiziert ist bzw. ob er *lege artis* und erfolgreich durchgeführt wurde. Der Patient kann aber kraft seiner Entscheidungsautonomie das vorläufig als Unrecht bewertete Verhalten des Arztes mit Hilfe des Rechtfertigungsgrundes der Einwilligung wieder ausgleichen. Subsidiär kommt zudem der sog. mutmaßlichen Einwilligung Relevanz zu.

Etliche Juristinnen und Juristen [Tag, 2000, 18 ff.] sprechen sich mit unterschiedlicher Argumentation dagegen aus, die ärztliche (Heil-)Behandlung als Körperverletzung einzuordnen. Ein Eingriff, der darauf abzielt, die Gesundheit zu verbessern, soll nicht isoliert, sondern aufgrund der sozialen Handlungslehre unter Berücksichtigung seines Sinns bewertet werden.

Eine Ansicht beurteilt den Heileingriff unter dem Primat der Heilung (*salus aegroti suprema lex*). Getreu dem Leitspruch „wer heilt hat Recht“ kommt es danach allein auf die bezweckte körperlich-biologische Heiltendenz bzw. Heilung an. Der Patientenautonomie wird im Rahmen von §§ 223 ff. StGB keine Bedeutung zugemessen. Die vorsätzliche Missachtung des Patientenwillens wird unter dem Aspekt der Beeinträchtigung der persönlichen Freiheit

¹⁰ Grundlegend RGSt 25, 375, BGHSt 11, 111 f. mit Anm. Schmidt, JR 1958, 266; BGH JR 1996, S. 69; offen gelassen BVerfGE 52, 131, 168 f.; Nachweise zur Literatur bei Tag, 2000, 14.

(§§ 239, 240 StGB) oder Ehre (§§ 185 ff. StGB) geprüft [u. a. Grünwald in Göppinger, 1966; Schmidt, DJT-Gutachten, 1962]. Eine andere Ansicht geht davon aus, dass neben dem biologischen Körper und seiner Gesundheit auch die Selbstbestimmung des Patienten durch die Körperverletzungsdelikte geschützt ist [Krauß et al., 1978, 557 ff., 570; Tag, 2000, 182 ff.; Roxin, 2006, § 13 Rn. 24 f.]. Im Unterschied zur Rechtfertigungslösung wird bereits der Tatbestand der Körperverletzung ausgeschlossen, wenn der Arzt *lege artis* und mit Einwilligung des Patienten einen Eingriff vornimmt. Darauf, ob die ärztliche Handlung letztlich zum Erfolg führt, kommt es nicht an.

Als Fazit dieser holzschnittartig skizzierten Ansichten ist festzuhalten, dass die Körper- und Gesundheitsverletzungsdoktrin der Rechtsprechung keine überwiegende Akzeptanz in der Rechtswissenschaft gefunden hat. Ob zur Lösung dieses Streites die Schaffung spezieller Straftatbestände der eigenmächtigen und fehlerhaften ärztlichen Behandlung notwendig ist oder ob das geltende Recht genügend Lösungswege bereit hält, kann mit guten Gründen unterschiedlich gewürdigt werden [Tag, 2000, 445 ff.; Lackner/Kühl, 2007, § 223 8 ff.]. Im derzeitigen Recht spricht aber viel dafür, dass die Körperverletzungsdelikte die Autonomie des Opfers mitschützen. Denn zum einen sind die Straftatbestände im Lichte der Gewährleistungen des Grundgesetzes und damit auch von Art. 1 Abs. 1 i.V.m. Art. 2 Abs. 1 GG auszulegen. Zum anderen hat der Gesetzgeber anlässlich der 6. Reform des Strafgesetzbuches in Kenntnis des langjährigen Streits um die Verortung des ärztlichen Heileingriffs darauf verzichtet, den Entwurf der Straftatbestände der eigenmächtigen und fehlerhaften Heilbehandlung [Bundestagsdrucksache 13/8587, 1 ff.] in das Gesetz aufzunehmen.¹¹ Dafür aber wurde die Überschrift des 17. Abschnitts von „Körperverletzung“ in „Straftaten gegen die körperliche Unversehrtheit“ geändert, um das geschützte Rechtsgut zu betonen. Durch die Wahl dieses Oberbegriffs wurde klargestellt, dass sich der 17. Abschnitt nicht allein auf die Verletzung des Körpers beschränkt, sondern auch Beeinträchtigungen ohne körperliche Verletzung [Bundestagsdrucksache 13/8587, 1, 35] und damit auch die der Selbstbestimmung erfasst.

Unabhängig davon, ob die Einhaltung der *lex artis* und die Beachtung des Selbstbestimmungsrechtes bereits den Tatbestand oder erst die Rechtswidrigkeit der Körperverletzung ausschließen, kann festgehalten werden, dass der *lege artis* durchgeführte und von der wirksamen Einwilligung des Patienten getragene ärztliche Eingriff nicht strafbar ist – und zwar unabhängig vom tatsächlichen Gelingen des Eingriffs. Wurde hingegen durch das Missachten der *lex artis* ein neuer pathologischer Zustand geschaffen, ein vorhandener intensiviert oder pflichtwidrig aufrechterhalten, liegt eine strafbare Körperverletzung ebenso vor wie im Falle des Außerachtlassens der Selbstbestimmung¹² des Patienten im Rahmen eigenmächtiger Heilbehandlung. Legt man diese Vorgaben der nachfolgenden strafrechtlichen Würdigung von Therapiestudien zugrunde, ergibt sich folgende strafrechtliche Relevanz der Placebogabe.

¹¹ Ablehnend zum Entwurf die Bundesärztekammer: Schroeder, 1998, 12.

¹² Das Vorliegen der vorsätzlichen oder fahrlässigen Körperverletzung entscheidet sich u. a. danach, ob der Arzt irrtümlich von einer wirksamen Einwilligung ausgegangen ist. In dem Fall des sog. (Erlaubnis-)tatbestandsirrtums ist zwar der Vorsatz ausgeschlossen, die Fahrlässigkeitsstrafbarkeit bleibt jedoch unberührt, § 16 Abs. 2 StGB analog.

7.2.3 Strafbarkeit des Placeboeinsatzes

Verabreicht der Arzt ein Placebo, obgleich ein wirksames Verum verfügbar war, oder entscheidet er sich für eine Placebooperation, obgleich eine anerkannte Operationsmethode zur Verfügung steht, und erleidet der Patient infolgedessen einen Schaden an Körper bzw. Gesundheit oder verstirbt er, ist dies ein Vorgang, der strafrechtliche Konsequenzen haben kann. Ausgangspunkt der Abklärungen ist die Frage, ob in der jeweiligen Konstellation ein Tun oder Unterlassen zu untersuchen ist. Dies ist von Bedeutung, weil die Begehungs- und die Unterlassungsdelikte sich in ihren Strafbarkeitsvoraussetzungen unterscheiden.

7.2.3.1 Unterscheidung zwischen aktivem Tun und Unterlassen

Bei Unterlassungsdelikten besteht das strafbare Verhalten darin, dass jemand eine bestimmte Handlung nicht vornimmt, obwohl ihm dies möglich gewesen wäre. Die Strafbarkeit wegen aktiven Tun knüpft an die aktiv bewirkte Veränderung der Außenwelt strafrechtliche Konsequenzen. Wann positives Tun und wann Unterlassen vorliegt, ist gesetzlich aber nicht geregelt, sondern der Beurteilung durch Rechtsprechung und Wissenschaft überlassen [Schünemann, 1971; Stoffers, 1992; Haas, 2002; Tag, 2008/1, § 13 Rn. 4 ff.]. Nach der Subsidiaritätslehre ist von einer Unterlassung auszugehen, wenn das fragliche Verhalten bzgl. der strafrechtlichen Beurteilung an keine Handlung angeknüpft werden kann [Loose, 2003; dagegen: Münchner-Kommentar-Erb, Bd 1, 2003, § 34 Rn. 30 ff.]. Demgegenüber prüfen die normativen Ansichten, ob das Schwergewicht des fraglichen Verhaltens unter wertenden Aspekten in einem aktiven Tun oder aber in einer Untätigkeit besteht, sog. Schwerpunktlehre, oder ob der soziale Handlungssinn in einem aktiven Tun oder in einem Unterlassen besteht. Die Rechtspraxis legt ihren Erwägungen idR eine Kombination der normativen Ansichten zugrunde.¹³ Das hat zur Konsequenz, dass die Anwendung eines Placebos je nach der konkreten Situation rechtlich gesehen ein aktives Tun oder ein Unterlassen sein kann. Hierbei sind mehrere Situationen zu unterscheiden:

1. Wird dem Patienten ein Placebo verabreicht, weil es kein Verum gibt, ist ein Unterlassen zu prüfen.
2. Wird dem Patienten ein pharmakologisch unwirksames Mittel verabreicht oder ein Placebo-Medizinprodukt angewendet und ihm dadurch ein verfügbares Verum vorenthalten, so befindet sich dieses Verhalten in einem Grenzbereich zwischen Tun und Unterlassen. Für ein Unterlassen spricht, dass aus Sicht des biologischen Gesundheitszustandes der Schwerpunkt des zu prüfenden Unrechtsvorwurfs in der verpassten Chance auf Heilung liegt, d. h. der unterlassenen Verumgabe [Samson, 1978, 1182 f.; a. A. Ulsenheimer, 2010, § 148 Rn. 29]. Kritisiert wird nicht, dass ein unwirksames Mittel angewendet wird, sondern dass ein wirksames vorenthalten wird, obgleich nach der *lex artis* grundsätzlich¹⁴ die Pflicht besteht, das wirksame anzuwenden und dadurch gesundheitlichen Schaden vom Patienten abzuwenden. Diese Bewertung kann sich aber ändern, wenn der Patient nur unvollständig über die Therapiealternativen und hierbei z. B. nicht über einen allfälligen Placeboeinsatz aufgeklärt wurde.¹⁵ In einer derartigen Teilinformation kann eine aktive Ein-

¹³ St. Rechtspr., BGH Urt. v. 1. 2. 2005 – 1 StR 422/04 – NStZ 2005, 446 mit Anm. Walther, JZ 2005, 686; BGH Urt. vom 14.03.2003 – 2 StR 239/02, JR 2004, 33 mit zust. Anm. Duttge, JR 2005, 685; S/S-Stree vor § 13 ff. Rn. 158; Tag, 2000, 385 ff.; Münchener Kommentar-Freund, StGB, 1. Aufl. 2003, § 13 Rn. 5, 49.

¹⁴ Dies kann im Ausnahmefall durch die Selbstbestimmung des Patienten verändert werden.

¹⁵ Dazu näher unter Punkt 4.

wirkung auf das Vorstellungsbild des Patienten gesehen werden. Eine Konsequenz ist, dass er ggf. abgehalten wird, das wirksame Verum zu verlangen, bzw. den Arzt zu wechseln und anderenorts das Verum zu bekommen, mit der Folge, dass ggf. Schaden für seine Gesundheit abgewendet würde. Unter dieser Voraussetzung ist es vertretbar, den Schwerpunkt der Vorwerfbarkeit in einem positiven Tun zu sehen. Dieselben Grundsätze gelten bei der Placebooperation bzw. dem Einsatz eines Placebo-Medizinproduktes.

3. Hat der Arzt dem Patienten zunächst ein Verum verabreicht, es dann aber durch ein Placebo ersetzt, ist zu differenzieren.¹⁶ Konnte das Verum beim Patienten eine Verbesserung seines Gesundheitszustandes bewirken oder zumindest die Verschlechterung stoppen, so ist das Absetzen des Verums als aktives Tun zu werten [Samson, 1978, 1182 f.]. Denn der Arzt, der in einer solchen Situation ein Placebo gibt, ist dem gleichgestellt, der zunächst einen rettenden Kausalverlauf in Gang setzt und ihn dann wieder abbricht. Hat sich das Verum jedoch als wirkungslos erwiesen, gibt es (noch) kein anderes wirksames Verum und wird das bisherige durch ein Placebo ersetzt, liegt der strafrechtlich relevante Vorgang im Unterlassen. Hier kann es keinen Unterschied machen, ob er die Behandlung überhaupt nicht aufgenommen oder später aufgrund der Wirkungslosigkeit des Verums auf ein Placebo umgestellt hat. Denn der Abbruch der unwirksamen Verumtherapie eröffnet keine andere Ursachenreihe, sondern lässt der ursprünglichen ihren Lauf. Dasselbe muss gelten, wenn der aufgeklärte Patient den Abbruch der rettenden Kausalkette verlangt, d. h. er eigenverantwortlich die Handlungsmacht des Arztes auf die Placebogabe einschränkt [Möller, 2000; zur parallelen Beurteilung des Einstellen einer Behandlung und ggf. Umstellen auf Palliativmedizin vgl. Tag, 2008/2]. Selbst wenn in diesen Fällen die Placebogabe ein aktives Tun darstellt, bleibt für die normative Beurteilung des gesamten Geschehens entscheidend, dass an dem ursprünglichen Zustand entweder nichts geändert wurde bzw. aufgrund der Entscheidung des Patienten der ursprüngliche Zustand wieder hergestellt wird [allg. Kohlhaas, 1969, 102 ff.; Eser, 1983, 128 f.; Fischer, 1979, 54; Hasskarl/Kleinsorge, 1979, 42]. Ob der Arzt hierzu unter dem Aspekt der *lex artis* und der Selbstbestimmung berechtigt ist, muss im Rahmen der Garantenpflicht geprüft werden [Jordan, 1988, 37]. Der Arzt hat den Patienten jedoch verständlich auf die potentiellen Folgen der Verumverweigerung hinzuweisen.
4. Bei den „add-on Situationen“, d. h. wenn zu einem Standardpräparat zusätzlich ein Placebo gegeben wird, ist wie folgt zu differenzieren: Gibt es ein Verum, das im Rahmen eines Heilversuches bereits getestet wird und verfügbar ist, so zählt es einerseits noch nicht zum Standard, d. h. zur *lex artis*. Andererseits gibt die Zulassung eines Medikaments lediglich ein Verkehrsfähigkeitsattest und löst eine Vermutung für die Verordnungsfähigkeit in der konkreten Therapie aus [Hart, 1991]. Der individuelle Heilversuch mit einem zulassungspflichtigen, aber noch nicht zugelassenen Medikament ist nicht verboten, insbesondere, wenn es sich in der klinischen Prüfung in der Phase III befindet und kurz vor seiner Zulassung steht. Aus der Zulässigkeit des individuellen Heilversuches lässt sich jedoch grundsätzlich kein Anspruch des Patienten gegen den Arzt ableiten, das noch nicht zugelassene Medikament einzusetzen. Ein Grund ist, dass an die Produktbeobachtung besonders hohe Anforderungen gestellt werden. Eine verantwortungsvolle medizinische Abwägung setzt

¹⁶ Demgegenüber wird der Fall, dass eine Operation durchgeführt oder abgebrochen wurde und noch eine zweite Placebooperation durchgeführt wird, eher ein theoretisches Beispiel sein, mithin aus der rechtlichen Betrachtung ausgeklammert.

daher – im Vergleich zur standardgemäßen Behandlung – eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen den zu erwartenden Vorteilen und ihren abzusehenden oder zu vermutenden Nachteilen unter besonderer Berücksichtigung des Wohles des Patienten voraus.¹⁷ Diese Besonderheiten entheben den Arzt grundsätzlich von der Pflicht, das im Heilversuch befindliche Medikament einzusetzen. Unterlässt er die Anwendung und bleibt er bei der Standardbehandlung, hat er seine Fürsorgepflichten gegenüber dem Patienten in der Regel nicht verletzt. Dies gilt auch, wenn er anstelle des nicht zugelassenen Medikaments ein Placebo gibt unter Weiterführung der Standardbehandlung. Hier ist von Bedeutung, ob der Patient über die Möglichkeit, dass er ein Placebo erhält, aufgeklärt wurde. Wenn dies nicht der Fall ist und dem Patient vorgespiegelt wird, dass eine rechtlich zulässige neue medizinische Heilungschance eröffnet wird, bewegt sich der Arzt durch diese Teilminformation in einem Grenzbereich zwischen aktivem Tun und Unterlassen. Der Schwerpunkt der Vorwerfbarkeit richtet sich in diesem Fall danach, ob das neue Medikament verfügbar war und nachweisbar eine Rettungs- bzw. Heilungschance eröffnet hätte, die beim Standardmedikament nicht gegeben gewesen wäre. Wenn dies zu bejahen ist, liegt ein aktives Tun vor. Anderenfalls ist ein Unterlassen zu prüfen.

5. Die Situation, dass dem Patienten vom Arzt ein Pseudoplacebo (zum Begriff vgl. das Kap „Definitionen“) verabreicht wird, ist anhand der erörterten Vorgaben zu entscheiden: Wird ein wirksames Verum durch ein Pseudoplacebo ersetzt, liegt ein aktives Tun vor. Existiert für die zu therapierende Situation kein wirksames Verum bzw. wurde das wirksame Verum vom Arzt nicht eingesetzt, ist die Gabe des Pseudoplacebos objektiv ein Unterlassen. Hiervon ist eine Ausnahme zu machen, wenn der Patient durch die falsche Information des Arztes daran gehindert wird, sich anderweitig um eine wirksame Behandlung zu bemühen. Dies ist dann ein aktives Tun.
6. Bei der Placebooperation ist zu unterscheiden: Wird tatsächlich in den Körper eingegriffen, z. B. durch einen Hautschnitt, der eine weitergehende Operation vortäuschen soll, ist bereits dieser Eingriff ein Tun im Sinne der Körperverletzungsdelikte. Bei Vortäuschen einer Operation, z. B. durch Anlegen eines (blutgetränkten) Verbandes, wird durch diese Täuschung grundsätzlich¹⁸ nicht aktiv in die körperliche Unversehrtheit eingegriffen. In beiden Fällen ist aber zu prüfen, ob die zugleich unterlassene Operation zu einer zurechenbaren Schädigung¹⁹ des Patienten führte.

7.2.3.2 Tatbestandliche Voraussetzungen bei Begehungs- und Unterlassungsdelikten

Verstöße gegen das strafrechtliche Gebot, Leib und Leben anderer zu schützen, sind als Begehungsdelikte konzipiert. Denn in die geschützten Rechtsgüter wird im Regelfall durch ein aktives Tun eingegriffen, z. B. bei einem Hautschnitt im Rahmen einer Placebooperation oder die Gabe eines Pseudoplacebos bei Absetzen des verfügbaren und wirksamen Verums. Eine Strafbarkeit setzt in diesem Fall u. a. voraus, dass dieses Tun kausal und zurechenbar zu einer Schädigung geführt hat.

Die Straftaten gegen das Leben und die körperliche Unversehrtheit können aber auch durch Unterlassen verwirklicht werden. Dazu müssen die im Gesetz genannten, speziellen

¹⁷ BGH Urteil v. 13. 6. 2006 – VI ZR 323/04, VersR 2006, 1073.

¹⁸ Es sei denn, man sieht hierin – je nach Lage des Einzelfalles – ein die Bagatellschwelle überschreitendes körperliches Misshandeln.

¹⁹ Sollte der Schädigungserfolg, die Kausalität, die objektive Zurechnung oder mehreres davon nicht nachweisbar sein, bleibt bei vorsätzlichem Unterlassen der Versuch zu prüfen.

Voraussetzungen vorliegen, § 13 StGB.²⁰ Danach ist es erforderlich, dass dem Arzt die unterlassene Handlung nach den Umständen möglich²¹ und zumutbar²² war. Gibt es z. B. (noch) kein wirksames Verum bzw. keine Operationsmethode, um das Leiden zu beheben oder zu lindern, so kann der Arzt diese Handlung nicht vornehmen und muss es auch nicht. Verabreicht er in diesem Fall ein (Pseudo-)Placebo, weil es kein wirksames Verum gibt, so ist er folgerichtig auch nicht wegen Unterlassen der (nicht möglichen) Behandlung strafbar.

Ist ein wirksames Verum oder eine erfolversprechende Operationsmethode grundsätzlich verfügbar, ohne dass der Arzt eine von beiden wählt, sondern verabreicht er ein Placebo, ist strafrechtlich ein Unterlassen zu prüfen. Dann ist weitere Voraussetzung einer Strafbarkeit die Garantenstellung des Arztes für Leben und Gesundheit des Patienten. Diese ergibt sich im Regelfall aus dem Arzt-Patienten-Verhältnis,²³ möglicherweise aber auch aus Ingerenz (sog. vorangegangenes gefährliches Tun). Mit der Garantenstellung ist Pflicht des Arztes verbunden, vom Patienten Schaden abzuwenden. Ihr Umfang und Inhalt bestimmt sich einerseits nach der *lex artis* und andererseits nach den persönlichen Werten des Patienten, d. h. seiner Selbstbestimmung.²⁴ Der Arzt verletzt z. B. seine Garantenpflicht, wenn er dem Patienten ein Pseudoplacebo verabreicht, das er irrtümlich für wirksam hält, und ihm damit eine wirksame Therapie vorenthält bzw. wenn das Pseudo-Placebo eine ungünstige Nutzen/Risiko-Bewertung enthält.

Das Unterlassen eines verfügbaren Verums führt nur dann zur vollendeten Körperverletzung oder Tötung, wenn der sogenannte Schädigungserfolg eingetreten ist.²⁵ Dies ist unstrittig, wenn es infolge der *contra lege artis* und gegen den Willen des Patienten unterlassene Verumtherapie zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder zum Eintritt des Todes gekommen ist. Aber auch beim Unterlassen gebotener Schmerzlinderung oder wenn sich der angegriffene Gesundheitszustand durch die Placebogabe im Unterschied zur hypothetischen Verumgabe nicht verbessert, sondern, wie z. B. bei chronischen Erkrankungen, konstant bleibt, ist der Schädigungserfolg zu bejahen [strittig: Jordan, 1988].

In vielen Fällen wird allerdings die Bestimmung der Kausalität mit Schwierigkeiten verbunden sein. Bei Begehungsdelikten beurteilt sie sich nach der sog. „*conditio sine qua non*-Formel“. Danach ist eine Handlung ursächlich für einen Erfolg, wenn sie nicht hinweggedacht werden kann, ohne dass der Erfolg in der konkreten Gestalt entfiel. Diese weit gespannte Ursächlichkeit zwischen Handlung und Erfolg steckt den äußeren Rahmen der strafrechtlichen Haftung ab, der nach innen durch die objektive Zurechnung begrenzt wird. Ausreichend ist hier ein nach der Lebenserfahrung ausreichendes Maß an Sicherheit, das vernünftige Zweifel nicht aufkommen lässt.²⁶ Dies gilt auch bei medizinischen oder naturwissenschaftlichen Vorgängen. Eine Aussage über die Ursächlichkeit zwischen einem ärztlichen Behandlungsfehler, wie z. B. der Verabreichung eines nicht indizierten bzw. falsch dosierten Verums, oder der Vornahme eines kunstwidrigen Eingriffs und einer Verschlechterung der Gesundheit oder dem Erleiden unnötiger Schmerzen, setzt nicht voraus, dass die Wirkungsweise der Behandlung auf den menschlichen Organismus naturwissenschaftlich nachgewie-

²⁰ Subsidiär gilt zudem der Tatbestand der unterlassenen Hilfeleistung, § 323c StGB.

²¹ BGHSt 6, 46, 57.

²² Strittig, ob es sich hier um ein Tatbestands- oder um ein Schuldmerkmal handelt, Nachweise bei Lackner/Kühl, 2007, § 13 Rn. 5 m.w.N.

²³ Hierbei kommt es nicht auf die Wirksamkeit des Behandlungsvertrages an, maßgebend ist vielmehr die tatsächliche Übernahme der hieraus resultierenden Schutzpflicht.

²⁴ Vgl. dazu die Ausführungen unter Punkt 4.

²⁵ Anderenfalls bleibt die Versuchsstrafbarkeit zu prüfen.

²⁶ BGHR StPO § 261 Beweiswürdigung 5 m.w.N.; BGH Urt. v. 12.11.1997 3 StR 325/97.

sen oder alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen werden. Ein Kausalzusammenhang kann bereits dann angenommen werden, wenn auf der Grundlage einer Gesamtbewertung der bekannten Umstände zumindest die Mitverursachung des fehlerhaften Vorgehens zweifelsfrei festgestellt wird [Bruns, 1972, 478 f.] – wozu allerdings in der Regel die Kenntnis der schadensverursachenden Faktoren erforderlich ist.

Bei Unterlassungsdelikten lautet die Kausalitätsfrage: Entfällt der konkrete Taterfolg mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit, wenn man die unterlassene Handlung, d. h. die Verumgabe, hinzudenkt.²⁷ Falls ja, ist Kausalität gegeben.²⁸ Ergibt sich lediglich eine neunzigprozentige Wahrscheinlichkeit, dass z. B. die verabsäumte Behandlung den konkreten Todesertritt verhindert hätte, ist das Unterlassen aus strafrechtlicher Sicht nicht kausal für den vorzeitigen Tod des Patienten.²⁹ Andererseits ist es für die Bejahung der Kausalität unerheblich, ob der Patient an der Erkrankung ohnehin gestorben wäre. Es genügt, dass der Tod früher eintritt, als er ohne das Unterlassen eingetreten wäre (BGH Ur. v. 20.05.1980 – 1 StR 177/80, NStZ 1981, 218). Dies festzustellen, kann im Einzelfall äußerst schwierig sein und bedarf der sorgfältigen Abklärung.³⁰ Dies gilt besonders dann, wenn es um sehr komplexe und naturwissenschaftlich nicht bis in das kleinste Detail erforschte Vorgänge geht,³¹ wie die Schädigung des menschlichen Organismus durch unterlassene Verumtherapie [Hilgendorf, 1994].

Wird die Unterlassenskausalität dennoch bejaht, so bedeutet dies nicht automatisch die objektive Zurechnung des schädigenden Erfolges. Vielmehr kann er entfallen, wenn der Beschuldigte sich u. a. erfolgreich auf den Einwand des rechtmäßigen Alternativverhaltens beruft. Er entlastet ihn, wenn der Schaden auch bei Gabe des Verums mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eingetreten wäre oder dies zumindest nicht ausgeschlossen werden kann.³² Dann wird ihm – im zweiten Fall nach dem Grundsatz „in dubio pro reo“ – der schädigende Erfolg nicht zugerechnet.

7.2.3.3 Garantenpflichten des Arztes: Lex artis und Einwilligung

Ist die Strafbarkeit wegen Begehung zu prüfen, bestimmt das Einhalten der lex artis und das Vorliegen der wirksamen Einwilligung über die (Un-)Zulässigkeit der Placebogabe.³³ Die Strafbarkeit wegen Unterlassens setzt voraus, dass der Arzt dabei die Garantenpflichten gegenüber seinem Patienten verletzt. Ihr Inhalt ergibt sich aufgrund der lex artis und dem Willen des Patienten. Das Einhalten der lex artis und die Wahrung der Selbstbestimmung entscheiden damit sowohl beim aktiven Tun wie beim Unterlassen über den strafbaren Handlungssinn. Daher gelten die nachfolgenden Ausführungen für die Strafbarkeit wegen Placeboeinsatzes für beide Handlungsformen.

a. Lex artis. Der Arzt ist von der Diagnose, über die Therapieentscheidung und Durchführung der Behandlung bis hin zu der Nachsorge zur Einhaltung der lex artis verpflichtet. Sie ist eng

²⁷ St. Rechtspr., z.B. RGSt 58, 130, 131; BGH StV 1984, 247 f.; BGH NStZ 1985, 26 f.; BGHSt 37, 106, 126; BGH NStZ 2000, 583; Tag 2000, 400 ff. m. w. N.

²⁸ A.A. die zum Teil in der Literatur vertretene Risikoerhöhungslehre, wonach es genügt, wenn das Unterlassen das Risiko der konkreten Rechtsgutsbeeinträchtigung erhöht bzw. die gebotene Handlung die zur Rechtsgutsverletzung führende Gefahr beseitigt oder vermindert hätte, grundlegend Roxin, 2006, § 11, Rn. 88 ff.; kritisch Fincke, 1997, 42 ff.

²⁹ BGHR StGB vor § 1 Kausalität Unterlassen 1 Heileingriff.

³⁰ Zur Berücksichtigung der Irrtumswahrscheinlichkeit von Therapieversuchen vgl. Fincke, 1997, 120.

³¹ Zur Holzschutzmittelentscheidung des Bundesgerichtshofes vgl. BGH NJW 1995, 2930.

³² A.A. die Risikoerhöhungslehre.

³³ Auf den dogmatischen Streit über die Einordnung wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

verwoben mit der Therapie.³⁴ und Methodenfreiheit einerseits und dem einzuhaltenden Mindeststandard andererseits. Ein Abweichen von der *lex artis* führt regelmäßig zu einem Behandlungsfehler.³⁵

Auch im Hinblick auf den Placeboeinsatz bedeutet dies, dass der Arzt grundsätzlich die Freiheit hat, die von ihm anzuwendende Therapie danach auszusuchen, wie sie seiner Ausbildung, Erfahrung und Praxis entspricht. Stehen ihm mehrere praktisch gleichwertige Methoden zur Verfügung, so z. B. der Einsatz von Verum oder Placebo, darf er das nach seinem Ermessen am besten geeignete Mittel bzw. Verfahren wählen. Eine Placebotherapie ist aber unzulässig, wenn sie unter Außerachtlassen grundlegender Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft erfolgt. Sie entspricht nicht dem einzuhaltenden Qualitätsstandard, wenn es Arzneimittel, Medizinprodukte oder Operationen gibt, die für den Patienten erfolgversprechender und in der Wissenschaft unbestritten sind.³⁶ Stehen mehrere gleich geeignete Vorgehensweisen mit unterschiedlicher Risikoquote zur Verfügung, so z. B. die Placebogabe und die Verumgabe bzw. die Placebooperation oder die reale Operation, ist diejenige zu wählen, welche den Heilerfolg am besten gewährleistet und in den damit verbundenen Nebenwirkungen am wenigsten schädigend ist. Die Anforderungen an die vergleichende Prüfung steigen mit der Gefährlichkeit der Erkrankung bzw. des vorzunehmenden Eingriffs. Ergibt sich im Laufe des Eingriffs, dass die Placebogabe nicht ausreicht, muss sie, soweit die Möglichkeit besteht, durch ein Verum substituiert werden. Bezüglich des individuellen Heilversuches gilt, dass er per se nicht unzulässig ist, sondern dass er rechtlich nach den allgemeinen Grundsätzen zu beurteilen ist. Der Arzt unterliegt jedoch im Hinblick auf die Produktbeobachtung sowie die Information des Patienten erhöhten Anforderungen.³⁷

Vergleichbares gilt bezüglich der Placebooperation. Reichen die eigenen Kenntnisse nicht aus, ist grundsätzlich ein weiterer (Fach-)Arzt heranzuziehen oder der Patient zu überweisen.

b. Information des Patienten. Eng verknüpft mit der Wahl der Therapie ist die entsprechende Information des Patienten. Die notwendige Aufklärung über Behandlungsalternativen ist eine Schnittstelle zwischen der Behandlung *lege artis* und der Selbstbestimmungsaufklärung des Patienten. Sie wird als therapeutische Aufklärung den ärztlichen Behandlungspflichten und damit der *lex artis* zugeordnet [Katzenmeier, 2002; Schelling/Erlinger, 2003], wenn sie mit dem Ziel erfolgt, den Behandlungserfolg zu sichern. Soll sie demgegenüber dazu dienen, dem Patienten eine selbstbestimmte Entscheidung über die Behandlung zu ermöglichen, gehört sie zur Selbstbestimmungsaufklärung und ist Teil der Einwilligung. Im Rahmen der *lex artis* obliegt dem Arzt die therapeutische Pflicht, mit dem Patienten das aus ärztlicher Sicht Notwendige zu besprechen. Dies bedeutet bezüglich des Placeboeinsatzes, dass eine Aufklärungspflicht über die Anwendung eines Placebos angenommen werden muss, wenn mehrere Behandlungsarten mit jeweils unterschiedlichen Belastungen bzw. Chancen zur Verfügung stehen. Auch muss der Patient, der normalerweise davon ausgeht, dass der behandelnde Arzt Methoden der Schulmedizin anwendet, informiert werden, falls dem nicht so ist. Die Aufklärung über die Substituierung Verum gegen Placebo wäre nur dann entbehrlich, wenn gleichwertige Verfahren vorliegen. Dies kann aber trotz möglicher positiver Placeboeffekte in der Regel ausgeschlossen werden.

³⁴ BGH, Urt. v. 15.3.2005 – VI ZR 313/03, MedR 2005, 599 f. = NJW 2005, 1718.

³⁵ Näher Tag, 2000, 200 ff.

³⁶ OLG Nürnberg v. 29.5.2000 – 5 U 87/00, MedR 2002, 29 ff.

³⁷ Vgl. BGH Urteil v. 27. 3. 2007 – VI ZR 55/05, VersR 2007, 1104 m.w.N.

7.2.3.4 Selbstbestimmungsaufklärung

a. Grundsatz. Diese Fragestellung hat auch unter dem Aspekt der Patientenautonomie Bedeutung. Therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Placebogabe oder Placebooperation, gegen den Willen oder ohne Aufklärung des Patienten, können nur im Ausnahmefall gerechtfertigt werden. Denn der Patient trägt die Konsequenzen der Entscheidung für oder gegen einen Placeboeinsatz in eigener Person.

Es ist im Grundsatz unumstritten, dass der Patient über den Verlauf der Placebothherapie, ihre Erfolgsaussichten und Risiken sowie mögliche Behandlungsalternativen, soweit sie mit wesentlich anderen Belastungen und Chancen verbunden sind, aufzuklären ist. Das Ziel der ärztlichen Aufklärung, dem Patienten zu ermöglichen, das Für und Wider der Placebothherapie abzuwägen und so eine frei bestimmte Einwilligung zu ermöglichen, setzt eine gezielte Information über Art, Tragweite und Folgen der Behandlung voraus. Die Unterrichtung des Patienten muss sich im Rahmen des für den Arzt Möglichen und Zumutbaren halten. Zugleich kann sein gesundheitliches Wohl weder aus der Sicht des Arztes noch eines verständigen Dritten, sondern nur aus seiner Sicht bestimmt werden.³⁸ Das Verschweigen von relevanten Umständen – auch wenn es wohlmeinend dazu dient, den Patienten nicht übermäßig zu ängstigen – führt im Regelfall zu einer Aufklärungspflichtverletzung.

b. Teilaufklärung – Therapeutisches Privileg. Die Aufklärungspflicht kann nur in eng begrenzten Fällen eingeschränkt werden. Unter der Bezeichnung „therapeutisches Privileg“ wird diskutiert, ob die Aufklärungspflicht des Arztes ihre Grenze findet, wenn der psychische Zustand des Patienten zu einer Gefährdung der Heilungsaussichten führen könnte. Eine vergleichbare Argumentation kann erwogen werden, wenn der Arzt ein Placebo einsetzen möchte, dessen Wirksamkeit gerade darauf beruht, dass der Patient nicht weiß, ein Placebo zu erhalten. Die im Patienteninteresse denkbare Einschränkung der Aufklärung ist unter dem Aspekt der ärztlichen Verpflichtung zur Schadensabwendung zu sehen. § 21 Nr. 5 a. F. MPG konnte insoweit als eingeschränktes gesetzliches Leitbild herangezogen werden. Danach bestand bis vor kurzem im Rahmen der klinischen Prüfung die Möglichkeit, dass Aufklärung und Einwilligung des Kranken bzw. seines gesetzlichen Vertreters entfallen, wenn in einem besonders schweren Fall durch die Aufklärung der Behandlungserfolg gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist. Diese Regelung wurde vielfach als Ausdruck eines allgemeinen Rechtsgedankens gesehen. Dennoch war sie restriktiv zu interpretieren. Sie war § 41 Nr. 7 a. F. AMG nachgebildet, um einen Heilversuch zugunsten eines Kranken zu ermöglichen, selbst wenn ihn die Mitteilung, an einem Heilversuch teilzunehmen, erheblich belasten würde. Obgleich sie als Ausdruck des humanitären Prinzips, wonach die Rettung des Kranken gegenüber psychischen Blockaden Vorrang haben sollte,³⁹ verstanden wurde, ist sie mit der 12. Novelle zum AMG ersatzlos weggefallen. Zwar wurde § 21 Nr. 5 MPG erst mit Wirkung vom 21.03.2010 aufgehoben. Diese Streichungen betonen aber den Willen des Gesetzgebers, die Einschränkungen der Aufklärung und Einwilligung auch im Heilkontext als Ausnahmesituation zu behandeln, deren Zulässigkeit sorgfältig auszuloten ist.

Als Regel gilt, dass zwischen dem „Ob“ und dem „Wie“ der Nichtaufklärung unterschieden werden muss. Bei der Frage, „ob“ aufzuklären ist, besteht im Normalfall kein Beurtei-

³⁸ Gegen die Bestrebungen, medizinische Aufklärungspflichten einzuschränken, vgl. z.B. Francke, 1994; 175 ff.; restriktiver Laufs, 1997, 1609, 1614.

³⁹ Zum humanitären Prinzip vgl. Deutsch/Spickhoff, 2003, Rn. 321 ff.

lungsspielraum des Arztes. Die Gefahr einer mitunter gut gemeinten ärztlichen Zurückhaltung würde den grundsätzlichen Informationsanspruch des Patienten untergraben, ihn aufgrund des Nichtwissens ein Stück weit instrumentalisieren und zum Vertrauensverlust führen. Ausnahmen können für den Bereich der Psychiatrie und Psychotherapie gelten, da hier die Einflussnahme auf die geistig-seelische Struktur des Patienten den Schwerpunkt der ärztlichen Aufgabe bildet.⁴⁰

Die Intensität, also das „Wie“ der Aufklärung, richtet sich nach der Situation des Einzelfalles. Wird von einer umfassenden Aufklärung abgesehen, so kann dies nur im überwiegenden Interesse des Patienten erfolgen. Dies bedeutet, dass sowohl das gesundheitliche Wohl des Patienten wie seine persönlichen Wertvorstellungen den Handlungsrahmen des Arztes beschreiben und begrenzen. Das ärztliche Vorgehen muss daher *lege artis* und entsprechend dem (mutmaßlichen) Willen des Patienten erfolgen. Da der tatsächliche Wille des Patienten beim Placeboeinsatz zwar erfragbar wäre, dies aber den Behandlungserfolg gefährden oder zunichte machen würde, sieht sich der Arzt einer internen Pflichtenkollision auf Seiten des Patienten gegenüber. Diese Konstellation ist weder ein Anwendungsfall des Notstandes [Münchener Kommentar-Erb, 2003] noch einer der mutmaßlichen Einwilligung, ist aber Letzterem von der Konstruktion her angenähert [Paeffgen, 2005, § 228 Rn. 80; Rosenau, 2002, 98]. Diese Situation rechtlich vertretbar aufzulösen und durch die Placebogabe eine heilsame Brücke zwischen Körper und Seele aufzubauen [vgl. Möller, 2000, 19], wird durch die Besonderheiten des jeweiligen Falles bestimmt.

Besteht der Patient z. B. auf einer grundsätzlich möglichen Verumtherapie oder einer realen Operation, ist der Placeboersatz grundsätzlich unzulässig. Äußert sich der Patient nicht von sich aus, darf der Arzt dieses Schweigen nicht als Blankobevollmächtigung auch für den Placeboeinsatz interpretieren. Vielmehr muss er über das weitere medizinische Tun bzw. Unterlassen dem Patienten eine Grundinformation erteilen, die geprägt ist von der Pflicht des Arztes, mit seinem Wissen über den Gesundheitszustand des Patienten und den hieraus resultierenden Folgen behutsam umzugehen. Eherne Regeln dergestalt, dass der Arzt sein Wissen dem Patienten nicht weiterzugeben [Keil zitiert bei Möller, 79] oder dem Patienten z. B. niemals die Wahrheit über ein tödliches Leiden mitzuteilen hat [Trede, 1998] und ihm durch Placeboeinsatz in der Illusion zu wägen, er erhalte ein Verum, sind selbst in der Grenzsituation zwischen Leben und Tod nicht gültig. Dem Patienten muss auch die Chance gegeben werden, sich auf unerwartete Situationen einzustellen. Unter Berücksichtigung der psychischen Verfassung und der allfällig verbleibenden Zeit ist es im Regelfall aber geboten, den Patienten nicht im „Rundumschlag“ mit den harten Fakten zu konfrontieren, sondern ihn schrittweise – ggf. auch unter Placeboeinsatz – mit der Realität vertraut zu machen [Roßner, 1998; Saame, 2003, 190; Münchener Kommentar-Freund, AMG, §§ 40 – 42a Rn. 48 f.; Samson, 1978].

Ansonsten ist ein Zurückhalten von Informationen über die Erkrankung und über die Placebogabe nur unter strikter Abwägung der ggf. kollidierenden Interessen zulässig. So z. B., wenn die vollständige Aufklärung über die erforderlichen therapeutischen Schritte oder die hiermit verbundenen Risiken ernsthaft das Leben des Patienten gefährden würden oder wenn die konkrete Gefahr schwerer Schäden für die Gesundheit des Patienten besteht. Darüber hinaus bleibt kein Raum für ein allgemeines therapeutisches Privileg des Arztes, das ihn berechtigen würde, unter Berufung auf die *lex artis* eigenmächtig von der Mitteilung des Befundes, den hiermit verbundenen therapeutischen Konsequenzen [Eisner, 1992, 183 ff.; Tag, 2000, 355 ff.] und damit auch des Placeboeinsatzes abzusehen. Denn auch bei Einsatz von Placebo

⁴⁰ BGH, Urt. v. 23.11.1982 – VI ZR 177/81, NJW 1983, 330 ff.

kann der Grundsatz „wer heilt hat recht“ nicht als allgemeine Regel gelten, soweit dabei die Selbstbestimmung des Patienten außer Acht gelassen wird.

c. Recht auf Nichtwissen – Aufklärungsverzicht. Eine andere Situation besteht, wenn der Patient dem Arzt gegenüber auf die vollständige Aufklärung verzichtet. Dies ist unter den nachfolgend beschriebenen Voraussetzungen grundsätzlich möglich und in der Praxis verbreitet. Ausgangspunkt ist die Überlegung, dass aus dem Selbstbestimmungsrecht keine Selbstbestimmungspflicht des Patienten folgt. Mit dem Recht des Patienten auf Information über den eigenen körperlichen wie gesundheitlichen Zustand eng verbunden ist sein Recht, darüber zu entscheiden, was er über seinen körperlichen und gesundheitlichen Zustand wissen möchte. Legt er sein gesundheitliches Schicksal (nachweisbar) in die Hand des Arztes, vertraut er mithin dem Experten, ohne weitere Informationen zu wünschen, so ist das grundsätzlich zulässig. Dieses Recht auf Nichtwissen ist freilich an einige Voraussetzungen geknüpft.⁴¹ Unter dem Aspekt der Rechtssicherheit ist es notwendig, dass der Verzicht auf Information bewusst und gewollt geschieht. Bloßes Schweigen des Patienten bedeutet daher nicht zwingend einen Verzicht, vielmehr muss zwischen dem konkludenten Aufklärungsverzicht und der Unkenntnis darüber, dass es etwas zu fragen gäbe, unterschieden werden. Zweifelsfälle muss der Arzt mit dem Patienten klären.

Der Verzicht kann zudem jederzeit ausdrücklich oder konkludent widerrufen werden. Und er stößt an seine verfassungsrechtliche Grenze, wenn sich der Patient dadurch zum Objekt Dritter macht. Daher kann nur der Einwilligungsfähige konkludent oder ausdrücklich auf Aufklärung verzichten. Bei Einwilligungsunfähigen ist grundsätzlich der gesetzlich berufene Vertreter zu informieren. Soweit der Einwilligungsunfähige jedoch in der Lage ist, zu begreifen, um was es geht, ist auch er zu unterrichten (näher hierzu das Kapitel „Nicht-Einwilligungsfähige“) und kann er ggf. ein Veto einlegen. Zudem muss die Therapie *lege artis* und zum Wohle des Patienten erfolgen [Jordan, 1988, 81].

Ergibt die Diagnose die Erforderlichkeit einer Behandlung, so sind therapeutische Maßnahmen nur zulässig, wenn der einsichts- und urteilsfähige Patient ein Mindestmaß an Information über Art, Umfang und Risiken besitzt. Auf die Grundaufklärung kann der Patient nicht wirksam verzichten – selbst wenn es um einen Placeboeinsatz geht. Etwas anderes gilt nur bei Therapiebegrenzung oder Therapieabbruch infolge Aussichtslosigkeit bei infauster Prognose oder wenn selbst die Grundaufklärung zu schwerwiegenden Schäden auf Patienten-seite führen würde.

d. Weitere Wirksamkeitsvoraussetzungen der Einwilligung bzw. des Aufklärungsverzichts. Neben der Aufklärung kennen Einwilligung bzw. Aufklärungsverzicht weitere Wirksamkeitsvoraussetzungen. So muss der Patient einwilligungsfähig sein (zu den Kriterien vgl. das Kapitel „Nicht-Einwilligungsfähige“). Weitgehend Konsens besteht darüber, dass sich dies allein danach bestimmt, ob der Patient die tatsächliche Einsichts- und Urteilsfähigkeit besitzt, die ihn dazu befähigt, „die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs und seiner Gestattung zu ermes-sen“ [Amelung, 1992] und damit seine Einwilligung auf der Grundlage der freien Entfaltung seiner Persönlichkeit zu treffen. Entscheidend ist die Sachlage im Einzelfall. Fehlt dem Patienten die erforderliche Einsichts- und Willensfähigkeit ist die Entscheidung von der in diesem Falle zuständigen Person – unter weitmöglicher Beachtung des Patientenwillens – zu treffen.

⁴¹ Strenge Anforderungen an den Aufklärungsverzicht stellt daher die Rechtsprechung, vgl. bereits BGHZ 29, 46, 54.

Die Einwilligung kann weiterhin in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt oder aufgehoben sein, wenn Spezialgesetze den ärztlichen Eingriff entweder untersagen oder an bestimmte Voraussetzungen knüpfen. So unterliegt das Rechtsgut Leben nicht der Disposition des Rechtsgutsträgers, soweit es von dritter Seite verletzt wird.⁴² Zudem sind die spezialgesetzlich geregelten Vorgaben zu beachten.

7.2.3.5 Vorsatz – Fahrlässigkeit

Ist es infolge der Placebogabe bzw. der unterlassenen Verumtherapie zu einer körperlichen Misshandlung, gesundheitlichen Schädigung oder gar zum Tod des Patienten gekommen, ist zu klären, ob dem Arzt insoweit Vorsatz oder Fahrlässigkeit zur Last gelegt wird. Normalerweise wird sich der Arzt bewusst für den Placeboeinsatz entscheiden. Geht er entsprechend der *lex artis* vor, wird das Unterlassen der möglichen Verumtherapie regelmäßig von dem Zweck geleitet, den Patienten zu heilen oder seine Beschwerden zu lindern. Irrt der Arzt dabei über den Umstand der Wirksamkeit des Placeboeinsatzes im Vergleich zur Standardtherapie, d. h. geht er irrig davon aus, dass der Placeboeinsatz in den Nebenfolgen oder dem Hauptzweck für den Patienten nützlicher bzw. weniger schädigend ist, fehlt ihm grundsätzlich der Vorsatz im Hinblick auf den schädigenden Körperverletzungs- oder Tötungserfolg. Unberührt bleibt eine Haftung wegen Fahrlässigkeit.

Weiß der Arzt um die schädlichen (Neben-)Wirkungen der unterlassenen Standardtherapie, kann sie dennoch gerechtfertigt sein,⁴³ wenn der Patient mit dem Vorgehen einverstanden war oder der Arzt sich irrtümlich vorstellt, dass die Voraussetzungen der wirksamen Einwilligung vorliegen.⁴⁴ Im letzten Fall ist zu klären, ob der Irrtum aufgrund einer Sorgfaltpflichtverletzung zu Stande kam, was zu einer Fahrlässigkeitsstrafe führt.

Hat der Arzt die notwendige Patientenaufklärung unterlassen, obgleich er um deren Erfordernis wusste, handelt er vorsätzlich. Je nach Lage des Einzelfalles kann er sich ggf. in einem vermeidbaren Verbotsirrtum befinden, so dass die Bestrafung wegen vorsätzlicher Körperverletzung bzw. Tötung gemildert werden kann, § 17 StGB.

7.2.3.6 Entsprechensklausel

Geht es um die strafrechtliche Würdigung eines Unterlassens,⁴⁵ muss das Unterlassen der Verwirklichung durch ein positives Tun entsprechen, § 13 StGB. Im Einzelfall kann dieser Gesichtspunkt bei der unterlassenen Verumtherapie von Bedeutung sein, wenn dadurch ein chronischer Krankheitszustand zwar nicht verschlechtert, aber auch nicht verbessert wird. Zwar ist der Unrechtsgehalt bei Gabe eines pharmazeutisch unwirksamen Placebos oder einer Placebooperation gegebenenfalls geringer als bei Gabe z. B. eines schädlichen Verums oder der Durchführung einer belastenden Operation. Ob dies aber zutrifft, muss anhand des Einzelfalles entschieden werden. Denn es sind durchaus Fallkonstellationen denkbar, in denen das Unterlassen und der Ersatz durch das Placebo unter Unrechts Gesichtspunkten mindestens gleich schwer wiegt wie bei Schädigung durch positives Tun. Es ist z. B. an die Fälle zu erinnern, in welchen Patienten aufgrund der Placebogabe über lange Zeit davon abgehalten werden, ihre chronischen Leidenzustände durch eine effektive Verumtherapie oder Standardoperation zu beenden.

⁴² Vgl. § 216 StGB.

⁴³ Ausgenommen der Todeseintritt, arg. § 216 StGB.

⁴⁴ Vgl. § 16 StGB analog, Erlaubnistatbestandsirrtum.

⁴⁵ Dies gilt nicht bei § 323c StGB, der unterlassenen Hilfeleistung, da es dort gerade nicht auf eine schädigenden Erfolg ankommt.

7.2.4 Konsequenzen

7.2.4.1 Konsequenzen der unterlassenen wirksamen Verumtherapie – Verletzung der lex artis

Führt der Austausch des grundsätzlich wirksamen Verums gegen das Placebo nicht zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, sondern bleibt entweder das chronische Leiden bestehen, wird eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten bewirkt oder führt dieses Tun gar zum Tod des Patienten, so stellt sich die Frage nach einer Strafbarkeit des Arztes wegen vorsätzlicher oder fahrlässiger Körperverletzung bzw. Tötung. Ist die Tat darauf zurückzuführen, dass der Täter die Folgen seines Verhaltens bei Austausch von wirksamem Verum oder der Standardoperation gegen Placebo sorgfaltswidrig nicht bedacht oder darauf nicht Rücksicht genommen hat, so kommt eine Fahrlässigkeitshaftung in Betracht. Hat der Arzt die Regeln der Kunst vorsätzlich außer Acht gelassen, sind die entsprechenden Vorsatzdelikte zu prüfen.

In allen Fällen ist erforderlich, dass gerade die Fehlerhaftigkeit des Verhaltens zur Schädigung führte. Insoweit ist wesentlich, dass der entsprechende Kausalverlauf als Folge der Sorgfaltswidrigkeit vorhergesehen wurde (beim Vorsatzdelikt) bzw. vorhersehbar war (beim Fahrlässigkeitsdelikt). Außerdem muss gesagt werden können, dass der negative Erfolg mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht eingetreten wäre, wenn sich der Täter pflichtgemäß verhalten hätte. Lässt sich bei einer unter Verletzung der lex artis unterlassenen Verumgabe bzw. Standardoperation nicht ausschließen, dass auch bei deren Einsatz die Schädigung eingetreten wäre, entfällt eine strafrechtliche Verurteilung wegen der genannten Delikte unter dem Aspekt des sogenannten rechtmäßigen Alternativverhaltens.

Die Einwilligung des Patienten vermag den Arzt im Regelfall nicht zu entlasten, wenn er nicht entsprechend der lex artis vorgeht. Etwas anderes kann dann gelten, wenn der über das Abweichen von der lex artis informierte Patient mit dem Vorgehen des Arztes einverstanden ist. Soweit diese Entscheidung sich noch im Rahmen der Gesetze hält und die Placebobehandlung nicht gegen die guten Sitten verstößt, liegt kein strafbares Unrecht vor.

7.2.4.2 Konsequenzen der unterlassenen wirksamen Verumtherapie bei fehlender bzw. fehlerhafter Einwilligung bzw. Aufklärung

Die fehlerhafte Einwilligung bzw. Aufklärung über den Placeboeinsatz führt zu einer vorsätzlichen (ggf. schweren) oder fahrlässigen Körperverletzung bzw. Tötung, wenn zwischen der unterlassenen bzw. fehlerhaft vorgenommenen Aufklärung bzw. aus sonstigen Gründen fehlerhaften Einwilligung und dem Eingriff in Körper bzw. Gesundheit ein Zurechnungszusammenhang besteht. Dies gilt grundsätzlich ohne Rücksicht auf den positiven oder negativen Ausgang der unterlassenen Verumtherapie. Wurde über ein wesentliches Risiko der unterlassenen Verumtherapie oder Standardoperation nicht aufgeklärt, kann es dennoch möglich sein, dass der Patient bei ordnungsgemäßer Aufklärung dem Placeboeinsatz zugestimmt hätte. Insoweit gilt der Einwand des rechtmäßigen Alternativverhaltens.⁴⁶ Maßgebend ist, ob der Patient bei zutreffender Aufklärung vor einem echten Entscheidungskonflikt gestanden hätte. Hierzu ist die Berücksichtigung der persönlichen Motive des Patienten im Regelfall erforderlich.

⁴⁶ BGH 15. 3. 2005 – VI ZR 289/03, VersR 2005, 834, 835 f. m.w.N. Handelt es sich um einen Heilversuch mit einem noch nicht zugelassenen Medikament, sind für das Vorliegen einer hypothetischen Einwilligung besonders strenge Maßstäbe anzulegen. Dies ergibt sich u. a. daraus, dass die §§ 40 ff. AMG bei einer klinischen Prüfung eines neuen, noch nicht zugelassenen Medikaments grundsätzlich eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vorsehen, vgl. BGH, Urteil v. 27. 3. 2007 – VI ZR 55/05, VersR 2007, 1104 m.w.N.

7.2.5 Der Placeboeinsatz als solcher

Kommen Placebotherapien zum Einsatz, so liegt in der Regel nicht nur ein Unterlassen der Verumtherapie bzw. der realen Operation vor. Vielmehr kann durch die Placeboanwendung als solche eine Körperverletzung, im Ausnahmefall eine fahrlässige Tötung verwirklicht sein. Im Vordergrund steht ein körperliches Misshandeln oder eine Gesundheitsschädigung (§ 223 Abs. 1 StGB). Beide Begriffe wurden vom juristischen Schrifttum und der Rechtsprechung intensiv diskutiert. Dabei hat man sich beinahe einhellig darauf geeinigt, dass körperliches Misshandeln eine üble, unangemessene Behandlung ist, die das körperliche Wohlbefinden oder die körperliche Unversehrtheit nicht nur unerheblich beeinträchtigt [Lackner/Kühl, 2007, 223 Rn. 4; Paeffgen, 2005, § 223 Rn. 8; Ulsenheimer, 2010, § 139 Rn. 14; RGSt 19, 136, 138; 25, 375, 378; BGHSt 14, 269, 271; 25, 278; BGH NSTz 1997, 123 f.; BGH StV 1998, 76]. Daneben werden auch substanzverletzende Einwirkungen erfasst, die weder das körperliche Wohlbefinden schmälern noch eine Gesundheitsschädigung sind [Paeffgen, 2010, § 223 Rn. 14; Wessels/Hettinger, 2010, Rn. 255]. Als Gesundheitsschädigung gilt das Hervorrufen oder Steigern eines vom Normalzustand der körperlichen oder seelischen Funktionen nachteilig abweichenden pathologischen Zustandes,⁴⁷ unabhängig von dessen Dauer.⁴⁸ Subsumiert man den Placeboeinsatz hierunter, müssen die unterschiedlichen Formen der Placeboanwendung unterschieden werden (Näheres unter „Formen von Placebos“). Dies sind in der Regel die orale Gabe des Placebos, die Injektion, das Einreiben auf die Haut und die Placebooperation [Loose, 2003, 101].

Die orale Gabe des Placebos an sich ist in der Regel weder eine körperliche Misshandlung noch eine Gesundheitsschädigung, da aufgrund seiner Wirkungslosigkeit nicht in die biologische Unversehrtheit eingegriffen wird. Geschieht sie unter Missachtung der Aufklärungspflicht,⁴⁹ wird der Patient zwar über den Handlungssinn getäuscht, wenn er das Medikament selbst einnimmt oder zumindest schluckt. Diese Behandlung kann je nach den Umständen des Einzelfalles⁵⁰ übel und unangemessen sein, der Patient wird ggf. als Werkzeug gegen sich selbst eingesetzt. Die deutschen Körperverletzungstatbestände schützen nach herrschender Meinung aber nicht die geistig-seelische Unversehrtheit,⁵¹ sondern nur den Körper und die biologische Gesundheit. Daher ist die nicht umfassende Aufklärung über die Art der ärztlichen Intervention im Rahmen der Körperverletzungsdelikte nur relevant, wenn das Placebo mehr als eine nicht völlig bagatelhafte negative biologische Wirkung entfaltet. In diesem Falle kann ein körperliches Misshandeln bejaht werden. So z. B., wenn Bitterstoffe, Koffein, Alkohol oder Farbstoffe in einer körperlich fühlbaren Dosis beigemischt werden, um eine „Wirksamkeit“ des Placebos oder allfällige „Nebenwirkungen“ vorzuspiegeln. Anderenfalls ist die orale Gabe des wirkungslosen Placebos als solche keine körperliche Misshandlung.

Die Placebogabe mittels Injektion ist zunächst nach den allgemeinen Grundsätzen ärztlicher Eingriffe zu beurteilen. Wurde der Patient nicht über den Placeboinhalt der Injektion aufgeklärt und liegt weder der Ausnahmefall des therapeutischen Privilegs noch des Aufklä-

⁴⁷ BGH NJW 1960, 2253; BGH MDR 1972, 386; BGHSt 36, 1 ff. und 262; BGH NJW 1983, 462; NSTz 1986, 266; OLG Düsseldorf NJW 1989, 269.

⁴⁸ BGH NJW 1998, 833, 835 m.w.N.

⁴⁹ Näher dazu im Abschnitt „unterlassene Verumtherapie, Selbstbestimmungsaufklärung“ (7.2.4).

⁵⁰ Maßgebend ist, ob aufgrund der engen Ausnahmefälle des therapeutischen Privilegs oder des Aufklärungsverzichts eine Aufklärung nicht erfolgen musste oder ob eine Aufklärung nach den allg. Grundsätzen erforderlich war.

⁵¹ Anders z. B. das Schweizer StGB, Art. 123, vgl. Tag, 2007, 669 f.

rungsverzichtetes vor, so bewirkt dieses Unterlassen zwar die Unwirksamkeit der Einwilligung. Solange aber die folgenlos verlaufende, lege artis durchgeführte Injektion weder die Bagatellgrenze überschritten hat noch überschreiten sollte,⁵² ist der Tatbestand der Körperverletzung nicht erfüllt.

Etwas anderes gilt, wenn die Injektion nicht fachgerecht durchgeführt wird und der Patient z. B. ein größeres Hämatom erleidet oder sich die Einstichstelle wegen unzureichender Desinfektion entzündet. In diesen Fällen ist eine vorsätzliche oder fahrlässige Körperverletzung naheliegend, je nachdem, ob der Arzt die schädlichen Folgen mit *dolus eventualis* oder nur sorgfaltswidrig herbeigeführt hat. Wurde der Patient nicht zureichend über mögliche Nebenwirkungen und möglichen Schädigungen durch die Injektion aufgeklärt und ist es in der Folge zur schädlichen Nebenwirkung gekommen, ist der Arzt ebenfalls wegen (fahrlässiger) Körperverletzung strafbar.

Vergleichbares gilt zur Einreibung, d. h. das Auftragen z. B. einer Placebosalbe auf die Haut. Tastet der Arzt in diesem Fall nur unerheblich das körperliche Wohlbefinden an, so verletzt diese geringfügige Eigenmächtigkeit nicht die strafrechtlich geschützte körperbezogene Autonomie. Etwas anderes kann gelten, wenn die Salbe z. B. mit Pfeffer oder einem anderen Mittel angereichert ist und die Einreibung zu nicht unerheblichen Hautreaktionen führt.

Wird eine Placebooperation, z. B. ein Hautschnitt, durchgeführt, gelten die allgemeinen Grundsätze des Arztstrafrechtes. Derartige Scheinoperationen sind im Regelfall nicht unerhebliche Eingriffe in die körperliche Unversehrtheit und die Gesundheit des Patienten. Sie sind nur dann straffrei, wenn sie lege artis und mit wirksamer Einwilligung der Patienten erfolgen. Mit der Schwere, den möglichen Folgen und Zwischenfällen des Eingriffs steigen zugleich die Anforderungen an die Aufklärung. Dies gilt selbst dann, wenn die Aufklärung im Widerstreit zur erstrebten Placebowirkung steht. Etwas anderes gilt bei den Sonderfällen des therapeutischen Privilegs bzw. des Aufklärungsverzichtes. Placebooperationen werden daher nur in sehr eng begrenzten Ausnahmefällen, insbesondere bei kleinen risikoarmen Eingriffen und hohem Heilerfolg, strafrechtlich zulässig sein.

7.2.6 Nebenwirkungen aufgrund der Placebogabe

Soweit davon ausgegangen wird, dass die Einnahme von Placebos Nebenwirkungen erzeugen kann [Kienle, 1974, 1995], sind diese nach den allgemeinen Grundsätzen strafrechtlich zu würdigen.⁵³ Die bei aktiven Placebos enthaltenen pharmakologischen Agentien, die die typischen Nebenwirkungen eines Medikaments simulieren, provozieren z. B. häufig auftretende Symptome wie Mundtrockenheit, Übelkeit oder Müdigkeit. Aber auch die um die konfundierten Effekte bereinigten negativen Placeboeffekte [Gauler/Weihrauch, 1997], wie Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Hautveränderungen etc. sind in die rechtliche Betrachtung einzustellen. Bei den allgemeinen Placeboreaktionen ist zu klären, was deren Ursache ist [Loose, 2003, 117 ff.; restriktiv: Jordan, 1988, 29]. Wird z. B. festgestellt, dass der allgemeine Heilungsverlauf Ursache der Reaktion ist, so fehlt es an der Kausalität des Placeboeinsatzes.

⁵² In diesem Fall wäre die versuchte Körperverletzung zu prüfen.

⁵³ Vgl. 7.2.1 ff.

7.3 Placeboanwendung in der medizinischen Forschung, insbesondere der Arzneimittelforschung

7.3.1 Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung gemäß §§ 40 ff. AMG, Einführung

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln am Menschen ist in §§ 40–42 AMG, die klinische Prüfung von Medizinprodukten in den überwiegend gleich lautenden §§ 20 ff. MPG [Deutsch et al., 2010] geregelt. Etliche der Vorschriften zu §§ 40 ff. AMG bzw. §§ 20 ff. MPG sind Schutzgesetze im Sinne von § 823 Abs. 2 BGB. Ihre Missachtung kann Schadensersatz und Schmerzensgeld auslösen [Deutsch/Lippert, 2007]. Das AMG⁵⁴ und auch das MPG⁵⁵ stellen die Verletzung einiger Vorgaben nach §§ 40, 41 AMG bzw. §§ 20, 21 MPG unter Strafe bzw. bewehren sie mit Bußgeld.⁵⁶ Da weder das Arzneimittelgesetz noch das Medizinproduktegesetz abschließende Regelungen enthalten, sind zusätzlich die allgemeinen Bestimmungen zu beachten, deren Verletzung z. B. zur strafrechtlichen Verantwortlichkeit führen kann [Münchener Kommentar-Freund, 2007]. Insoweit gelten die vorstehenden Ausführungen zur Strafbarkeit wegen Körperverletzung oder Tötung entsprechend. Soweit jedoch formalisierende Absicherungen getroffen werden, so z. B. beim Schutz von nicht bzw. nicht eingeschränkt einwilligungsfähigen Personen, sind diese als *lex specialis* im Kontext der Arznei- bzw. Medizinprodukteprüfung zu beachten.

Die klinische Prüfung von Medikamenten bzw. Medizinprodukten am Menschen dient der Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bzw. des Medizinproduktes. Sie ist grundsätzlich Zulassungsvoraussetzung.⁵⁷ Unter klinischer Prüfung wird die Anwendung zu dem Zweck verstanden, über den Einzelfall hinaus nach einer wissenschaftlichen Methode, Erkenntnisse über den therapeutischen Wert des Arzneimittels oder Medizinprodukts zu gewinnen [vgl. Hill/Schmitt, § 20 Nr. 1]. Die Vorschriften zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung sind daher bereits immer dann anzuwenden, wenn (auch) eine klinische Prüfung vorgenommen wird. Wird bei Studien der Phase IV, die der Produktüberwachung dienen, zugleich eine Heilbehandlung vorgenommen, schließt Letzteres die Anwendung der spezialgesetzlichen Bestimmungen nicht aus. Dies ergibt sich namentlich aus § 4 Nr. 23 AMG [näheres: Münchener Kommentar-Freund, 2007, §§ 40–42a, Rn. 11]. Keine klinischen Prüfungen sind jedoch Individualtherapien, die nicht zugleich Forschungszwecke verfolgen sowie nicht-interventionelle Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden.

Bei der klinischen Prüfung werden grundsätzlich zwei Grundtypen unterschieden: der rein wissenschaftliche Versuch bzw. das sog. Experiment und der therapeutische bzw. Heilversuch [Bender, 2005; diff. Rebmann, 2008 § 40–42a Vorbem.]. Beim wissenschaftlichen Experiment sind nach § 40 Abs. 1 Nr. 2 AMG, § 20 Abs. 1 Nr. 1 MPG die vorhersehbaren Risiken, Nachteile und Nutzen für den Probanden gegen den erhofften medizinischen Fortschritt abzuwägen, beim therapeutischen Versuch ist der Nutzen für die Person, bei der dieser durchgeführt werden soll, in noch stärkerem Masse zu gewichten. Soll das an Patienten zu prüfende

⁵⁴ Vgl. § 96 Nr. 10 und Nr. 11 AMG.

⁵⁵ Vgl. § 41 Nr. 4 MPG.

⁵⁶ Vgl. § 97 AMG, § 42 MPG.

⁵⁷ Näher Deutsch et al., 2010, § 20 Rn. 1 ff.

Arzneimittel oder Medizinprodukt der Bekämpfung⁵⁸ der Krankheit dienen, an der dieser Patient leidet, untersteht die klinische Prüfung zusätzlich §§ 41 AMG, 21 MPG.⁵⁹ Leidet er an einer anderen Krankheit, so gilt die Grundnorm, §§ 40 AMG, § 20 MPG [Helle/Frölich/Haindl, 2002]. Das Verhältnis der §§ 40, 41 AMG, §§ 20, 21 MPG zueinander ist das einer unvollständigen Spezialität. Einzelne Teile von § 40 AMG, § 20 MPG gelten auch für § 41 AMG, § 21 MPG, andere sind ganz abgeschafft oder werden modifiziert.

7.3.2 Die Zulässigkeit der Placebogabe im Rahmen der Kontrollgruppe

7.3.2.1 Allgemeine Bestimmungen

Dem Placebo fehlen kraft Definition die pharmazeutische Wirksamkeit bzw. die Merkmale des Medizinproduktes. Demzufolge wird es in klinisch kontrollierten Arzneimittelstudien oder auch bei Medizinproduktstudien zulässigerweise⁶⁰ als Vergleichspräparat eingesetzt [Biermann, 1985]. Durch den Vergleich der verschiedenen Therapiearme sollen Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Medikamente bzw. Medizinprodukte gemacht werden. Im Regelfall erhält die eine Gruppe das neue Arzneimittel bzw. Medizinprodukt, während die andere Gruppe ein Vergleichspräparat bzw. -produkt erhält. Dieses ist entweder ein bereits zugelassenes Arzneimittel bzw. Medizinprodukt, ein Placebo oder eine Kombination von beidem, sog. add on (Placebo) [Deutsch/Spickhoff, 2008, Rn. 923, 952; Deutsch/Lippert, 2007, § 31 Rn. 2; Schwarz, 2005, 311 ff.]. Nach zutreffender Ansicht ist bei vergleichenden Therapiestudien die Placebogabe an die Kontrollgruppe nur zulässig, wenn eine Standardtherapie nicht existiert oder bei bloßen Befindlichkeitsstörungen, sonst ist die Standardtherapie für die Kontrollgruppe unerlässlich [Helle/Frölich/Haindl, 2002].

Die Zuteilung zur Gruppe erfolgt randomisiert, d. h. nach einem strikten Zufallsprinzip [Deutsch et al., 2008, Rn. 924]. Werden die Probanden nicht darüber informiert, zu welcher Gruppe sie zählen, ist der Versuch „blind“ [Ulsenheimer, 2010, § 148], sind Pflegepersonal und Ärzte ebenfalls nicht informiert, dann handelt es sich um eine Doppelblindstudie [Sander, § 40 AMG Rn. 6c]. Eine dreifach blinde Studie liegt vor, wenn weder Prüfarzt, Proband noch die Forschungsleitung wissen, zu welcher Gruppe der Proband zählt [Deutsch/Spickhoff, 2008, Rn. 923]. Von einer cross-over-Studie wird gesprochen, wenn die Probanden zunächst der einen, später der anderen Gruppe angehören [Deutsch, 1980, 289 f.]. Die Definition der Multizentrischen Studie findet sich in § 3 Abs. 1 GCP-V.

7.3.2.2 Rechtliche Grenzen

Soweit eine Prüfung nach § 40 AMG, § 20 MPG durchgeführt wird und der Proband einen Placeboersatz erhält, gelten zunächst die Ausführungen zur Placeboanwendung als solches und deren Nebenwirkungen⁶¹ entsprechend. Bezüglich des Heilversuches nach § 41 AMG, § 21

⁵⁸ Über den Wortlaut von § 21 MPG hinaus wird die Sonderregelung nicht nur auf die klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Medizinprodukt angewandt werden soll, sondern auch auf andere Arten der medizinischen Behandlung anwendbar sein, z. B. Diagnose und Impfung, vgl. Deutsch et al., 2010, § 21 Rn. 2, soweit es um die Prüfung von Diagnosegeräten und Gegenständen zur Impfung von Personen geht.

⁵⁹ Etwas abweichend, Deutsch, 2007, § 41 Rn. 1, wonach § 40 AMG die Erprobung am gesunden Probanden erfasst; differenzierend: Loose, 2003, 66 ff.

⁶⁰ Die Ansicht von Fincke, 1977, 102, 105, der den Placeboeinsatz in der Forschung für unzulässig hielt, gilt heute als widerlegt, zusammenfassend Rosenau, 2002, 94, 98.

⁶¹ Vgl. 7.2 ff.

MPG sind zudem die Ausführungen über die unterlassene Verumtherapie bzw. die unterlassene Anwendung des Medizinproduktes zu beachten.⁶²

Darüber hinaus gelten die gesetzlichen Bestimmungen der §§ 40, 41 AMG, §§ 20, 21 MPG gerade auch für Teilnehmende der Placebogruppe.⁶³ Zwar ist dies weder in §§ 40, 41 AMG noch in §§ 20, 21 MPG ausdrücklich geregelt und wird im Schrifttum auch kontrovers diskutiert. Dennoch vermögen die Einwände nicht zu überzeugen. Ein Bedenken ist, dass sich der Wortlaut der §§ 40, 41 AMG, 20, 21 MPG nur auf die klinische Prüfung des neuen Verums bzw. Medizinproduktes beziehe, nicht aber auf die Kontrollgruppe, die ein Standard- oder Placebopräparat erhält [Caasen, 1985, 114 ff.; Fincke, 1977, 116 ff.; Hasskarl, 1978, 1150; Schmidt-Elsaesser, 1987, 123 Fn. 62; Tiedemann/Tiedemann, 1992, 139, 143; den Einwand auf die Placebogabe beschränkend: Meurer, 1985, 217 ff., 222; Ulsenheimer, 2010, § 148 Rn. 30].

Es ist in der Tat festzustellen, dass der Gesetzgeber in § 40, 41 AMG und §§ 20, 21 MPG nicht explizit auf die heute üblichen Formen der Arzneimittelprüfung bzw. Medizinprodukteprüfung abgestellt hat. Klinisch kontrollierte Versuche, Doppelblindversuche, Placebos, Auswechslung der Gruppen etc. sind daher nicht explizit erwähnt. Dennoch sind die klinischen Studien ohne diese Bestandteile nicht praktikabel. Die Bildung der Kontrollgruppen ist ein integrierter und oftmals unabdingbarer Bestandteil der klinischen Prüfung [Biermann, 1985] und ist somit in die Legaldefinition von § 4 Nr. 23 AMG „[...] jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen ...“ eingebunden. Darüber hinaus präzisiert die Good Clinical Practice Verordnung in § 4 etliche Begriffe der klinischen Prüfung und nimmt hierbei jeweils Bezug zu den Kontrollgruppen.⁶⁴ Die GCP-VO beruht auf Art. 80 GG und enthält die wesentlichen verfahrensrechtlichen Vorschriften für die Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels beim Menschen [Mehlitz, 2007]. Nimmt man die Definitionen von Art. 2 Richtlinie 2001/20/EU [Directive, 2001] mit in den Blick, ergibt sich ebenfalls der Einbezug von Placebos⁶⁵ und Kontrollgruppen. Diese Regelungen ergeben bei einer Zusammenschau sowohl den Willen des europäischen wie des nationalen Gesetzgebers, die Probanden der Vergleichsgruppe in den Schutz der §§ 40 f. AMG miteinzubeziehen.

Sinn und Zweck der §§ 40, 41 AMG stützen diese Auslegung. Denn sowohl bei der Placebo- wie auch bei der Standardbehandlung realisiert sich für den Probanden ein spezifisches Risiko der klinischen Prüfung. Damit ist der Versicherungsschutz auch auf die Probanden der Kontrollgruppe zu erstrecken. Darüber hinaus müssen bei randomisierten blinden, doppel-

⁶² Vgl. 7.2.4.

⁶³ Vgl. hierzu im Einzelnen die zahlreichen Kommentierungen, z. B. Deutsch/Lippert, 2007, § 40 AMG; Sander, o.J., § 40 AMG m.w.N.

⁶⁴ Gemäß Abs. 2a ist „Betroffene Person [...] ein Prüfungsteilnehmer oder eine Prüfungsteilnehmerin, die entweder als Empfänger des Prüfpräparates oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt“. Abs. 3 definiert Prüfpräparate als „Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden [...]“. Nach Abs. 10 ist „Verblindung [...] das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparats in Übereinstimmung mit den Angaben des Prüfplans, „Entblindung ist die Offenlegung der Identität eines verblindeten Prüfpräparats“, vgl. § 4 Abs. 11.

⁶⁵ Vgl. Art. 2 d: „investigational medicinal product“: a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including products already with a marketing authorisation but used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form; Art. 2 i „subject“: an individual who participates in a clinical trial as either a recipient of the investigational medicinal product.

blinden oder dreifach blinden Prüfungen bereits aus prüfungstechnischen Gründen für alle Probanden die gleichen Bedingungen gelten – will man nicht das Forschungsdesign zerstören oder zumindest ernsthaft in Frage stellen [Stock, 1998]. § 21 MPG lehnt sich eng an § 41 AMG an, so dass die dort gewonnenen Erkenntnisse auch im MPG gelten.

7.3.2.3 Anwendbarkeit von § 40 AMG bzw. § 41 AMG

Weiterhin ist zu klären, ob für die Teilnehmer der Placebokontrollgruppe § 40 oder § 41 AMG zur Anwendung kommt. Sind die Probanden nicht „einschlägig“ krank, d. h. leiden sie nicht an einer Krankheit, deren Bekämpfung durch neue Arzneimittel erprobt werden soll, so gilt für sie § 40 AMG. Bei Studien mit „einschlägig“ kranken Probanden gibt es mehrere Themenkreise, die zu diskutieren sind. Zentral ist dabei, ob § 40 oder § 41 AMG hier Anwendung findet. Die Argumentation für § 41 AMG stellt auf den Nutzen für die der Vergleichsgruppe zugeordneten Probanden ab.⁶⁶ So wird darauf hingewiesen, dass auch für die Placebogruppe ein mittelbarer Nutzen entstehe, wenn durch die Arzneimittelstudie erfolgreiche Forschungsergebnisse erzielt werden können. Dies sei aufgrund der im Rahmen der Studien ermöglichten Verbesserungen ggf. noch höher zu bewerten, als die Möglichkeit, an der Studiengruppe zur Verumtastung bzw. Medizinproduktetestung teilzunehmen [Freund, 2001]. Dies gelte insbesondere, da sie mit zu den Ersten gehören, die in den Genuss der getesteten neuen Medikamente kommen [Eck, 2005], wozu bereits die Deklaration von Helsinki, die Bestandteil des ärztlichen Standesrechtes ist, verpflichtet: „Am Ende des Versuchs sollen alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung als am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten.“⁶⁷ Zudem kann auch bei der Placebogabe ein Placeboeffekt im Sinne der therapeutischen Wirkung eintreten, der es rechtfertigt, die Kontrollgruppe § 41 AMG zuzuweisen [Helmchen/Lauter, 1995; Peter, 2000, 117]. Schließlich kommt den Teilnehmern der Kontrollgruppe in der Regel eine intensivere Betreuung zu, als dies bei der Standardversorgung der Fall sei [Walter-Sack/Haefeli, 2000]. Daher erscheint es angemessen, § 41 AMG auch auf die einschlägig kranken Probanden anzuwenden, die in der Kontrollgruppe entweder ein Placebo oder eine Standardtherapie mit einem Placebo erhalten [Stock, 1998].

7.3.2.4 Aufklärung, Einwilligung

a. Das Einwilligungs- und Aufklärungserfordernis hat seinen Ursprung in der verfassungsrechtlich verankerten Selbstbestimmung (Art. 1 Abs. 1 i.V. Art. 2 Abs. 1 GG) und ist bereits aufgrund der allgemeinen Rechtsgrundsätze zu beachten. Es ist allgemein anerkannt und kommt sowohl im AMG wie im MPG klar zum Ausdruck, dass die bloße Einwilligung nicht ausreichend ist, sondern eine vorherige Aufklärung des Probanden, insbesondere über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken des Eingriffs erforderlich ist [Biermann, 1985, 290 ff., 331 ff.]. Der Umfang der Aufklärung steht in der Regel in einem umgekehrten Verhältnis zum Nutzen des Eingriffs: Je geringer der Nutzen für den Probanden ist, desto umfassender muss aufgeklärt werden. Je größer die Risiken sind, je mehr Handlungsalternativen zur Verfügung stehen, desto ausführlicher muss die Aufklärung sein. Besonders ausführlich hat die Aufklä-

⁶⁶ Münchener Kommentar-Freund, 2007, §§ 30–42a Rn. 19 schätzt diesen eher gering ein.

⁶⁷ ETHISCHE GRUNDSÄTZE DES WELTÄRZTEBUNDES – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki; Oktober 2000 mit Klarstellungen 2002) sowie § 15 Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte, in Kraft seit 24.11.2006, in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen der Landesärztekammern.

nung bei rein wissenschaftlichen Versuchen zu sein. Regelmäßig geht sie über die Information bei einer Behandlung hinaus.⁶⁸ Ergeben sich im Laufe des Versuchs neue Erkenntnisse über Risiken und Belastungen des Forschungseingriffs, muss dies unverzüglich dem Probanden mitgeteilt werden.⁶⁹ Nach dem Versuch kann eine Information notwendig werden, um Schutz vor gesundheitlichen (Folge-)Schäden oder deren Beseitigung zu geben. Bei einer (Doppel- oder Dreifach-)Blind-Studie ist der Proband über diese Versuchsform aufzuklären, was die spezifischen Chancen und Risiken im Vergleich zur Standardtherapie umfasst.

Diese Grundsätze gelten auch bei placebokontrollierten Studien. Die Probanden sind darüber zu unterrichten, dass sie möglicherweise nur ein Placebo erhalten, und welche Risiken damit verbunden sind. Die Besonderheiten eines derartigen Versuchs führen dazu, dass die Probanden zwar über das Prinzip der Zufallszuweisung,⁷⁰ nicht aber darüber aufgeklärt werden müssen, welcher der verschiedenen Gruppen sie angehören [Taupitz, 2003]. Die Aufklärung über die Randomisierung kann nicht deshalb entfallen, weil die Placebo- und die Verumgabe gleichwertige Verfahren wären [Tiedemann/Tiedemann, 1992]. Denn dies ist bei der Placebogabe gerade auszuschließen [Rosenau, 2002].

b. Volljähriger Proband. Beim gesunden bzw. nicht einschlägig kranken Probanden sind die Voraussetzungen des § 40 AMG, § 20 MPG so einzuhalten, als würde er das Verum erhalten bzw. das Medizinprodukt angewendet. Der Proband muss demgemäß volljährig und in der Lage sein, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, § 40 Abs. 2 und 2a AMG, § 20 Abs. 1 Nr. 2 MPG, mithin voll aufgeklärt worden sein. Die Einwilligung muss im Interesse der Rechtssicherheit grundsätzlich schriftlich erfolgen, §§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 AMG, 20 Abs. 2 Nr. 2 MPG.

Beim einschlägig kranken Probanden sind zudem die Voraussetzungen von § 41 AMG, § 21 MPG zu beachten. Als Grundsatz gilt, dass die klinische Prüfung am Kranken nur durchgeführt werden darf, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels bzw. Medizinproduktes nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wieder herzustellen oder seine Leiden zu erleichtern, § 41 Abs. 1 Nr. 1 AMG, § 21 Nr. 1 MPG. Alternativ ist die Prüfung des Arzneimittels zulässig, wenn sie für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie der Proband, mit einem direkten Nutzen verbunden ist, § 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG, sog. „Gruppennutzen“. Kontrollierte Studien, die eine randomisierte Zuteilung der Patienten auf verschiedene Therapiearme vorsehen, sind zulässig. Die Mitglieder der Kontrollgruppe erhalten regelmäßig die Standardbehandlung.⁷¹ Bei minderen Leiden kann das neue Mittel auch gegen ein Placebo getestet werden [Hippius, 1986]. Bei schwereren Krankheitsbildern wird zusätzlich zur Standardbehandlung der Testgruppe das neue Präparat, der Kontrollgruppe außer der Standardbehandlung ein Placebo gegeben [Deutsch/Lippert, 2007, § 41 Rn. 2].

c. Minderjähriger Proband. § 40 Abs. 4 AMG, § 20 Abs. 4 MPG regeln die Prüfung am Minderjährigen – und zwar sowohl für die Prüfung allgemein als auch für die Prüfung am „nicht einschlägig“ Kranken. Die Zulässigkeit dieser klinischen Prüfung ist nur subsidiär gegeben [Kloe-

⁶⁸ BGHZ 20, 61 (Thorotrast); Deutsch, 2007, § 40 AMG Rn. 9.

⁶⁹ Zur Pflicht der besonders sorgfältigen Abwägung der Risiken vgl. BGH 13. 6. 2006 – VI ZR 323/04, VersR 2006, 1073; BGH, Urteil v. 27. 3. 2007 – VI ZR 55/05, VersR 2007, 1104.

⁷⁰ Münchener Kommentar-Freund, 2007, §§ 40–42a Rn. 23.

⁷¹ Deklaration von Helsinki, C 29.

sel/Cyran, § 40 Anm. 25]. Das zu testende Medikament, das Medizinprodukt bzw. der im Rahmen der Testreihe notwendige Placeboeinsatz müssen zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein. Darüber hinaus muss die Anwendung angezeigt sein, um beim einzelnen Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.⁷² Andererseits darf die klinische Prüfung an Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter erteilt. Ist ein mutmaßlicher Wille des Minderjährigen feststellbar, so muss die Einwilligung diesem entsprechen. Der Minderjährige ist vor Beginn der klinischen Prüfung von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und die Nutzen aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist. Entsprechend der Ausführungen zu Erwachsenen ist bei Teilnahme an einer placebokontrollierten Studie darauf hinzuweisen, dass die Versuchsperson ggf. nur ein Placebo bekommt, nicht aber, welcher Gruppe sie angehört.

Erklärt der Minderjährige, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich. Eine Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch ist neben dem gesetzlichen Vertreter auch dem Minderjährigen zu eröffnen [Kloesel/Cyran, § 40 Anm. 25b; Deutsch/Lippert, 2007, § 40 Rn. 9].

Die klinische Prüfung an einem Minderjährigen, der an einer „einschlägigen“ Krankheit leidet, ist in § 41 Abs. 2 AMG geregelt. Das MPG unterscheidet insoweit nicht – anders als das AMG – explizit zwischen Minderjährigen und volljährigen Personen, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten. Vielmehr bezieht sich § 21 Nr. 2 MPG auf Personen, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt sind. Dies bedeutet aber nicht, dass § 21 MPG „einschlägig kranke“ Minderjährige von der Teilnahme an einer klinischen Prüfung ausschließt [Rehmann/Wagner, 2010, § 21 Rn. 3; Deutsch et al., 2010, § 21 Rn. 3]. Denn Minderjährige sind nicht geschäftsfähig bzw. nur beschränkt geschäftsfähig, was sich namentlich aus den allgemeinen Regelungen, insbesondere des Bürgerlichen Gesetzbuches, ergibt. Dennoch ist zu beachten, dass die Vorschriften der §§ 107 ff. BGB sich auf die Geschäftsfähigkeit bei Rechtsgeschäften beziehen. Die Einwilligung des urteilsfähigen Minderjährigen in eine ärztliche Maßnahme – auch im Rahmen der klinischen Prüfung – ist jedoch gerade kein Rechtsgeschäft im Sinne des Bürgerlichen Gesetzbuches. Dies zeigt sich u. a. daran, dass die hier angesprochene Einwilligung jederzeit widerrufen werden kann (zur Einwilligung im Deliktsrecht vgl. Wagner, § 823 BGB Rn. 731), was bei einem herkömmlichen Rechtsgeschäft gerade nicht der Fall ist. Konsequenterweise nahm der Gesetzgeber bei Erlass der Vorgängernorm zu § 21 MPG daher nicht auf die allgemeinen Regelungen der Geschäftsfähigkeit, sondern auf das damalige Familienrecht Bezug (BR Drs. 928/93, S. 91). Die Gesetzesbegründung zu § 41 AMG trennt in Bezug auf die Minderjährigkeit (BT-Drs. 15/2109, S. 31) zwischen jenen, die in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen und denjenigen, die das noch nicht können. Hierbei sieht er die Vollendung des 16. Lebensjahres als Indiz für das Vorliegen der für die wirksame Einwilligung erforderlichen Einsichtsfähigkeit an.

⁷² Zur Kontroverse der Einschränkung bei rein gruppenbezogener Nutzung der Forschung an gesunden Säuglingen, Münchener Kommentar-Freund, 2007, §§ 40–42a, Rn. 34 ff. m.w.N.

Zusätzlich zu den Voraussetzungen gemäß § 41 Abs. 2 Nr. 1 i.V. § 40 Abs. 1 – 4 AMG muss die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels angezeigt sein, das Leben zu retten, die Gesundheit wieder herzustellen oder das Leiden zu erleichtern. § 41 Abs. 1 Nr. 2 i.V. § 40 Abs. 1 – 4 AMG regelt zudem den Fall, dass die klinische Prüfung „für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden“ ist. Zusätzlich muss die Forschung für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen anderer Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein. Die Forschung muss sich auf den klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet. Und die Forschung darf für die betroffene Person nur mit minimalem Risiko und mit einer minimalen Belastung verbunden sein. Das minimale Risiko setzt voraus, dass allenfalls eine „sehr geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigung der Gesundheit“ in Betracht kommt. Die Prüfung weist eine minimale Belastung auf, wenn die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten oder sehr geringfügig sein werden. Dies zeigt, dass ein „Gruppennutzen“ an Kindern ausreicht [Saame, 2003].

Die Teilnahme an der klinischen Prüfung erfordert auch die Einwilligung des Vertretenen, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen.

Die klinische Prüfung an einer volljährigen Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten und die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, ist in § 41 Abs. 3 AMG i.V. § 40 Abs. 1 bis 3 AMG geregelt: „Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern; außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich die betroffene Person befindet, und die klinische Prüfung muss für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die begründete Erwartung besteht, dass der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben, nachdem er entsprechend § 40 Abs. 2 AMG aufgeklärt worden ist. § 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 2, 3 und 5 gilt entsprechend. Die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein. § 40 Abs. 4 Nr. 2 gilt entsprechend. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden“ (zu den Details der klinischen Arzneimittelprüfung mit Notfallpatienten vgl. 8.3 der Stellungnahme Placebo-Anwendung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen; v. Dewitz 2006; Spickhoff 2006).

Der Wortlaut von § 21 Nr. 2, 3 MPG bezieht sich auf Personen, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt sind. Dieser Personenkreis erfasst nicht nur, aber gerade auch den Kreis der volljährigen Personen, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten. Die klinische Prüfung bedarf hier der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters und des Vertrete-

nen, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen.

7.3.2.5 Einschränkung der Aufklärung

Der Gesetzgeber hat die bisher in § 21 Nr. 5 MPG verordnete Möglichkeit der Einschränkung von Aufklärung und Einwilligung mit Wirkung vom 21. 03. 2010 (BGBl. I, 2009, S. 2326) ersatzlos gestrichen. Nach der früheren Regelung konnten die Aufklärung und Einwilligung des Kranken bzw. seines gesetzlichen Vertreters entfallen, wenn in einem besonders schweren Fall durch die Aufklärung der Behandlungserfolg gefährdet werden konnte und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar war. Obgleich diese Einschränkung aus dem allgemeinen, in der Praxis verbreitet anzutreffenden Rechtsgedanken des sog. therapeutischen Privilegs abgeleitet wurde, musste sie bereits vor ihrer Streichung restriktiv interpretiert werden. Denn die ehemalige Parallelvorschrift zu § 21 Nr. 5 MPG, § 41 Nr. 7 a. F. AMG, war durch die 12. AMG-Novelle bereits aufgehoben worden, und es bestanden keine überzeugenden Sachgründe, dass das AMG und das MPG den fraglichen Sachverhalt unterschiedlich regelten. Demgegenüber findet sich die ehemals in § 41 Nr. 7 a. F. AMG verordnete Aufklärungseinschränkung bei zeitlicher Dringlichkeit nun in § 41 Abs. 1 S. 2 AMG, § 21 Nr. 3 S. 3 MPG. Danach bedarf es der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters so lange nicht, als eine Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme ist jedoch so bald als möglich einzuholen.

7.3.2.6 Strafbarkeit

Auch bei der Forschungssituation stellt sich die Frage nach der Strafbarkeit des Arztes. Hier gilt folgendes: Hat der Proband bzw. der Patient wirksam in die Möglichkeit der Teilnahme in der Kontrollgruppe mit Placeboeinsatz eingewilligt, so entfällt sowohl eine Strafbarkeit nach § 96 Nr. 10 AMG i.V. § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 bzw. § 41 Nr. 1 AMG als auch eine solche nach den §§ 223 ff., 229 StGB. Zentral ist, dass die Teilnehmenden über den Charakter der Kontrollstudie und Placeboeinsatz aufgeklärt worden sind oder zulässige Ausnahmen von der vollständigen Aufklärung vorgelegen haben.

7.4 Einsatz von Placebo in sonstigen Forschungsfeldern

Die (straf-)rechtliche Zulässigkeit des Einsatzes von Placebo in sonstigen, nicht spezialgesetzlichen Forschungsfeldern richtet sich nach den allgemeinen Bestimmungen, insbesondere des Strafrechts, aber auch des Zivilrechts. Sie sind im Lichte der Vorschriften der §§ 40, 41 AMG, §§ 20, 21 MPG, sowie der allgemeinen, auch internationalen und europäischen Bestimmungen über die Forschung am Menschen zu interpretieren und anzuwenden.

7.5 Zusammenfassung und Empfehlungen des Arbeitskreises für den Einsatz von Placebo in der therapeutischen Praxis und der klinischen Forschung

7.5.1 Therapeutische Praxis

Beachtung der lex artis:

- ▲ Nach der lex artis besteht grundsätzlich die Pflicht, eine wirksame Therapie anzuwenden und dadurch gesundheitlichen Schaden vom Patienten abzuwenden oder Schaden zu begrenzen.
- ▲ Das Unterlassen der Verumgabe führt nur dann zur vollendeten Körperverletzung oder Tötung, wenn sich eine hierdurch verursachte Schädigung nachweisen lässt. Dies ist unstrittig, wenn die contra legem artis und gegen den Willen des Patienten unterlassene Verumtherapie kausal zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder zum Eintritt des Todes gekommen ist. Dies gilt grundsätzlich auch beim Unterlassen gebotener Schmerzlinderung oder wenn sich der angegriffene Gesundheitszustand durch die Placebogabe im Unterschied zur hypothetischen Verumgabe nicht verbessert, sondern, wie z. B. bei chronischen Erkrankungen, konstant bleibt.
- ▲ Stehen mehrere, praktisch gleichwertige Methoden zur Verfügung, so z. B. der Einsatz von Verum oder Placebo, darf der Arzt das nach seinem Ermessen am besten geeignete Mittel bzw. Verfahren wählen. Eine Placebothherapie ist aber unzulässig, wenn sie unter Außerachtlassen grundlegender Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft erfolgt. Sie entspricht nicht dem einzuhaltenden Qualitätsstandard, wenn es Interventionen gibt, die für den Patienten erfolversprechender und in der Wissenschaft unbestritten sind.
- ▲ Stehen mehrere gleich geeignete Vorgehensweisen mit unterschiedlichem Risiko zur Verfügung, ist diejenige zu wählen, welche den Heilerfolg am besten gewährleistet und in den damit verbundenen Nebenwirkungen am wenigsten schädigend ist. Dies gilt auch für den Einsatz von Placebo. Die Anforderungen an die therapeutische Abwägung steigen mit der Gefährlichkeit der Erkrankung bzw. des vorzunehmenden Eingriffs.
- ▲ Ergibt sich im Laufe der Behandlung, dass die Placebogabe nicht ausreicht, muss sie, soweit die Möglichkeit besteht, durch ein Verum substituiert werden. Bezüglich des individuellen Heilversuches mit Placebogabe gilt, dass er per se nicht unzulässig ist, sondern dass er rechtlich nach den allgemeinen Grundsätzen zu beurteilen ist.

Beachtung der Aufklärungspflicht

- ▲ Im Rahmen der lex artis obliegt dem Arzt die therapeutische Pflicht, mit dem Patienten das aus ärztlicher Sicht Notwendige zu besprechen. Dies bedeutet, dass der Arzt bei Placeboeinsatz über Nutzen und Risiken informieren muss, wenn mehrere Behandlungsarten mit jeweils unterschiedlichen Belastungen bzw. Chancen zur Verfügung stehen.
- ▲ Es ist im Grundsatz unumstritten, dass der Patient über den Verlauf der Placebothherapie, ihre Erfolgsaussichten und Risiken sowie mögliche Behandlungsalternativen, soweit sie mit wesentlich anderen Belastungen und Chancen verbunden sind, aufzuklären ist. Das Ziel der ärztlichen Aufklärung, dem Patienten zu ermöglichen, das Für und Wider der Placebothherapie abzuwägen und so eine frei bestimmte Einwilligung zu ermöglichen, setzt eine gezielte Information über Art, Tragweite und Folgen der Behandlung voraus. Die Unterrichtung des Patienten muss sich im Rahmen des für den Arzt Möglichen und Zumut-

baren halten. Zugleich kann sein gesundheitliches Wohl weder aus der Sicht des Arztes noch eines verständigen Dritten, sondern nur aus der Sicht des Patienten bestimmt werden.

- ▲ Die Aufklärungspflicht kann nur in eng begrenzten Fällen eingeschränkt werden. Unter der Bezeichnung „therapeutisches Privileg“ wird kontrovers diskutiert, ob die Aufklärungspflicht des Arztes ihre Grenze findet, wenn der psychische Zustand des Patienten zu einer Gefährdung der Heilungsaussichten führen könnte. Eine vergleichbare Argumentation kann erwogen werden, wenn der Arzt ein Placebo einsetzen möchte, dessen Wirksamkeit gerade darauf beruht, dass der Patient nicht weiß, ein Placebo zu erhalten, und andere erfolversprechende Therapien nicht bestehen oder im Einzelfall nicht angewendet werden können.
- ▲ Existiert die Möglichkeit einer Verumtherapie und der Patient besteht darauf, ist der Placeboersatz grundsätzlich unzulässig. Äußert sich der Patient nicht von sich aus, darf der Arzt dieses Schweigen nicht als Blankobevollmächtigung auch für den Placeboeinsatz interpretieren. Vielmehr muss er über das weitere medizinische Tun bzw. Unterlassen dem Patienten eine Grundinformation erteilen, die geprägt ist von der Pflicht des Arztes, mit seinem Wissen über den Gesundheitszustand des Patienten und den hieraus resultierenden Folgen behutsam umzugehen.
- ▲ Ein Zurückhalten von Informationen über die Erkrankung und die Placebogabe ist nur unter strikter Abwägung der ggf. kollidierenden Interessen zulässig. So z. B., wenn die vollständige Aufklärung über die erforderlichen therapeutischen Schritte oder die hiermit verbundenen Risiken ernsthaft das Leben des Patienten gefährden würden oder wenn die konkrete Gefahr schwerer Schäden für die Gesundheit des Patienten besteht.
- ▲ Auf die Grundaufklärung kann der Patient nicht wirksam verzichten – selbst wenn es um einen Placeboeinsatz geht. Etwas anderes gilt nur bei Therapiebegrenzung oder Therapieabbruch infolge Aussichtslosigkeit bei infauster Prognose oder wenn selbst die Grundaufklärung zu schwerwiegenden Schäden auf Patientenseite führen würde.

7.5.2 Klinische Forschung

Generelle Zulässigkeit

- ▲ Der Placebogabe fehlen kraft Definition die pharmazeutische Wirksamkeit bzw. die Merkmale des Medizinproduktes. Demzufolge wird Placebo in klinisch kontrollierten Arzneimittelstudien oder auch bei Medizinproduktstudien zulässigerweise als Vergleichspräparat eingesetzt.
- ▲ Hat der Proband bzw. der Patient wirksam in die Möglichkeit der Teilnahme in der Kontrollgruppe mit Placeboeinsatz eingewilligt, so entfällt sowohl eine Strafbarkeit nach § 96 Nr. 10 AMG i.V. § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 bzw. § 41 AMG als auch eine nach den §§ 223 ff., 229 StGB.

Einschränkungen

- ▲ Nach herrschender Rechtsauffassung ist bei vergleichenden Therapiestudien die Placebogabe an die Kontrollgruppe in der Regel nur zulässig, wenn eine Standardtherapie nicht existiert oder bei bloßen Befindlichkeitsstörungen, sonst ist die Standardtherapie für die Kontrollgruppe unerlässlich.

- ▲ Es ist allgemein anerkannt und kommt sowohl im AMG wie im MPG klar zum Ausdruck, dass die bloße Einwilligung nicht ausreichend ist, sondern eine vorherige Aufklärung des urteilsfähigen Probanden, insbesondere über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken des Eingriffs erforderlich ist. Der Umfang der Aufklärung steht i.d.R. in einem umgekehrten Verhältnis zum Nutzen des Eingriffs: Je geringer der Nutzen für den Probanden ist, desto umfassender muss aufgeklärt werden. Je größer die Risiken sind, je mehr Handlungsalternativen zur Verfügung stehen, desto ausführlicher muss die Aufklärung sein. Besonders ausführlich hat die Aufklärung bei rein wissenschaftlichen Versuchen zu sein. Regelmäßig geht sie über die Information bei einer Behandlung hinaus.
- ▲ Für Klinische Studien gilt, dass die Probanden zwar über das Prinzip der Zufallszuweisung, nicht aber darüber aufgeklärt werden müssen, welcher der verschiedenen Gruppen sie angehören. Die Aufklärung über die Randomisierung kann nicht deshalb entfallen, weil die Placebo- und die Verumgabung gleichwertige Verfahren wären. Denn dies ist bei der Placebogabe gerade auszuschließen.

Sonderfälle

- ▲ Insbesondere bei Minderjährigen darf die Teilnahme an einer Kontrollgruppe im Rahmen einer klinischen Studie für die betreffende Person nur mit minimalem Risiko und mit einer minimalen Belastung verbunden sein. Das minimale Risiko setzt voraus, dass allenfalls eine „sehr geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigung der Gesundheit“ in Betracht kommt. Von einer minimalen Belastung ist auszugehen, wenn die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten oder sehr geringfügig sein werden. Unter diesen Voraussetzungen ist auch ein Placeboeinsatz bzw. ein add-on-Placebo bei Minderjährigen im Gruppenversuch zulässig.
- ▲ Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben wird bei Geschäftsunfähigen eine Placebogabe regelmäßig nur als add-on zur Standardtherapie in Betracht kommen. Zudem muss die Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben werden, der angemessen aufgeklärt worden ist. Der Studienteilnehmer ist – soweit möglich – von einem mit seiner Krankheit erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären. Sein ablehnender Wille ist zu beachten.

Literatur

- Amelung K:** Über die Einwilligungsfähigkeit (Teil I), ZStW 1992; 104 (3): 525–558.
- Bender D:** Heilversuch oder klinische Prüfung? Annäherung an eine diffuse Grenze. MedR 2005: 9511–9516.
- Biermann E:** Die Arzneimittelprüfung am Menschen. Diss. Jur., Giessen 1985.
- Bruns HJ:** Ungeklärte verfahrensrechtliche Fragen des Contergan-Prozesses. In: Festschrift für Reinhard Maurach. C.F. Müller, Karlsruhe 1972, 469–486.
- Bundestagsdrucksache** 13/8587.
- Caasen B:** Die klinische Prüfung im Arzneimittelrecht. Diss. Jur., Kiel 1985.
- Deutsch E, Lippert HD, Ratzel R, Tag B:** Medizinproduktegesetz (MPG). Kommentar. Springer, Heidelberg, 2. Aufl. 2010.
- Deutsch E, Lippert HD:** Kommentar zum Arzneimittelgesetz. Springer Verlag, Berlin, 2. Aufl. 2007.
- Deutsch E, Spickhoff A:** Medizinrecht, Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukterecht und Transfusionsrecht. Springer, Heidelberg, 6. Auflage 2008.

- Deutsch E:** Klinische Forschung International: Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in neuem Gewand. NJW 2001 (12): 857–860.
- Deutsch E:** Der Doppelblindversuch. JZ 1980: 289–293.
- DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL** of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, L 121/34 ff., 1.5.2001.
- Dutte G:** Anmerkung zu BGH Urt. v. 14.03.2003 – 2 StR 239/02, JR 2004: 33.
- Eck B:** Die Zulässigkeit medizinischer Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen und ihre verfassungsrechtlichen Grenzen. Peter Lang, Frankfurt/M. 2005.
- Eisner B:** Die Aufklärungspflicht des Arztes. Die Rechtslage in Deutschland, der Schweiz und den USA. Hans Huber, Bern 1992.
- Eser A:** Therapeutische versus wissenschaftliche Ziele – Juristische Anmerkungen. Troschke J, Schmidt H (Hrsg.): Ärztliche Entscheidungskonflikte. Falldiskussionen aus rechtlicher, ethischer und medizinischer Sicht. Enke Verlag, Stuttgart 1983: 123–130.
- Fincke M:** Arzneimittelprüfung. Strafbare Versuchsmethoden. Erlaubtes Risiko bei eingeplantem fatalem Abgang. C. F. Müller, Heidelberg 1977.
- Fischer G:** Medizinische Versuche am Menschen: Zuverlässigkeitsvoraussetzungen und Rechtsfolgen. Otto Schwarz, Göttingen 1979.
- Francke R:** Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte. Eine Untersuchung zu den verfassungsrechtlichen Grundlagen des ärztlichen Berufsrechts und des Patientenschutzes. Nomos, Baden-Baden 1994.
- Freund G:** Aus der Arbeit einer Ethik-Kommission: Zur Steuerung von Wissenschaft durch Organisation, MedR 2001: 65–71.
- Gauler TC, Weihrauch TR:** Placebo, Ein wirksames und ungefährliches Medikament. Urban & Schwarzenberg, München 1997.
- Grünwald G:** Heilbehandlung und ärztliche Aufklärungspflicht. In: Göppinger H, Arzt und Recht, Medizinisch-juristische Grenzprobleme unserer Zeit. Fünf Beiträge. C.H. Beck, München 1966: 125–141.
- Haas V:** Kausalität und Rechtsgutsverletzung. Duncker & Humblot, Berlin 2002.
- Hart D:** Arzthaftung und Arzneimitteltherapie. MedR 1999: 300–305.
- Hasskarl H:** Rechtliche Zulässigkeit der klinischen Prüfung. Dt. Ärzteblatt 1978: 1087–1094, 1150–1155.
- Hasskarl H, Kleinsorge H:** Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht – Nationale und internationale Bestimmungen und Empfehlungen. G. Fischer, Stuttgart, New York, 2. Aufl. 1979.
- Helle J, Frölich, J, Haindl H:** Der Heilversuch in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, NJW 2002: 857–863.
- Helmchen H, Lauter H:** Dürfen Ärzte mit Demenzkranken forschen? Thieme, Stuttgart 1995.
- Hilgendorf E:** Zur Kausalität im Arzneimittelstrafrecht. Pharma Recht 1994: 303–308.
- Hill R, Schmitt J M:** Wiesbadener Kommentar zum Medizinproduktegesetz (Loseblatt-Sammlung). Dr. Otto Schmidt KG Verlag, Wiesbaden.
- Hippius H, et al.:** Das Placebo-Problem. Urban & Fischer, München 1986.
- Jordan AD:** Zur strafrechtlichen Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien. Frankfurt /M.: Nomos, 1988.
- Katzenmeier C:** Arzthaftung. Mohr Siebeck, Tübingen 2002.
- Kienle G :** Der sogenannte Placeboeffekt. Illusion, Fakten, Realität. Schattauer, Stuttgart 1995.
- Kienle G:** Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft. Schattauer, Stuttgart 1974.
- Kloesel A, Cyran W:** Arzneimittelrecht mit amtlichen Begründungen, weiteren Materialien und einschlägigen Rechtsvorschriften sowie Sammlung gerichtlicher Entscheidungen (Loseblatt), Dt. Apothekerverlag, Stuttgart, 116. akt. Lief. 2010.
- Kohlhaas M:** Medizin und Recht. Urban & Schwarzenberg, München 1969.
- Krauss D:** Zur strafrechtlichen Problematik der eigenmächtigen Heilbehandlung. Kaufmann A, et al. (Hrsg.): Festschrift für Paul Bockelmann. C. H. Beck, München 1979: 557–576.
- Lackner K, Kühl K:** Strafgesetzbuch. Kommentar. C.H. Beck, München, 26. Aufl. 2007.

- Laufs A**, Kern BR (Hrsg.): Handbuch des Arztrechts. C.H. Beck, München, 4. Aufl. 2010.
- Laufs A**: Entwicklungslinien des Medizinrechts. NJW 1997: 1609–1618.
- Lebich J**: Die Haftung angestellter Ärzte, insbesondere in der medizinischen Forschung. Marburg. Diss. Jur. 2005.
- Loose A**: Strafrechtliche Grenzen ärztlicher Behandlung und Forschung. Jur. Diss., Berlin 2003.
- Mehlitz A**: Die rechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen nach der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes – zugleich ein Beitrag zum Verständnis der §§ 40, 41 AMG. Diss. Jur., Berlin 2007.
- Meurer D**: Arzneimittelprüfung in strafrechtlicher Hinsicht. In: Arzneimittel in der modernen Gesellschaft – Hilfe oder Risiko für den Patienten? Interdisziplinäre Fachtagung 26.–28. April 1984, Philipps-Universität Marburg, 1985: 217–232.
- Möller T**: Ethische Aspekte der Placebo-Anwendung in der Medizin. Diss. Med., München 2000.
- Münchener** Kommentar zum Strafrecht-Erb, Band 1. C. H. Beck, München 2003.
- Münchener** Kommentar zum Strafrecht-Freund, Band 5. C.H. Beck, München 2007.
- Paeffgen HU**, et al.: Strafgesetzbuch. Bd. 2. Nomos, Baden-Baden, 3. Aufl. 2010.
- Peter C**: Forschung am Menschen: eine Untersuchung der rechtlichen Rahmenbedingungen unter besonderer Berücksichtigung einwilligungsunfähiger Patienten. Diss. Jur., Regensburg 2000.
- Rehmann WA**: Arzneimittelgesetz (AMG). Kommentar mit Erläuterungen. C.H. Beck, München, 3. Aufl. 2008.
- Rehmann WA**, Wagner SA: Medizinproduktegesetz (MPG) mit Erläuterungen. C.H. Beck, München, 2. Aufl. 2010.
- Rosenau H**: Strafrechtliche Probleme bei der klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln nach der neuen europäischen Richtlinie. RPG 2002; 8 (3): 94–103.
- Roßner H-J**: Begrenzung der Aufklärungspflicht des Arztes bei Kollision mit anderen ärztlichen Pflichten. Eine medizinrechtliche Studie mit vergleichenden Betrachtungen des nordamerikanischen Rechts. Peter Lang, Frankfurt/M. 1998.
- Roxin C**: Strafrecht Allgemeiner Teil, Band I, Grundlagen, Der Aufbau der Verbrechenslehre. C.H. Beck, München, 4. Aufl. 2006.
- Saame P**: Der Entwurf der 12. AMG-Novelle. Anmerkungen zum Referentenentwurf für ein Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. PharmaR 2003/6: 184–194.
- Samson E**: Zur Strafbarkeit der klinischen Arzneimittelprüfung. NJW 1978: 1182–1187.
- Sander A**: Arzneimittelrecht – Fortsetzungswerk. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.
- Schelling P**, Erlinger R: Die Aufklärung über Behandlungsalternativen. Eine Besprechung der Urteile des OLG Nürnberg vom 6.11.2000 (MedR 2001, 577) und vom 29.5.2000 (MedR 2002: 29) sowie des Urteils des OLG Dresden vom 17.5.2001 (VersR 2002: 440). MedR 2003: 331–334.
- Schmidt E** (Hrsg.): Empfiehlt es sich, dass der Gesetzgeber die Fragen der ärztlichen Aufklärungspflicht regelt? Gutachten für den 44. Deutschen Juristentag (DJT), 1962, 4. Teil. Mohr, Tübingen 1962.
- Schmidt-Elsaesser E**: Medizinische Forschung an Kinder und Geisteskranken. Baden-Baden: Nomos 1987.
- Schroeder FC**: Besondere Strafvorschriften gegen eigenmächtige und fehlerhafte Heilbehandlung? Angermühler Gespräche Medizin-Ethik-Recht, Band 11. Verlag Rothe, Passau 1998.
- Schünemann B**: Grund und Grenzen der unechten Unterlassungsdelikte. Otto Schwarz, Göttingen 1971.
- Schwarz JA**: Leitfaden klinische Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Editio Cantor Verlag für Medizin, Berlin, 3. Aufl. 2005.
- Stock M**: Der Probandenschutz bei der medizinischen Forschung am Menschen. Frankfurt/M. Peter Lange, 1998.
- Stoffers KF**: Die Formel „Schwerpunkt der Vorwerfbarkeit“ bei der Abgrenzung von Tun und Unterlassen. Duncker & Humblot, Berlin 1992.
- Tag B**: Der Körperverletzungstatbestand im Spannungsfeld zwischen Patientenautonomie und Lex artis. Springer, Heidelberg 2000.

- Tag B:** Handeln und Unterlassen – ethische und rechtliche Überlegungen mit Blick auf neue medizinische Forschungsfelder. Kick H A, Taupitz J (Hrsg.): Handeln und Unterlassen. Ethik und Recht in den Grenzbereichen von Medizin und Psychologie. Springer, Heidelberg 2003.
- Tag B:** Kommentierung § 13 StGB. Dölling D, Dutte G, Rössner D (Hrsg.), Gesamtes Strafrecht StGB, StPO, Nebengesetze, Handkommentar. Nomos, Baden-Baden 2008 (Abkürzung: Tag 2008/1).
- Tag B:** Sterbehilfe in Deutschland und der Schweiz: In Härle, W (Hrsg.): Ethik im Kontinuum: Beiträge zur relationalen Erkenntnistheorie und Ontologie. Ev. Verlagsanstalt, Leipzig, 2008, 267-285. (Abkürzung: Tag 2008/2).
- Tag, B:** Strafrecht im Arztalltag. In: Kuhn M, Poledna T, Handbuch des Arztrechts. Schulthess, Zürich 2007: 669–765.
- Taupitz J:** Stellungnahme zu dem Fragenkatalog der Enquête-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ – Sitzung am 22.09.2003, Berlin, Nr. 24.
- Tiedemann K, Tiedemann I:** Zur strafrechtlichen Bedeutung des sog. kontrollierten Versuchs bei der klinischen Arzneimittelprüfung. Zugleich ein Beitrag zur statistischen Wahrscheinlichkeit und zur Opfer-Wahlfeststellung. Festschrift für Rudolf Schmitt. J.B. Mohr, Tübingen 1992: 139–160.
- Trede M:** Leben oder Überleben – ein Dilemma der Chirurgie. Bauer A: (Hrsg.), Medizinische Ethik am Beginn des 21. Jahrhunderts. Theoretische Konzepte, klinische Probleme, ärztliches Handeln. J.A. Barth Verlag, Heidelberg 1998: 19–28.
- Ulsenheimer K:** Der Arzt im Strafrecht. In: Laufs A, Kern BR (Hrsg.): Handbuch des Arztrechts. München: Beck Verlag 2010, § 138–155.
- Walter-Sack, I, Haefeli, WE:** Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimittel-Therapie durch klinische Studien – ethische und rechtliche Rahmenbedingungen unter Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Kindern. MedR 2000; 18: 454–63.
- Walther S:** Anmerkung zu BGH Urteil 1 StR 422/04 v. 01.02.2005. JZ 2005: 686–688.
- Wessels J, Hettinger M:** Strafrecht Bes. Teil/1. C.F. Müller Verlag, Heidelberg, 33. Aufl. 2009.

8 Placebo-Anwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen

8.1	Was sind Nicht-Einwilligungsfähige?	141
8.2	Placebo-Anwendung bei Minderjährigen	142
8.2.1	Ausgangslage und rechtliche Rahmenbestimmungen –	142
8.2.2	Entwicklungsspezifische Besonderheiten –	144
8.2.3	Aufklärung und Einwilligung –	146
8.2.4	Placebo-Anwendung in Klinischen Studien und in der alltäglichen Praxis –	148
8.3	Placebo-Anwendung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen	150
8.4	Zusammenfassung und Empfehlungen	152

8 Placebo-Anwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen

8.1 Was sind Nicht-Einwilligungsfähige?

Nicht-Einwilligungsfähige sind Personen, die aufgrund ihres Entwicklungsstandes, ihrer kognitiven und emotionalen Fähigkeiten oder aufgrund von Erkrankungen nicht in der Lage sind, eine fach- und sachgerechte Aufklärung zu verstehen und infolge dessen auch nicht über die Möglichkeit verfügen, ihre Zustimmung zu diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen zu geben.

Nicht-Einwilligungsfähige lassen sich unter rechtlichen Aspekten in folgende Gruppen einteilen:

1. *Minderjährige*, die aufgrund ihres kognitiven und emotionalen Entwicklungsstandes noch nicht über die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit verfügen, die für einen informed-consent erforderlich ist. Im fortgeschrittenen Schulalter und im Jugendalter sind sie, sofern ihre Entwicklung ungestört verläuft, durchaus in der Lage, nach entsprechender Aufklärung, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (auch solchen in einem Studiendesign) zuzustimmen (sogenannter Assent). In rechtlicher Hinsicht ist beim Minderjährigen allerdings stets auch die Zustimmung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten erforderlich, soweit es sich um eine klinische Prüfung im Rahmen von §§ 40, 41 AMG handelt.
2. Menschen aller Altersgruppen mit einer *geistigen Behinderung*, wenn deren kognitive und willentliche Fähigkeiten nicht hinreichend entwickelt sind, um einen autonomen Entscheidungsprozess (hier Zustimmung nach einer sachgerechten Aufklärung) zu vollziehen. In der Regel handelt es sich hierbei um Menschen, bei denen Einwilligungsfähigkeit nie bestand.

Gemäß § 41 AMG kann ein einwilligungsunfähiger Patient, der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, grundsätzlich in eine klinische Prüfung miteinbezogen werden. Hier muss die Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben werden, der angemessen aufgeklärt worden ist, §§ 41 Abs. 3, 40 Abs. 2 AMG. Der urteilsunfähige Proband ist – soweit möglich – von einem mit seiner Krankheit erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären. Sein ablehnender Wille ist zu beachten, § 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 2, 3 und 5 gelten entsprechend.

3. Menschen aller Altersstufen, deren Einwilligungsfähigkeit durch angeborene oder erworbene schwerwiegende sowie ggf. fortschreitende oder reversible *Erkrankungen* nachhaltig beeinträchtigt ist. Beispiele für derartige Erkrankungen sind Demenzzustände (z. B. Morbus Alzheimer), eine Vielzahl anderer zerebraler Erkrankungen (z. B. Schlaganfälle, ausgeprägte zerebrale Anfälle mit nachfolgender Persönlichkeitsänderung, hirnorganische Psychosyndrome), Tumorerkrankungen in fortgeschrittenen Stadien, verschiedene psychiatrische Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Einsichtsfähigkeit einhergehen können (z. B. schizophrene Erkrankungen, bipolare Erkrankungen, Suchterkrankungen).

Diese Personen sind soweit möglich in den Entscheidungsprozess einzubeziehen und aufzuklären. Die Entscheidung trifft der aufgeklärte gesetzliche Vertreter unter Beachtung der Willensäußerung (auch in Form einer Patientenverfügung) der betroffenen Person. Kann die Einwilligung bei einer Notfallsituation nicht eingeholt werden, zum Beispiel bei einem bewusstlosen Patienten auf einer Intensivstation, so darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen. Im Rahmen des Arzneimittelgesetzes ist für die weitere Teilnahme die Einwilligung einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist, § 41 Abs. 1 AMG.

Aus rechtlicher Sicht muss zur Ermittlung des mutmaßlichen Willens ggf. unterschieden werden zwischen der Gruppe, bei der Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit nie bestand, und derjenigen, bei der aufgrund von Krankheit die Einwilligungsfähigkeit reversibel oder dauerhaft aufgehoben ist.

Bei allen genannten Gruppen ist die Anwendung von Placebos jeglicher Art unter zwei Gesichtspunkten zu diskutieren: Anwendung in klinischen Studien und Anwendung in der therapeutischen Alltagspraxis.

8.2 Placebo-Anwendung bei Minderjährigen

8.2.1 Ausgangslage und rechtliche Rahmenbestimmungen

Angesichts der Tatsache, dass die bei Kindern angewandten Medikamente bis zu über 50 %, auf Neugeborenenstationen bis zu 90 % in der jeweiligen Indikation offiziell nicht zugelassen sind [Kurz, 2003] und eine generelle Extrapolation vom Erwachsenenalter auf das Kindesalter nicht oder nur sehr begrenzt möglich ist (problematischer Off-Label-Gebrauch!), sind klinische Prüfungen von Arzneimitteln an Kindern und Jugendlichen unentbehrlich [Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, 2005]. In einer Erhebung zum Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter anhand der 2002 bundesweit erhobenen Verwaltungsdaten der Gemünder Ersatzkasse (GEK) [Mühlbauer et al., 2009] stellt sich die Situation deutlich günstiger dar. Danach wurden bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum 16. Lebensjahr 726 erfasste Wirkstoffe zu 87,4 % (66,1 % der Wirkstoffe) zulassungskonform und nur 3,2 % (15,7 % der Wirkstoffe) off-label verordnet. Für 9,4 % der Verordnungen (18,2 % der Wirkstoffe) war der Zulassungsstatus nicht feststellbar. Allerdings variierte die Off-label-Verordnung stark mit dem Lebensalter. Sie betrug bei Neugeborenen 42,5 %, bei Säuglingen 20 % und fiel in den folgenden Altersgruppen auf 10 % ab. Bemerkenswert war, dass bei der Hälfte der verordneten Packungen für Neugeborene und bei jedem fünften Arzneimittel für die Gesamtgruppe der Zulassungsstatus nicht feststellbar war. Darüber hinaus waren die Fachinformationen für pädiatrische Indikationen vielfach inhaltlich und bezogen auf die einzelnen Altersgruppen unzureichend: 72,3 % für Indikationen im Bereich der Sinnesorgane, 54,7 % für Herz-Kreislauf-Indikationen und 44,1 % für Dermatika.

Die unbefriedigende Situation im Hinblick auf eine empirisch abgesicherte alters- und entwicklungsaltersbezogene sowie indikationsgeleitete Verordnung von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter hat zur Einsicht geführt, dass Arzneimittelstudien bei Kindern (von der Geburt bis zum Jugendalter) nicht nur erforderlich sind, sondern auch dringend gefördert

werden müssen [Seyberth, 2004; 2009]. Diesbezüglich herrscht mittlerweile breite Übereinstimmung zwischen der klinischen und wissenschaftlich tätigen Ärzteschaft, der pharmazeutischen Industrie und Elternverbänden. So hat sich bei der Anhörung zur 12. AMG-Novelle vor dem Gesundheitsausschuss des Bundestages am 28.01.2004 eine breite Mehrheit der Anwesenden dafür ausgesprochen, klinische Studien mit Kindern zu befürworten [Deutscher Bundestag, Gesundheitsausschuss, Protokoll Nr. 15/50, 2004]. Diesem Votum schließt sich auch die Arbeitsgruppe der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (2005) an, wenn sie ausführt „Kindern dauerhaft einen solchen Therapiestandard, der Erwachsenen selbstverständlich gewährt wird, mit der Begründung vorzuenthalten, klinische Prüfungen seien wegen der mangelnden Einwilligungsfähigkeit a priori unethisch, ist eine Argumentation, bei der keine ausreichende Güterabwägung stattgefunden hat. Nach Auffassung des Präsidiums der Leopoldina muss sichergestellt werden, dass Kinder weder durch die Behandlung mit ungeprüften Arzneimitteln gefährdet, noch in klinischen Prüfungen medizinisch oder ethisch unverträglich belastet werden“ (S. 8). Angesichts dieser Situation hat das Präsidium der Leopoldina u. a. folgendes Aktionsprogramm vorgeschlagen:

1. Unterstützung des Vorschlages der EU-Kommission zu einer europäischen Verordnung über Kinderarzneimittel, die bereits am 20.12.2006 in Kraft getreten ist [vgl. Kölch et al., 2007].
2. Schnellstmöglicher Aufbau einer Infrastruktur in der klinischen Medizin für die Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Kindern.
3. Obligatorische Einbindung pädiatrischer und weiterer fachärztlicher Expertisen bei der Erstellung und Begutachtung von Studienprotokollen zur Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern, bei der Arzneimittelzulassung und bei der regelmäßigen Auswertung gemeldeter Arzneimittel-Nebenwirkungen.

Die im Arzneimittelgesetz kodifizierten rechtlichen Regelungen sehen für eine klinische Prüfung bei Minderjährigen gemäß §§ 40 Abs. 4 folgende Bestimmungen vor:

- ▲ Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. Die Anwendung muss medizinisch indiziert sein.
- ▲ Klinische Prüfungen bei Erwachsenen lassen keine ausreichenden Prüfungsergebnisse erwarten.
- ▲ Die Einwilligung erfolgt durch den gesetzlichen Vertreter nach entsprechender Aufklärung. Diese muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen. Soweit der Minderjährige in der Lage ist, die Bedeutung sowie die ihn betreffenden Konsequenzen der klinischen Prüfung zu erkennen, ist er vor Beginn der Prüfung von einem „im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer“ aufzuklären. Außerdem ist dann auch seine Einwilligung erforderlich. Er kann die Teilnahme an der klinischen Prüfung ablehnen und es muss ihm, ebenso wie dem gesetzlichen Vertreter, Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch gegeben werden.
- ▲ Die Durchführung der klinischen Prüfung ist nur zulässig, „wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist“ (§ 40 Abs. 4, Nr. 4 AMG).

Auf eine klinische Prüfung bei einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, gilt in Ergänzung zu § 40 Abs. 1 bis 4 AMG Folgendes:

Sie ist zum einen zulässig, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern.

Die klinische Prüfung ist zum anderen unter den nachfolgenden, kumulativ erforderlichen Voraussetzungen zulässig:

- ▲ die klinische Prüfung muss für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein.
- ▲ die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein
- ▲ sie muss sich zudem auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet und
- ▲ sie darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.

In § 42 Abs. 1 AMG wird darauf ferner hingewiesen, dass die Ethik-Kommission verpflichtet ist, Sachverständige oder Gutachten anzufordern, „wenn es sich um eine klinische Prüfung bei Minderjährigen handelt und sie nicht über eigene Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde, einschließlich ethischer und psychosozialer Fragen der Kinderheilkunde verfügt“.

Die rechtlichen Fragen und Probleme im Zusammenhang mit der Placebo-Anwendung bei Minderjährigen sind im Kapitel „Rechtliche Problematik der Placebo-Anwendung“ ausführlich dargestellt.

8.2.2 Entwicklungsspezifische Besonderheiten

Kinder und Jugendliche unterscheiden sich unter dem Aspekt der Entwicklung in vielfältiger Weise von Erwachsenen. Diese Unterschiede betreffen anatomische, physiologische, pathophysiologische, pharmakologische, psychologische und soziale Funktionen. Unter Entwicklungsgesichtspunkten werden dabei die nachfolgenden Entwicklungsstadien in der Pädiatrie und der Kinder- und Jugendpsychiatrie unterschieden [Seyberth, 2004; 2005]:

- ▲ Frühgeborene, besonders vor der 27. Schwangerschaftswoche Geborene, deren Überleben vielfach gefährdet ist.
- ▲ Termingeborene, die sich nach der Geburt an das extrauterine Leben zu adaptieren haben.
- ▲ Säuglinge und Krabblern (bis zum Ende des 2. Lebensjahres, die sich in einer ausgeprägten Wachstumsphase befinden.
- ▲ Kindergarten- und Schulkinder bis zum 11./12./13. Lebensjahr, die durch vielfältige somatische kognitive und emotionale Entwicklungsprozesse gekennzeichnet sind, und
- ▲ Jugendliche (nach dem Gesetz definiert als 14- bis 18-Jährige), die durch Pubertät und Adoleszenz sich im Übergang zum Erwachsenenalter befinden.

In diesen verschiedenen Entwicklungsstadien existieren große Unterschiede hinsichtlich des Arzneimittelbedarfs und der Arzneimittelwirkung, der Stoffwechselung und der Ausscheidung. Darüber hinaus sind in allen Entwicklungsstadien spezifische Entwicklungsaufgaben zu bewältigen, die in engem Zusammenhang mit der Sozialisation und dem Hineinwachsen

in die gesellschaftlichen Strukturen stehen. In der modernen Entwicklungspsychologie geht man nicht mehr von den früher üblichen Stufenmodellen aus, sondern misst die jeweiligen Reifungs- und Entwicklungsfortschritte an den Aufgaben, an deren erfolgreicher Bewältigung sie sichtbar werden. Spezifische Aufgaben für das Jugendalter sind beispielsweise: das Akzeptieren des eigenen Körpers und seiner Funktionen, der Erwerb einer männlichen oder weiblichen Rolle, das Streben nach emotionaler Unabhängigkeit von den Eltern oder der Aufbau eines Wertesystems und eines ethischen Bewusstseins als Richtschnur für das eigene Verhalten [vgl. Remschmidt, 1992]. Wenn es um Fragen der Einwilligung im Zusammenhang mit klinischen Studien geht, sind derartige Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

Die sich über alle genannten Entwicklungsphasen erstreckende Entwicklungsdimension lässt sich unter drei übergeordnete Gesichtspunkte zusammenfassen:

- ▲ Der noch nicht abgeschlossenen *körperlichen Entwicklung* (Wachstum und Reifungsprozesse, Besonderheiten des Stoffwechsels etc.).
- ▲ Der im Fortschreiten begriffenen *kognitiven und emotionalen Entwicklung*, die interindividuell eine hohe Variabilität aufweist und folglich auch zu einem unterschiedlichen Kompetenzprofil führt.
- ▲ Der kontinuierlich voranschreitenden *sozialen Entwicklung* mit der zunehmenden Eingliederung in Sozialisationsinstanzen und gesellschaftliche Strukturen (Familie, Kindergarten, Schule, Berufsausbildung).

Die Anwendung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen muss diesen Gesichtspunkten Rechnung tragen und ihre Erprobung an strengen fachlichen und ethischen Kriterien orientieren. Dabei ist ein Gleichgewicht herzustellen zwischen der Notwendigkeit, diese Maßnahmen (Arzneimittelprüfungen, diagnostische oder auch psychotherapeutische Interventionen) auch beim Minderjährigen zu erforschen, und dem *Schutzanspruch* Minderjähriger, der sich im weitesten Sinne am *Kindeswohl* zu orientieren hat.

Das Kindeswohl kann als Summe der Kindesrechte und der Kindesinteressen unter angemessener Berücksichtigung des jeweiligen Kindeswillens angesehen werden. Dabei ist das Ziel der Erziehung, dem Kind im Laufe seiner Entwicklung in zunehmend stärkerem Maße die Fähigkeiten zu vermitteln bzw. zu wecken, seine Rechte und Interessen sowie seinen Willen selbst vertreten zu können. Dem Kindeswohl verpflichtet sind in erster Linie die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten, aber auch alle anderen Personen, die mit Minderjährigen Umgang haben und für sie verantwortlich sind.

Die im Hinblick auf klinische Studien jedweder Art definierten *Schutzkriterien*, die in spezialgesetzlichen Regelwerken enthalten sind, müssen sich in Übereinstimmung mit dem Kindeswohl befinden. Derartige Schutzkriterien sind in Bezug auf die vorliegende Fragestellung [Taupitz, 2003/2]:

- ▲ fehlende Alternative zur Forschung mit einwilligungsfähigen Personen (Subsidiarität),
- ▲ wesentliche Bedeutung des Forschungsvorhabens zur Krankheitserkennung, -vermeidung, -vorbeugung oder -behandlung,
- ▲ nicht mehr als ein geringes Risiko,
- ▲ zu erwartender Nutzen für den Betroffenen oder jedenfalls die für betroffene Gruppe (Letzteres gilt nicht in gleichem Maße für einwilligungsunfähige Erwachsene),
- ▲ Einwilligung des gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung, sofern keine Notsituation vorliegt,
- ▲ altersgerechte bzw. situationsgerechte Aufklärung des Betroffenen,

- ▲ Berücksichtigung ablehnenden Verhaltens des Betroffenen,
- ▲ Einbeziehung einer unabhängigen Vertrauensperson in die konkrete Forschungsmaßnahme, wobei die Vertrauensperson über Erfahrungen mit entsprechenden Personen verfügen muss (z. B. auf dem Gebiet der Psychopathologie, der Entwicklungspsychologie, der Interaktion mit kranken Kindern).

8.2.3 Aufklärung und Einwilligung

Das besondere Problem bei Arzneimittelstudien mit Minderjährigen ist, neben den alters- und entwicklungsabhängigen Besonderheiten, die Aufklärungs- und Einwilligungsfrage, die sich keineswegs nur bei Arzneimittelstudien stellt, sondern auch bei nicht-medikamentösen Studien, z. B. Psychotherapiestudien. Die Aufklärung Minderjähriger erfolgt stets in einem Dreiecksverhältnis zwischen den unmittelbar Betroffenen (Minderjährigen), den mittelbar Betroffenen (Eltern oder Personensorgeberechtigte) und dem Arzt oder Studienleiter.

Generell besteht auch gegenüber Minderjährigen eine Informationspflicht [Rothärmel et al., 1999], die das Alter und den Entwicklungsstand berücksichtigen muss. Die am Entwicklungsstand orientierte Einbeziehung Minderjähriger in den Informations- und Entscheidungsprozess ist nicht nur im Kontext mit der Förderung ihrer Partizipationsrechte sinnvoll, sondern verbessert auch deren Compliance bzw. Adhärenz [Koelch, 2004; Tan/Koelch, 2008]. Dementsprechend wird ihre Einbeziehung auch in internationalen Richtlinien gefordert, so in der Deklaration von Helsinki, der UN-Convention of Human Rights oder den GCP-Guidelines. In diesem Kontext hat sich für die nach einer entsprechenden Aufklärung gegebene Zustimmung Minderjähriger der Begriff des „Assent“ eingebürgert, der nach Taupitz [2001] als „billigende Zustimmung“ übersetzt bzw. interpretiert werden kann. Dieser „Assent“ ist von Minderjährigen, soweit sie aufgrund ihrer Entwicklung dazu in der Lage sind, vor ihrer Einbeziehung in eine klinische Studie einzuholen. Dies trifft in der Regel auf jüngere Kinder zu. Es kann nämlich bezweifelt werden, dass das in Spezialgesetzen verankerte Erfordernis der Einwilligung der gesetzlichen Vertreter dem Selbstbestimmungsrecht „einwilligungsfähiger Minderjähriger“ ausreichend Rechnung trägt [Taupitz, 2003]. Gemeint sind damit Minderjährige, die aufgrund ihrer kognitiven Entwicklung und ihrer Persönlichkeit zweifelsfrei dazu in der Lage sind. Minderjährigen steht selbstverständlich auch das Recht zu, die Teilnahme an einer Studie zu verweigern. Dieses Veto-Recht bewegt sich, was die kognitiven und voluntativen Fähigkeiten betrifft, unterhalb der Ebene des Assents, der höhere Anforderungen an die Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit stellt. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass normal entwickelte Minderjährige ab dem 9./10. Lebensjahr über die Fähigkeit verfügen, Sinn und Zweck einer Forschungsstudie zu verstehen und, nach entsprechender Aufklärung, ihre Zustimmung im Sinne eines Assents zu geben [Lohaus et al., 2002; Ondrusek et al., 1998]. Angesichts der Tatsache, dass die Einwilligungsfähigkeit Minderjähriger im Einzelfall schwer zu beurteilen ist, wird von manchen Autoren eine Altersstufenlösung befürwortet [vgl. Dettmeyer, 2006]. Nach dieser Altersstufenlösung sollen Minderjährige erst ab dem 14. Lebensjahr überhaupt in eine diagnostische oder therapeutische Intervention bzw. die Teilnahme an einer Studie einwilligen können. Die Vertreter der Altersstufenlösung führen zur Begründung an, dass auch in anderen Bereichen feste Altersgrenzen vorgesehen sind, so im Hinblick auf die Religionsmündigkeit, die strafrechtliche Verantwortlichkeit oder die Einwilligung des Kindes in seine Adoption. In allen diesen Fällen wird das 14. Lebensjahr als Altersgrenze festgelegt.

Darüber hinaus schaffe die Einführung einer festen Altersstufenlösung im Hinblick auf die Einwilligungsfähigkeit auch Rechtssicherheit [Dettmeyer, 2006].

In die österreichische Gesetzgebung wurde dieses Argument für den Bereich der Heilbehandlung aufgenommen, vgl. § 146c Abs. 1 i.V. § 21 ABGB. Danach kann ein mündiges, minderjähriges Kind, d. h. ein Kind, das 14. aber noch nicht das 18. Lebensjahr vollendet hat, in eine medizinische Behandlung nur selbst einwilligen. Im Zweifel wird das Vorliegen dieser Einsichts- und Urteilsfähigkeit bei mündigen Minderjährigen vermutet. Mangelt es an der notwendigen Einsichts- und Urteilsfähigkeit, so ist die Zustimmung der Person erforderlich, die mit Pflege und Erziehung betraut ist. Eine Einschränkung gilt jedoch bei Behandlungen, die gewöhnlich mit einer schweren oder nachhaltigen Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder der Persönlichkeit verbunden ist. Sie darf nur vorgenommen werden, wenn auch die Person zustimmt, die mit der Pflege und Erziehung betraut ist (Art. 146c Abs. 2). Das österreichische Arzneimittelgesetz hingegen erfordert in § 42, neben dem Einbezug des Minderjährigen, die schriftliche Einwilligung des Erziehungsberechtigten nach entsprechender Aufklärung.

Einer Altersstufenlösung widersprechen empirische Untersuchungen zur Einwilligungsfähigkeit von Kindern, denn es kann nicht generell davon ausgegangen werden, dass das chronologische Alter eines Kindes auch seinem als altersgemäß angesehenen Reifungs- und Entwicklungszustand entspricht. Zur Einschätzung des Letzteren werden in der Regel die von Piaget [1972; Piaget et al., 2003] verifizierten Entwicklungsstadien herangezogen. Danach befinden sich 3- bis 6-jährige Kinder im *präoperationalen Stadium*. Sie sind, was ihre kognitive Entwicklung betrifft, auf das unmittelbar Wahrnehmbare konzentriert, haben noch kaum Verständnis für kausale Zusammenhänge, ihr Denken ist durch Egozentrismus gekennzeichnet und sie haben noch keine oder unrealistische Vorstellungen von Krankheiten. Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren bewegen sich im *konkret operationalen Entwicklungsstadium*, was bereits ein Verständnis für einfache Zusammenhänge mit sich bringt, auch die Fähigkeit Ereignisse und Sachverhalte aus dem Blickwinkel anderer zu betrachten. Sie können in der Regel einfache Ursache-Wirkungs-Relationen verstehen und beginnen ein Verständnis für Erkrankungen zu entwickeln.

Kinder ab dem 12. Lebensjahr bewegen sich im Durchschnitt bereits im *formal-operationalen Entwicklungsstadium*, welches ihnen ermöglicht, abstrakt zu denken, Verständnis für komplexe Zusammenhänge zu haben und im Hinblick auf Sachverhalte und Beziehungen einen Perspektivenwechsel vorzunehmen. Untersuchungen zur Einwilligungsfähigkeit an Kindern unter Berücksichtigung dieses Konzepts [Lohaus et al., 2002; Seyberth, 2005] haben nun ergeben, dass Kinder frühestens nach Erreichen des konkret-operationalen Entwicklungsstadiums in der Lage sind, Sinn und Zweck sowie Konsequenzen ihrer Teilnahme an einer Medikamentenstudie zu verstehen. Dabei ist, neben dem Entwicklungsstadium, ihr Krankheitsverständnis und ihre Behaltensleistung (bezogen auf den gesamten Sachverhalt der Aufklärung) zu erheben. Bezogen auf Schulkinder kann nach diesen Ergebnissen davon ausgegangen werden, dass durchschnittlich mit Erreichen des 4. bis 5. Schuljahres die Verständnis- und Gedächtnisleistungen der Kinder hinreichend sind, um, nach entsprechender Aufklärung, ihre Einwilligung zur Teilnahme an einer Medikamentenstudie zu geben. Die Arbeitsgruppe von Lohaus hat zur besseren Einschätzung der Einwilligungsfähigkeit von Kindern ein Instrument entwickelt, das sich in ersten Erprobungen als valide erwiesen hat. Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass die *individuellen Unterschiede* zwischen den Kindern, vor allem den jüngeren Altersstufen erheblich sind, und dass daher die Einwilligungsfähigkeit eines Kindes in jedem

Einzelfall unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter einzuschätzen ist. Beispielsweise können die Teilnahmevoraussetzungen bei höherer kognitiver Leistungsfähigkeit und Krankheitsvorerfahrungen auch früher vorliegen, als hier im Durchschnitt beschrieben [Lohaus et al. 2002].

8.2.4 Placebo-Anwendung in Klinischen Studien und in der alltäglichen Praxis

Die derzeitige Fassung des AMG erlaubt die Teilnahme Minderjähriger an Arzneimittelstudien unter bestimmten Voraussetzungen (§ 40, § 41 AMG), die sowohl einen eigenen Nutzen (Lebenserhaltung, Wiederherstellung der Gesundheit, Erleichterung des Leidens) als auch den Gruppennutzen (direkter Nutzen für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden) umfassen. Die rechtliche Problematik ist an anderer Stelle ausführlich dargelegt und soll hier nicht wiederholt werden (vgl. Abschnitt „Rechtliche Problematik“). Die Placebofrage ist allerdings auch nach der 12. Novelle zum AMG vom Gesetzgeber nicht klar geregelt. Gemäß der §§ 40 und 41 AMG können im Hinblick auf eine Placebo-Verabreichung fünf Gruppen von Teilnehmern unterschieden werden [in Ergänzung zu Mehlitz 2008]: gesunde einwilligungsfähige Volljährige, *gesunde einwilligungsunfähige Volljährige*, kranke einwilligungsfähige Volljährige, kranke einwilligungsunfähige Volljährige, gesunde Minderjährige und kranke Minderjährige.

8.2.4.1 Placebo-Anwendung in klinischen Studien

Unter Berücksichtigung der Entwicklung Minderjähriger sowie rechtlicher Bestimmungen und ethischer Maßstäbe können folgende *Gruppen von Studien* unterschieden werden, die unter bestimmten Bedingungen (bei der entsprechenden Indikation) die Verabreichung von Placebos gerechtfertigt erscheinen lassen:

1. Klinische Studien an Erkrankungen, die **nur** im Kindesalter vorkommen oder sich erstmals im Kindes- oder Jugendalter manifestieren (z. B. für Phenylketonurie, Embryofetales Alkoholsyndrom, Autismus, Anorexia nervosa).
2. Studien an Patienten im Kindes- oder Jugendalter, die an sehr seltenen Erkrankungen (etwa 1:100.000) leiden (sogenannte Orphan Diseases). Beispiele für solche Krankheiten sind das Marfan-Syndrom, die Osteogenesis imperfecta (sogenannte Glasknochenkrankheit), die Progeri und zahlreiche Stoffwechselstörungen, z. B. die Phenylketonurie. Sie erfordern in der Regel multizentrische Studien.
3. Studien zur Behandlung von systemischen Erkrankungen oder Erkrankungen der verschiedenen Organe bzw. Organsysteme, bei denen besondere Entwicklungs- und Reifestadien zu berücksichtigen sind. Hierzu gehören z. B. die Anwendung von Medikamenten bei frühen Neugeborenen, Besonderheiten der Verstoffwechslung von Medikamenten im Säuglings- und Kleinkindesalter, onkologische Erkrankungen verschiedener Altersstufen oder die Wirkung von Psychopharmaka auf verschiedenen Altersstufen. Im Hinblick auf den zuletzt genannten Sachverhalt ist inzwischen durch eine größere Zahl von Doppelblindstudien bewiesen, dass trizyklische Antidepressiva im Kindesalter unwirksam sind, während sie bei jungen Erwachsenen eine deutlich nachweisbare Wirkung entfalten. Dies wird u. a. auf eine Unreife verschiedener Neurotransmittersysteme im Kindesalter zurückgeführt [Schulz/Remschmidt, 2001].
4. Studien zur entwicklungsangemessenen Anwendung von Behandlungsmaßnahmen (z. B. Galenika, Dosierung, Applikationsform).

Viele dieser Regelungen werden aus dem Arzneimittelgesetz abgeleitet. Die Grundsätze sind auch auf nicht-medikamentöse Interventionen (z. B. Psychotherapiemethoden, operative Eingriffe) übertragbar.

Auch wenn kein Zweifel an der Notwendigkeit der Durchführung klinischer Studien in den genannten Fallkonstellationen besteht und die wissenschaftlichen Fachgesellschaften diesbezüglich übereinstimmen, ist die Anwendung von Placebos eingeschränkt und in der Regel zunächst nur im Sinne eines add-on zu rechtfertigen. Allerdings kann die add-on Placebo-Anwendung in jenen gar nicht so seltenen Fällen ebenfalls problematisch sein, in denen Prüf- und Standardmedikation miteinander interagieren [Helmchen 2005]. Nach erfolgreicher add-on-Prüfung und sorgfältiger Nutzen-Risiken-Abwägung kann eine placebokontrollierte Prüfung erwogen werden.

8.2.4.2 Placebo-Anwendung in der alltäglichen Praxis

Wenngleich zuverlässige Daten zur Anwendung von Placebo bei Minderjährigen in der therapeutischen Alltagspraxis nicht vorliegen, so ist doch davon auszugehen, dass sie relativ häufig angewandt werden, allerdings nicht bei Erkrankungen, die eine schwerwiegende oder gar lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Gesundheit implizieren (vgl. Kap. „Ethische Aspekte“).

Erfahrungsgemäß werden sie u. a. angewandt bei:

- ▲ psychogenen Störungen nach erfolgreichem Ausschluss organischer Ursachen (z. B. bei psychogenen Kopf- und Bauchschmerzen, Schlafstörungen, psychogenen Anfällen, psychogenem Erbrechen),
- ▲ erlebnisreaktiv ausgelösten vegetativen Spannungs- und Erregungszustände (z. B. Agitiertheit, Hyperventilation),
- ▲ Befindlichkeitsstörungen, die sich unterhalb der Schwelle für eine psychiatrische Erkrankung bewegen (z. B. leichte Stimmungsschwankungen, Erwartungsängste).

Auch in diesen Fällen ist ihre Anwendung nicht unproblematisch, weil sie zur „Fixierung“ des Patienten auf eine Medikation führen können, wenngleich es sich „nur“ um ein Placebo handelt und andere Bewältigungsstrategien (z. B. kognitive Umstrukturierungen, wie sie in der Verhaltenstherapie genutzt werden) ins zweite Glied rücken. Andererseits ist eine Placebo-Medikation gegenüber der Anwendung eines Verum, für die es bei den genannten Störungen in der Regel keine Indikation gibt, die weniger schädliche Alternative. In allen genannten Fällen können auch psychotherapeutische Interventionen mit dem Einsatz von Placebos konkurrieren. Eine Aufklärung über die Natur der Intervention erfolgt in der Regel nicht, da hier die suggestive Komponente des Placeboeinsatzes genutzt wird.

Von großer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, die mit der Verabreichung eines Placebos, aber auch mit verbalen Instruktionen assoziierte *Erwartungshaltung*.

Hierzu gibt es keine Studien bei Kindern, jedoch umfangreiche Untersuchungen bei Erwachsenen (siehe Kapitel „Mechanismen“).

8.3 Placebo-Anwendung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen

Im Gegensatz zu nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen, die sich in einer progressiven Entwicklung befinden und aufgrund des Zuwachses an Kompetenzen zunehmend in die Gesellschaft und in die Rechtsordnung hineinwachsen, ist bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen ein gegensätzlicher Trend festzustellen, der mit einem progredienten Verlust an kognitiven Fähigkeiten und Kompetenzen einhergeht. Dies geschieht

- ▲ entweder aufgrund eines fortschreitenden *Alterungsprozesses*, der ihre Einsichts-, Entscheidungs- und Handlungsfähigkeit beeinträchtigen kann,
- ▲ oder aufgrund einer akut eintretenden oder chronisch verlaufenden *Erkrankung*, die gleichartige Auswirkungen vorübergehend oder dauerhaft verursachen kann.

In vielen Fällen ereignet sich der *Kompetenzverlust* allmählich und schleichend, wobei die alltäglichen Routinen noch aufrechterhalten werden können, neue und herausfordernde Aufgaben jedoch nicht mehr bewältigt werden. Die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit solcher Personen stellt hohe Anforderungen an den jeweiligen Untersucher, insbesondere wenn er die Person und ihre Vorgeschichte erst seit kurzer Zeit und infolge dessen nur unzureichend kennt. Deshalb sollten die jeweiligen Hausärzte bzw. langfristig in der Behandlung tätigen Ärzte/Psychotherapeuten bzw. auch die Angaben naher Angehöriger in die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit einbezogen werden.

Wie bei Minderjährigen ist auch bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen die Einbeziehung in *klinische Prüfungen* oder wissenschaftliche Experimente vom *individuellen Heilversuch* zu unterscheiden.

Für die Anwendung von Placebos bestehen in den beiden genannten Konstellationen nur begrenzte Möglichkeiten, deren Rahmen durch das AMG und das MPG vorgegeben ist. Diese sind im Kapitel „Rechtliche Problematik“ ausführlich dargestellt.

Bei nicht-einwilligungsfähigen *Erwachsenen* sind folgende Gruppen im Zusammenhang mit einer möglichen Placebo-Anwendung zu unterscheiden:

1. Menschen mit geistiger Behinderung, die dauerhaft in ihrer Einsichts-, Entscheidungs- und Handlungsfähigkeit beeinträchtigt sind.
2. Demenzkranke in fortgeschrittenen Stadien ihrer Erkrankung. Im Initialstadium kann eine Überprüfung durchaus zu dem Ergebnis kommen, dass die betreffende Person in der Lage ist, Sinn und Zweck einer klinischen Studie zu erfassen, die Aufklärungsmaßnahmen zu verstehen und auf dieser Grundlage ihre Einwilligung zu geben. Allerdings ist hier zu beachten, dass bei einem beginnenden Demenzprozess auch eine erhöhte Suggestibilität gegeben sein kann.
3. Wachkoma-Patienten und bewusstlose Patienten in Intensivpflege, mit denen eine Kommunikation nicht möglich ist.
4. Patienten mit bestimmten psychiatrischen Erkrankungen, deren Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit meist vorübergehend, seltener auch dauerhaft beeinträchtigt ist.
5. Notfallpatienten, deren Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit durch akute Erkrankungen, Unfälle, Intoxikationen oder durch die Exazerbierung chronischer Erkrankungen meist vorübergehend, selten auch dauerhaft, eingeschränkt oder aufgehoben ist.

Für die zuletzt genannte Patientengruppe (Notfallpatienten) ist die Einbeziehung in klinische Studien im AMG nicht hinreichend geregelt (vgl. Art. 41 Abs. 1, Satz 2 AMG). Eine interdis-

zipliniäre Arbeitsgruppe hat hierzu eine Handreichung erarbeitet, die im Internet veröffentlicht ist [www.aerzteblatt.de/09962] und über die im Deutschen Ärzteblatt berichtet wurde [Klinkhammer, 2009]. Im Hinblick auf die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit müsse man bei Notfallpatienten von deren *mutmaßlichem Willen* ausgehen. Dabei sei zu prüfen, ob sich aus früheren Äußerungen der Betroffenen Rückschlüsse auf eine Ablehnung, einer Beteiligung an klinischen Studien ziehen lasse, selbst wenn sie in deren wohlgemeintem Interesse lägen. In konkreten Notfallsituationen könne im Hinblick auf die Einwilligung allenfalls auch durch eine Begleitperson festgestellt werden, ob eine Vorsorgevollmacht (Vertreter, Betreuer) vorliege. Sofern dies nicht geklärt werden kann und akute Gefahr droht, greife § 41 Abs. 1 Satz 2 des AMG. Danach ist es gestattet, eine Behandlung einzuleiten, „die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“.

Die Autoren [Brückner et al., 2009] der Handreichung unterscheiden zwei unterschiedliche Fallkonstellationen:

1. Besteht bereits eine (wirksame) Standardtherapie, so kann davon ausgegangen werden, dass es dem mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht, wenn er im Rahmen einer Studie zusätzlich ein weiteres Präparat oder eine weitere Behandlungsmaßnahme erhält, die nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse einen Nutzen erwarten lässt (Add-on-Studie). Hingegen widerspricht in dieser Konstellation der Vergleich der Standardtherapie mit einem Placebo dem mutmaßlichen Willen des Patienten und ist daher nicht zulässig.
2. Gleichgültig, ob eine Standardtherapie existiert oder nicht, ist es erforderlich, dass die im Prüfplan vorgesehenen Behandlungsmaßnahmen für die betroffenen Patienten mit einem individuellen medizinischen Nutzen verbunden sind. An die Zulässigkeit der Einbeziehung nicht-einwilligungsfähiger Personen in klinische Studien sind dabei hohe Anforderungen gestellt, die in § 41 Absatz 3 AMG geregelt sind. Nach Wortlaut und Tenor des AMG ist in dieser Konstellation der Vergleich des Prüfpräparates mit einem Placebo nicht gestattet.

Wie aus diesen Ausführungen am Beispiel von nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten hervorgeht, sind bei den genannten Patientengruppen der Forschung enge Grenzen gesetzt. Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen an nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen, bei denen unter bestimmten Voraussetzungen gruppennützige Forschung möglich ist (§ 41 Abs. 2a), ist diese bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht gestattet (AMG § 41, Abs. 3), wohl aber der Heilversuch unter definierten Kriterien (AMG § 41, Abs. 3 Nr. 1–4). Diese Situation ist als problematisch anzusehen, weil damit bestimmten Gruppen von Kranken ein möglicher Behandlungsfortschritt vorenthalten wird. Auch von juristischer Seite wird dies teilweise so gesehen. Ein fehlender (potenzieller) Eigennutzen für die Betroffenen sei nicht ausreichend, um schon allein deswegen eine Verletzung der Menschenwürde zu bejahen. Der pauschale und ausnahmslose Ausschluss von Einwilligungsfähigen aus der Forschung qua Gesetz könne sogar umgekehrt gegen die Verfassung verstoßen [Taupitz, 2003/1].

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass in § 41 AMG, der die besonderen Voraussetzungen klinischer Prüfungen regelt, die Einbeziehung einer Kontrollgruppe bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht vorgesehen ist und auch der Fall der erst vor kurzer Zeit einwilligungsunfähig Gewordener nicht geregelt ist (vgl. Kapitel „Rechtliche Problematik“).

8.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Placeboanwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen Minderjährigen und Erwachsenen ist unter bestimmten Voraussetzungen möglich und wird in klinischen Studien wie auch der alltäglichen Praxis mitunter angewandt. Zur Anwendung in der Praxis existieren aber keine empirischen Studien. Neben den ethischen und rechtlichen Fragen, wie sie in den Kapiteln „Ethische Probleme“ und „Rechtliche Problematik“ erläutert worden sind, ist weiterhin zu beachten:

1. Nicht-Einwilligungsfähige Minderjährige wie Erwachsene stellen eine Personengruppe dar, die aufgrund ihrer Partizipationseinschränkungen einer besonderen Aufmerksamkeit und Fürsorge bedürfen.
2. Sie dürfen im Hinblick auf den medizinischen Fortschritt weder benachteiligt noch von diesem ausgeschlossen werden, sondern haben, wie Einwilligungsfähige, ein Recht auf Teilhabe an zeitgemäßen, wissenschaftlich begründeten Behandlungsmaßnahmen.
3. Nach derzeitiger Rechtslage dürfen erwachsene Nicht-Einwilligungsfähige in klinische Studien nur einbezogen werden, wenn dadurch für sie ein individueller Nutzen erwartet werden kann. Hingegen ist die Einbeziehung Minderjähriger in derartige Studien unter den engen Voraussetzungen der §§ 40 Abs. 4, 41 Abs. 2 AMG gestattet.
4. Es wird empfohlen, die nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen mit nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen im Hinblick auf Placebos in Studien grundsätzlich gleichzustellen. Dies bezieht sich sowohl auf den Einschluss in placebokontrollierte Studien als auch auf die Anwendung von Placebos in der Alltagspraxis.
5. Gleiches gilt für die Gruppe der kurzfristig nicht-einwilligungsfähig gewordenen Personen.

Literatur

- Brochhausen C, Seyberth HW** (Hrsg.): Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit? LIT-Verlag, Münster 2005.
- Brückner UB, Brockmeyer NH, Gödicke P, Kratz EJ, Scholz K, Taupitz J, Weber T:** Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien. Eine Handreichung für die Praxis (2009). www.aerzteblatt.de/09962
- Dettmeyer R** (2006): Medizin und Recht, 2. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina:** Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie im Kindesalter, Halle 2005.
- Helmchen H:** Ethische Implikationen placebokontrollierter Prüfungen von Psychopharmaka. Nervenarzt 2005; 76: 1319–1329.
- Klinkhammer G:** Der mutmaßliche Wille des Patienten. Deutsches Ärzteblatt 2009; 106: A962–A965.
- Koelch M:** Kindgerechte Aufklärung und Einwilligungsfähigkeit bei Kindern im Rahmen klinischer Prüfungen. Arzneimittelforschung/Drug-Research 2004; 54: 484–488.
- Koelch M, Schnoor K, Fegert JM:** The EU-regulation on medical products for paediatric use. Impacts on child and adolescent psychiatry and clinical research with minors. European Child and Adolescent Psychiatry 2007; 16, 229–235.
- Kurz R:** Ethik in der pädiatrischen Forschung. Monatsschrift für Kinderheilkunde 2003; 151: 1276–1281.
- Lohaus A, Albrecht R, Seyberth H:** Entwicklungsfähigkeit bei Kindern. Ergebnisse einer empirischen Studie und zukünftige Forschungsperspektiven. Monatsschrift für Kinderheilkunde 2002; 150: 1502–1507.

- Mehlitz H:** Die rechtliche Zulässigkeit bei placebokontrollierter klinischer Prüfungen nach der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes. Juristische Dissertation, Freie Universität Berlin 2008.
- Mühlbauer B, Jannsen K, Pichler J, Schoettler P:** Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. Deutsches Ärzteblatt 2003; 106: A25–A31.
- Ondrusek N, Abramovitsch R, Pencharz P, Koren G:** Empirical *examination* of the ability of children to consent to clinical research. Journal of Medical Ethics 1998; 24: 158–165.
- Piaget J:** Die Entwicklung des Erkennens. Klett, Stuttgart 1972.
- Piaget J, Fatke R, Kober H:** Meine Theorie der geistigen Entwicklung. Belz, Weinheim 2003.
- Remschmidt H:** Adoleszenz: Entwicklung und Entwicklungskrisen im Jugendalter. Thieme, Stuttgart 1992.
- Rothärmel S, Wolfslast G, Fegert JM:** Informed consent – Ein kinderfeindliches Konzept? Medizinische Rundschau 1999; 7: 293.
- Schulz E, Remschmidt H:** Psychopharmacology of depressive states in childhood and adolescence. In: Goodyer I (ed.): The depressed child and adolescent. 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge 2001: 292–324.
- Seyberth HW:** Was sind die Probleme der Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin? Arzneimittelforschung/Drug-Research 2004; 54: 766–768.
- Seyberth HW:** Pharmakologische Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter. In: Brochhausen C, Seyberth HW (Hrsg.): Kinder in Klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit? LIT-Verlag Münster 2005: 36–50.
- Seyberth HW:** Probleme der Arzneimittelanwendung bei Kindern. Deutsches Ärzteblatt 2009; 106: A23–A24.
- Tan J, Koelch M:** The ethics of psychopharmacological research in legal minors. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2008; 2: 39.
- Taupitz J:** Experimentelle Therapie bei einwilligungsunfähigen Patienten, insbesondere Kindern. Manuskript, Mannheim 2001.
- Taupitz J:** Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen. Stellungnahme zu dem Fragenkatalog der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“. Manuskript, Mannheim 2003 (Taupitz, 2003/1).
- Taupitz J:** Forschung mit Kindern. Juristen Zeitung 2003; 58: 109–118 (Taupitz, 2003/2).

9 Die Bedeutung der Rolle des Arztes und des therapeutischen Settings für den Placeboeffekt

9.1	Vorbemerkung	157
9.2	Die Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion für den Placeboeffekt	158
9.2.1	Vertrauen –	159
9.2.2	Empathie –	159
9.2.3	Fachkompetenz –	160
9.3	Rollenverständnis von Arzt und Patient	161
9.4	Das therapeutische Setting	164
9.5	Ökonomische Faktoren	164
9.6	Der Zeitfaktor	165
9.7	Bedeutung des Geschlechts des Arztes für die Arzt-Patient-Interaktion	166
9.8	Soziokulturelle Aspekte der Arzt-Patient-Interaktion	167
9.9	Verbale und non-verbale Kommunikation	168
9.10	Kommunikative Kompetenzen in der Aus- und Weiterbildung	169
9.11	Zusammenfassung	171

9 Die Bedeutung der Rolle des Arztes und des therapeutischen Settings für den Placeboeffekt

9.1 Vorbemerkung

Der Placeboeffekt ist ein wichtiges Element der ärztlichen Tätigkeit. Der hier verwendete, weit gefasste Placebo-Begriff (vgl. Kapitel „Definitionen“) schließt den Einfluss des Behandlungsumfeldes und der Arzt-Patient-Interaktion (therapeutisches Setting) ein.

Jeder therapeutischer Erfolg setzt sich aus spezifischen, auf die in einer bestimmten Intervention begründeten, das heißt funktional nachweisbaren, sowie aus unspezifischen Wirkfaktoren zusammen (vgl. Abb. 6). Deren zugrundeliegende Mechanismen sind zwar noch nicht hinreichend untersucht, müssen jedoch als therapeutisch relevant angesehen werden. Da unspezifische Wirkfaktoren im therapeutischen Kontext von erheblicher Bedeutung sein können, lässt sich der Behandlungserfolg nur maximieren, wenn diese auch genutzt werden. Die Voraussetzungen in der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung sind derzeit nicht optimal [van den Bussche, 2009].

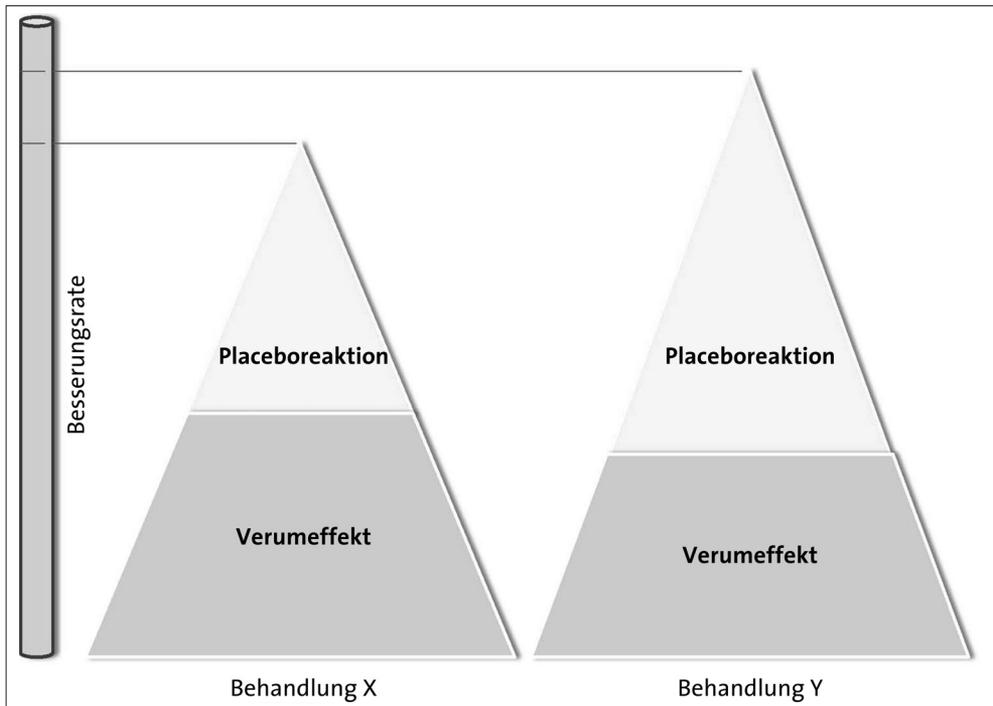


Abb. 6: Vergleich zweier Behandlungsformen X und Y.

In der medizinischen Praxis stellt sich die Frage, welche Faktoren dazu verhelfen, unspezifische Effekte zu fördern. Der Placeboeffekt, der ein wesentlicher Bestandteil unspezifischer Effekte ist, wirkt im psychosozialen Kontext (vgl. Kapitel „Definitionen“). Dieser psychosoziale Kontext ist im medizinischen Alltag maßgeblich durch die Qualität der Arzt-Patient-Interaktion geprägt. Daher dürfte klar sein, dass eine gute Arzt-Patient-Beziehung letztlich auch den Placeboeffekt fördert. Diesen Schluss legen zahlreiche Befunde aus der Placeboforschung nahe (vgl. Kapitel „Mechanismen“), wenn auch nur indirekt, weil bislang dazu nicht systematisch geforscht wurde.

9.2 Die Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion für den Placeboeffekt

Die Arzt-Patient-Beziehung vollzieht sich als ein dynamischer Prozess, der durch Interaktion gekennzeichnet ist. In der medizinsoziologischen und medizinpsychologischen Forschung besteht weitgehend Konsens darüber, dass die Wirksamkeit und der Erfolg medizinischer Maßnahmen u. a. von der Qualität des Kontakts zwischen Arzt und Patient abhängen [Kradin, 2008]. Unter den Faktoren, die den Placeboeffekt ausmachen, spielt die Interaktion zwischen Arzt und Patient eine zentrale Rolle.

1927 begann der ungarische Psychoanalytiker Michael Balint (1896–1970) in Budapest, Arbeitsgruppen für praktische Ärzte mit dem Ziel einzurichten, die Arzt-Patient-Beziehung und insbesondere deren unbewusste Anteile mit Hilfe psychoanalytischer Methoden zu erforschen. In seiner Gruppenarbeit rückte er die Analyse der Arzt-Patient-Beziehung und ihre Bedeutung für den Heilungsprozess („Droge Arzt“) in den Mittelpunkt des Interesses. Seine Gruppenarbeit beruht auf der Erkenntnis, dass „das am allerhäufigsten verwendete Heilmittel der Arzt selber sei“ und „dass es für dieses hochwichtige Medikament noch keinerlei Pharmakologie gibt.“ [Balint, 1965, 15; Luban-Plozza et al., 1996].

Der Arzt kann, worauf Balint als einer der ersten hinwies, durch sein Verhalten wie eine „Droge“ wirken; seine Suggestionskraft ist sehr groß. In einer Studie von Gliedmann et al. [1957] reagierten nur 25 % der Ulkuspatienten auf die Placeboapplikation durch eine Schwester positiv, wohingegen die Anwesenheit des Arztes bei 70 % Symptombesserung bewirkte [Gliedman/Gantt/Teitelbaum, 1957]. Dieses Phänomen wurde in früheren Studien mit dem sog. „Hawthorne-Effekt“ [Lück, 2009] in Verbindung gebracht.⁷³

Auch die Art der Diagnoseübermittlung spielt eine Rolle. Eine Studie [Thomas, 1987] zeigte, dass Patienten, die eine klare Diagnose bekamen, sich trotz Placebogabe deutlich verbesserten (64 % versus 36 %) als Patienten, die vom Arzt im Dunkeln gelassen wurden („ich weiß nicht, was sie haben“). Bereits 1981 konnte in einer randomisierten Studie beobachtet werden, dass schon die Art und Weise, wie der Arzt eine Diagnose stellt, eine Reaktion hervorrufen kann [Sox/Margulies/Sox, 1981]. Von 176 Patienten, die an einem Brustschmerz litten, der keine kardiologischen Ursachen hatte, und die mit denselben Medikamenten behandelt wurden, musste sich die Hälfte einem EKG und einem Bluttest unterziehen. Obwohl EKG und Bluttest in allen Fällen einen negativen Befund ergab, hatte diese Gruppe anschließend weniger Schmerzen und war mit dem Behandlungsverlauf zufriedener. Schon die alleinige Anwe-

⁷³ Eine Vielzahl weiterer, verwandter sozialpsychologischer Phänomene könnten hier ebenfalls genannt werden. Wir wählen den Hawthorne-Effekt ausdrücklich zu Zwecken der Illustration, um auf die Bedeutung von wahrnehmungs- und gruppendynamisch bedeutsamen Phänomenen aufmerksam zu machen.

senheit des Arztes kann demnach einen Einfluss haben. Entsprechend war in einer anderen Studie eine „Placebospritze“, die vom Arzt im Weißen Kittel verabreicht wurde, genauso wirksam wie eine verdeckte (automatisch) Injektion von Morphin [Amanzio/Pollo/Maggi/Benedetti, 2001]. Aus der Vielzahl der einschlägigen Studien sei noch die an Asthmapatienten erwähnt [Luparello/Leist/Lourie/Sweet, 1970]. Die Inhalation eines Asthmamittels zeigte größere Wirkung, wenn der Arzt den Patienten darüber aufklärt hatte, auf welche spezifische Weise das Medikament wirkt.

Dass die Arzt-Patienten-Beziehung einen wesentlichen Anteil am Placeboeffekt hat, zeigte eine aktuelle Studie [Kaptchuk et al., 2008], in der 262 Patienten mit Reizdarmsyndrom drei Gruppen zugeteilt wurden. Eine Gruppe bekam keine Therapie (Wartegruppe), die zweite Gruppe erhielt Scheinakupunktur ohne Zuwendung des Arztes und die dritte Gruppe Scheinakupunktur mit Zuwendung des Arztes. In der Scheinakupunkturgruppe ohne Zuwendung besserten sich 44 %, der größte Effekt zeigte sich in der Gruppe mit Zuwendung (62 %).

9.2.1 Vertrauen

Das Vertrauen zum Arzt wird im Allgemeinen als die Grundlage einer jeglichen Heilkunde angesehen [Leeser, 1927, 154; Schultz, 1944; Imber, 2008]. Empirische Studien belegen die Bedeutung dieses Vertrauensverhältnisses (de Ridder/Depla/Severens/Malsch, 1997). Vertrauen ist einer der entscheidenden Bewertungsmaßstäbe für die Zufriedenheit von Patienten, wie eine aktuelle empirische Befragung der Patienten von mehr als 50 verschiedenen Hausärzten zeigt [Dobbelstein, 2009]. Patienten suchen immer häufiger nach verlässlichen und für sie nachvollziehbaren Indikatoren (vgl. Kapitel 9.2.3), auf deren Basis sie über den Gesamteindruck sowie die medizinische Behandlungsqualität urteilen können. Das Vertrauen des Patienten zu gewinnen, ist für den Arzt trotz der Situation (Hilfsbedürftigkeit), in der sich dieser befindet, „kommunikationsintensiv“, wie der Kommunikationswissenschaftler Maximilian Gottschlich betont [Gottschlich, 2007, 179]. Fachkenntnisse allein begründen kein Vertrauen.

Von der US-amerikanischen Agency for Health Care Policy and Research wurde Mitte der 1990er Jahre das Modell einer tragfähigen Partnerschaft („sustained partnership“) entwickelt, in dem das Vertrauen zum Arzt ebenfalls eine zentrale Rolle spielt [Leopold /Cooper/Clancy, 1996; Brody/Brody, 2002, 252]. Weil der Patient den Arzt für glaubwürdig und verlässlich hält, hat er Vertrauen, dass dieser in seinem Interesse handelt. In diesem Zusammenhang wird in der Placeboforschung auch das Loyalitätsverhältnis, das Arzt und Patient eingehen, diskutiert [Spiro, 1986, 239 f.]. Vertrauen ist ein wichtiger Parameter für den Erwartungseffekt, der als einer der Erklärungen für den Placeboeffekt angesehen wird [Kirsch, 1997].

9.2.2 Empathie

Empathie kann verschieden definiert werden. Eine Forschergruppe [Mercer/Reynolds, 2002] versteht darunter die Fähigkeit,

- ▲ die Situation, die Perspektive und die Gefühle des Patienten sowie die Bedeutungen, die damit verknüpft sind, nachzuempfinden. Ein rein rationales Verständnis allein reicht nicht aus.

- ▲ dieses Verstehen zu kommunizieren und seine Richtigkeit zu überprüfen;
- ▲ auf der Basis dieses Mitempfindens dem Patienten therapeutisch zu helfen.

Empathie ist mehr als Mitleid und lässt sich nicht auf den kognitiven Aspekt reduzieren. Zahlreiche bildgebende Untersuchungen belegen, dass bei empathischen Menschen, wenn sie Menschen erleben, die Schmerzen empfinden, die gleichen Hirnareale aktiviert werden, wie z. B. bei Menschen, die an Schmerzen leiden. Hirnphysiologisch kommt es dabei zu einer Art stellvertretenden bzw. geteilten Emotionsempfindung. Empathische Menschen erleben das Leiden (z. B. Schmerz) eines anderen daher auch viel umfassender und eindrücklicher als solche, die rational die Perspektive anderer einnehmen [Decety/Ickes, 2009]. Empathie wird daher im Englischen als „feeling with“ gekennzeichnet (im Gegensatz zu „feeling for“). Untersuchungen zeigen aber auch, dass hirnelektrische Veränderungen an ganz bestimmte Beziehungsqualitäten gebunden sind. So bleiben typische empathische Empfindungen aus, wenn zum anderen Menschen ein misstrauisches oder affektiv neutrales Verhältnis besteht.

Empathie beeinflusst den Behandlungserfolg positiv. Um empathisches Verhalten von Ärzten aus der subjektiven Perspektive von Patienten adäquat zu erfassen, werden in der Forschung validierte Messverfahren angewandt.⁷⁴

In einer Fülle von empirischen Studien [Beckman/Frankel, 1984; Marvel/Epstein/Flowers et al., 1999; Suchman/Matthews, 1988; Nightingale/Yarnold/Greenberg, 1991; Levinson/Gorawara-Bhat/Lamb, 2000; Zachariae R et al., 2003; Mercer/Watt/Reilly, 2001; Maguire/Pitceathly, 2002] konnte nachgewiesen werden, dass ärztliche Empathie therapeutisch relevant ist, indem sie z. B. in Hinblick auf den Patienten:

- ▲ die Diagnosegenauigkeit verbessert,
- ▲ die Adhärenz⁷⁵ erhöht,
- ▲ das Vertrauen in den Arzt stärkt,
- ▲ den Patienten befähigt, mit der aktuellen Krankheitssituation umgehen zu können („Patient Enablement“),
- ▲ emotionalen Distress, also diejenigen Reize, die als unangenehm, bedrohlich oder überfordernd gewertet werden, abbauen hilft.

In einer explorativen Querschnittstudie [Neumann et al., 2007] mit onkologischen Patienten wurde beispielsweise festgestellt, dass sich die subjektiv wahrgenommene ärztliche Empathie positiv auf den Grad der Depression und Lebensqualität der Patienten auswirkt.

9.2.3 Fachkompetenz

Wenn auch nicht an erster Stelle im Patientenranking, doch sehr weit oben in der Prioritätenliste steht die ärztliche Fachkompetenz, die allerdings der psychosozialen Kompetenz, die oft

⁷⁴ Eine solche standardisierte Messung ärztlicher Empathie bietet z. B. ein von schottischen Wissenschaftlern entwickelter Fragebogen (Consultation and Relational Empathy Measure = CARE). Dieses Verfahren wurde von der Arbeitsgruppe um Mercer auf breiter theoretischer und empirischer Basis entwickelt. Es liegt inzwischen auch eine deutsche Fassung vor, deren Validität in einigen Studien bereits erfolgreich getestet wurde. Weiterhin ist auf die Empathic Concern Scale des Interpersonal Reactivity Tests und die Balanced Emotional Empathy Scale zu verweisen, mit deren Hilfe auch signifikante Korrelationen mit bestimmten Hirnregionen gefunden wurden.

⁷⁵ Dieser Begriff hat den älteren Begriff „compliance“ inzwischen weitgehend ersetzt.

den Ausschlag für die Patientenzufriedenheit gibt, meist nachgeordnet ist [Hall/Dornam, 1988]. Gleichwohl ist die Einschätzung der medizinisch-fachlichen Kompetenz nicht zu unterschätzen. Dieser Aspekt der Arzt-Patient-Beziehung soll daher kurz betrachtet werden. Eine Befragung von 30.000 Patienten in 450 Arztpraxen kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass von 66 % der Patienten in der ärztlichen Versorgung die medizinisch-fachliche Kompetenz besonders geschätzt wird [Dierks et al., 2001, 141]. An zweiter Stelle steht in der Patientenpräferenz die gründliche Aufklärung über die Krankheit. In einer vergleichenden Studie zur Patientenerwartung in acht Ländern, bei der 3.540 Patienten befragt wurden, fanden Forscher heraus, dass für 70 bis 80 % der Befragten es sehr oder äußerst wichtig war, dass der Arzt ihres Vertrauens seine Fachkompetenz ständig erweitert [Grol et al., 1999]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine neuere Studie über die Erwartung von Patienten an Heilpraktiker. Die fachliche Kompetenz wurde in diesem Fall ebenfalls an der Bereitschaft festgemacht sich weiterzubilden. 60 % der Befragten maßen diesem Merkmal eine hohe Bedeutung bei [Köntopp, 2008].

Empirische Untersuchungen zur Patientenzufriedenheit zeigen, dass neben der subjektiven Einschätzung der Fachkompetenz noch weitere Aspekte eine Rolle spielen, auf die in diesem Zusammenhang aber nicht näher eingegangen werden kann, z. B.:

- ▲ Psychosoziale Kompetenz
- ▲ Information und Aufklärung
- ▲ Praxisorganisation, administrativer Aufwand
- ▲ Erreichbarkeit, Zugänglichkeit und Verfügbarkeit
- ▲ Individuelle Kosten
- ▲ Einrichtung und Ausstattung
- ▲ Qualitätsmanagement
- ▲ Behandlungsergebnis
- ▲ Versorgungskontinuität

9.3 Rollenverständnis von Arzt und Patient

Die Art und Weise, wie Arzt und Patient ihre jeweilige Rolle einnehmen, trägt dazu bei, jene Faktoren zu fördern oder zu mindern, die sich auf die medizinische Intervention auswirken. Wie Arzt und Patient kommunizieren, ist dabei entscheidend. Im Gegensatz zu früher äußern heute mehr und mehr Patienten den Wunsch, am Prozess der Entscheidungsfindung für eine optimale Behandlung aktiv teilzuhaben. Viele Patienten nehmen sich dabei selbst in die Verantwortung und sind bereit, Verantwortung für das eigene gesundheitsrelevante Verhalten zu übernehmen. Dies erleichtert einerseits die Zusammenarbeit von Arzt und Patient. Andererseits fordert es den Arzt auch, weil sein Handeln vom Patienten kritischer bewertet wird und er gegebenenfalls sich mehr rechtfertigen muss. Ein intensiver Austausch zwischen Arzt und Patient kann aber das Vertrauensverhältnis stärken und so jene Faktoren fördern, die dem Genesungsprozess zuträglich sind. Aus dieser Sicht ist das Rollenverständnis von Arzt und Patient für den Placeboeffekt bedeutsam.

Je nach Tätigkeitsfeld des Arztes und der Krankheitssituation (chronische Krankheit, Befindlichkeitsstörungen etc.) ergeben sich hinsichtlich der Relevanz und Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion Unterschiede. Auch die Grundeinstellung des Arztes (s. Abb. 7) spielt eine Rolle. Selbst die irrtümliche Pseudo-Placebogabe – irrtümlich im Sinne einer oft unkritischen,

Grundeinstellungen des Arztes zur Wirkung des Placeboeffekts

- A. Überzeugt; arbeitet vorwiegend auf Grundlage unspezifischer Effekte
- B. Überzeugt; setzt ihn ein als Ergänzung zur Schulmedizin (z. B. zur Reduktion von Nebenwirkungen)
- C. Überzeugt; hält ihn aber irrtümlich für spezifisch (leitliniengerechtes Vorgehen)
- D. Skeptisch; setzt Placebo aber als therapeutische Maßnahme auf Wunsch des Patienten ein
- E. Nicht überzeugt; gibt Placebo oder Pseudoplacebo aber als therapeutische Maßnahme (z. B. Igl-Leistungen)



Abb. 7: Grundeinstellungen des Arztes zur Wirkung des Placeboeffekts.

aber häufig sehr überzeugend durchgeführten „unwirksamen“ Behandlung – kann eben doch wirksam im Sinne eines Placeboeffektes sein. Bezeichnenderweise kommt hier die Persönlichkeit des Arztes mehr zum Tragen als seine wissenschaftlich rationale Grundausbildung. Dabei handelt es sich um Wirkungen, die als additiv zu der ggf. von der evidenz-basierten Medizin beschriebenen spezifischen Wirkung von z. B. Medikamenten verstanden werden können. Das Paradoxon der Wirksamkeit unwirksamer Maßnahmen und das besonders ausgeprägte soziale und kommunikative Profil einzelner Ärzte in diesem Behandlungssektor sind für naturwissenschaftlich geprägte Mediziner schwer zu akzeptieren, aber existent (vgl. auch die vorherige Abb. 6). Es ergibt sich somit die Frage, ob übertrieben kritisch auf interne Validität der Wirksamkeit fixierte Ärzte den additiven Gewinn durch die unspezifischen Effekte (u. a. des Placeboeffektes) verschenken.

Je nach Haltung und Persönlichkeit des Patienten ergeben sich ebenfalls unterschiedliche Beziehungskonstellationen. Eine Studie [Coulter/Magee, 2003] aus dem Jahre 2003 kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass nicht alle Patienten im gleichen Maße eine aktive Rolle wünschen. Von 1.000 Patienten aus acht europäischen Ländern, gaben mehr als die Hälfte

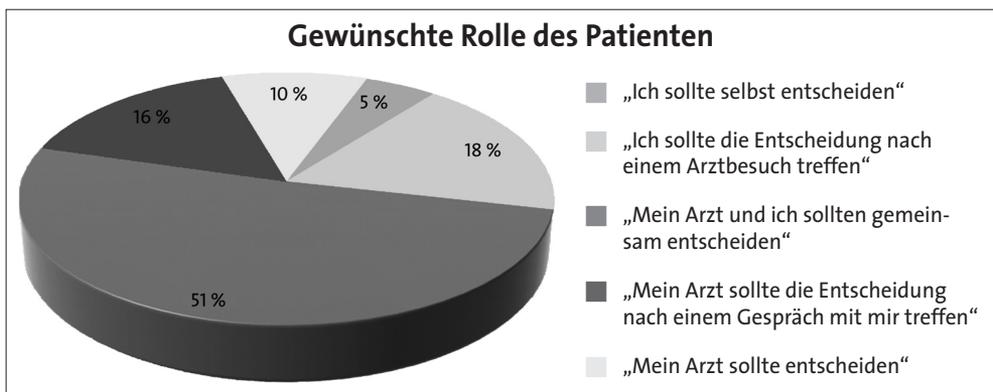


Abb. 8: Ergebnisse einer europäischen Patientenbefragung 2002; nach Coulter/Magee, 2003.

der Befragten an, dass sie als Patient in die Entscheidungsfindung eingebunden werden wollen (eher partizipativ). Knapp ein Viertel bevorzugte, die Entscheidung allein zu treffen. Ein Viertel war bereit, diese ganz dem Arzt zu überlassen (eher paternalistisch – vgl. Abb. 8).

Patienten und ihre Angehörigen erwarten zunehmend eine Information über ihre Diagnose, den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Patienten eher an eine Therapie halten (i. S. einer besseren Therapie-Adhärenz), wenn die Behandlung aus einer Konsensentscheidung von Arzt und Patient resultiert [Hayne et al., 2007; Stewart, 1996; Stollberg, 2008]. Die Patienten zeigen in diesem Fall eine bessere Akzeptanz gegenüber ihrer Erkrankung, leiden weniger unter den Symptomen ihrer Erkrankung und sind weniger depressiven Stimmungen ausgesetzt. Diesen wechselseitigen Prozess, in dem Informationen ausgetauscht werden, um dann über einen Abwägungsprozess zu einer gemeinsamen Entscheidung zu gelangen, für die die beteiligten Partner gemeinsame Verantwortung übernehmen, bezeichnet man auch als „shared-decision-making“.

Allerdings fällt es manchen Ärzten immer noch schwer, sich vom „traditionellen“ Rollenverständnis zu lösen, indem sie medizinische Entscheidungen ohne partnerschaftliches Einbeziehen des Patienten treffen. Dennoch hat sich ein grundlegender Wandel vollzogen, so dass die Ergebnisse einer Studie aus den frühen 1970er Jahren, nach der vielen Ärzten das subjektive Urteil der Patienten nach der getroffenen Entscheidung unerheblich scheint, für die Gegenwart nicht mehr repräsentativ sein dürften [Koch, 1972; Kaplan et al., 1996].

Dass ein partnerschaftlich gestaltetes Arzt-Patient-Verhältnis, auch unter Einbeziehung des jeweiligen Lebenspartners, den Placeboeffekt maximieren hilft, belegen zahlreiche Studien. Nach der Übersichtsarbeit von Stewart (vgl. Tab. 5) erweist sich der Konsens von Arzt und Patient in der Entscheidungsfindung als „a key variable that influenced outcomes. [Stewart, 1995]“

Tab. 5: Therapeutische Auswirkungen eines partizipativen Arzt-Patient-Verhältnisses, Stewart [1995], modifiziert nach Moerman [2002], Tab. 4.1

Form der Patientenbeteiligung	Nachgewiesene therapeutische Auswirkungen
Patient wird aufgefordert, mehr Fragen zu stellen	Angstreduzierung [Thompson et al., 1990]
Patient bekommt mehr Informationen	Veränderung physiologischer Parameter [Kaplan et al., 1989]
Arzt gibt verständliche Informationen in Verbindung mit emotionaler Unterstützung	Reduzierung der Krankheitssymptome [Heszen-Klemens/Lapinska, 1984]
Arzt und Patient stimmen in der Beurteilung des Gesundheitsproblems überein	Besserung der Symptome [Bass et al., 1986]
Arzt zeigt Bereitschaft zum shared-decision making	Angst wird reduziert [Fallowfield et al., 1990; Fallowfield/Jenkins, 1999]

Gleichwohl ist in der Praxis zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten an der Entscheidung beteiligt werden wollen und sich daher in einem paternalistischen Arzt-Patient-Verhältnis am wohlsten fühlen. In diesem Fall kann der Arzt einen Placeboeffekt bewirken, indem er die „autoritäre“ Rolle, die ihm von Seiten des Patienten zugedacht wird, souverän und überzeugend einnimmt [Brody/Brody, 2002; Ausfeld-Hafter, 2007].

9.4 Das therapeutische Setting

Das therapeutische Setting (die therapeutische Situation) ist heute weit entfernt, optimal für den Placeboeffekt zu sein: es herrschen Arztmangel, erhöhter Dokumentationsaufwand etc. Dennoch sollen einige Punkte erwähnt werden, die das therapeutische Setting unterstützen.

In einer medizinsoziologischen Studie [Schmädel, o.J.] finden sich die folgenden Ratschläge. Es geht dabei vor allem darum, wie die kontextuellen Rahmenbedingungen für eine ärztliche Praxis, insbesondere für das Sprechzimmer, im Sinne der Patientenzufriedenheit optimiert werden können:

- ▲ Die Ausgestaltung der Praxis sollte ärztliche Kompetenz signalisieren.
- ▲ Die Praxis sollte so eingerichtet sein, dass der Patient das Gefühl vermittelt bekommt, man gehe auf seine Bedürfnisse ein.
- ▲ Das Sprechzimmer darf nicht den Eindruck erwecken, dass der Arzt sich hinter seinem Schreibtisch verschanzt und eine Barriere zwischen sich und dem Patienten für nötig hält.
- ▲ Der Patient sollte wählen können, wie nahe er dem Arzt kommen, d. h. wie nahe er bei ihm sitzen möchte.

Außerdem spielen die Kompetenz und die Freundlichkeit des Personals eine Rolle.

Zur weiteren Optimierung der unspezifischen Effekte im therapeutischen Setting können folgende Hinweise (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) hilfreich sein:

- ▲ Finden Sie heraus, inwieweit der Patient in die Entscheidungsfindung einbezogen sein möchte (eher paternalistisches oder eher partizipatives Modell)
- ▲ Zeigen Sie Interesse am Patienten und seinen Sorgen und Bedürfnissen, nicht nur verbal, sondern auch nonverbal.
- ▲ Haben Sie Geduld, nehmen Sie sich Zeit, zeigen Sie Zuwendung („Empathie“) und schaffen Sie Vertrauen.
- ▲ Machen Sie – soweit für den Therapieerfolg sinnvoll – Diagnose und Therapie für den Patienten durchschaubar.
- ▲ Vermeiden Sie abwertende Äußerungen. Arbeiten Sie mit den Erwartungen des Patienten – nicht gegen sie.
- ▲ Geben Sie dem Patienten das Gefühl, er könne selbst etwas gegen seine Erkrankung tun.
- ▲ Betonen Sie die Wirksamkeit des angewandten therapeutischen Verfahrens.
- ▲ Neben Lächeln, Aufmerksamkeit, Augenkontakt und allgemeiner Freundlichkeit erwarten Patienten von Ihnen auch einen Händedruck zur Begrüßung oder bei der Verabschiedung.
- ▲ Richten Sie Ihr therapeutisches Umfeld patientenfreundlich ein.
- ▲ Verweisen Sie auf Ihre fachliche und psychosoziale Kompetenz (Wartezimmergestaltung, Homepage u. Ä.).

9.5 Ökonomische Faktoren

Eine relativ neue Hypothese besagt, dass auch der Preis für eine Behandlung oder für ein Medikament, eine Variable des Placeboeffekts ist [Bains, 2009]. Eine neuere Studie [Waber et al., 2008] hat z. B. gezeigt, dass ebenfalls die Höhe des Preises für ein Arzneimittel den Placeboeffekt beeinflussen kann. Im Rahmen einer Studie erhielten knapp 100 Teilnehmer leichte Elektroschocks. Dann bekamen sie ein Placebo. Die Hälfte der Teilnehmer erhielt dazu eine Bro-

schüre, in der das Scheinmedikament als neues Schmerzmittel für 2,50 Dollar pro Pille ausgewiesen wurde. Die anderen erfuhren, dass die Tablette nur 10 Cent kostete. Bei 85 % derjenigen, die glaubten, ein teures Medikament zu nehmen, wirkte das vermeintliche Schmerzmittel. Aber nur bei 61 % derjenigen, die das scheinbar billige Medikament nahmen, besserten sich die Schmerzen. Das gibt einen Hinweis darauf, dass preiswerte Medikamente offenbar nicht so gut wirken wie teure.

Dies zeigt sich bei der Umstellung von teureren Originalpräparaten auf preiswerte Generika. Im Rahmen einer Befragung an deutschen Hausarztpatienten berichteten 12 % über eine schwächere Wirksamkeit und 13 % über neue Nebenwirkungen im Vergleich zum Originalpräparat [Himmel et al., 2005]. Der Skeptizismus der Patienten war besonders ausgeprägt, wenn sich die Patienten vom Arzt schlecht informiert fühlten und sie den Eindruck hatten, dass Generikasubstitution zur Rettung des deutschen Gesundheitssystems erfunden und nun auf ihrem Rücken ausgetragen wurde. Aber auch 46 % von den befragten Hausärzten berichteten über Wirkungsunterschiede und 62 % über Unterschiede bei den Nebenwirkungen nach Umstellung auf Generika [Simmenroth-Nayda et al., 2006]. So wurde explizit die Gleichwertigkeit zwischen Belok zok® und Metoprolol® Generika angezweifelt. Einen wesentlichen Faktor sehen Ärzte in dem Gespräch mit dem Patienten und der zu leistenden Überzeugungsarbeit. Dieses Argument wiederum passt exakt zu den Angaben der Patienten, die bei Umstellung auf Generika unzufrieden sind, weil sie sich unzureichend beraten fühlen. Man kann davon ausgehen, dass bei ausreichender Überzeugungsarbeit durch Ärzte die Patienten auch den preiswerteren Arzneimitteln vertrauen würden – ein weiteres Argument für die Rolle des Arztes als Vermittler zur Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln.

9.6 Der Zeitfaktor

Wie erfolgreich die Kommunikation zwischen Arzt und Patient verläuft, ist außerdem vom Faktor Zeit abhängig. Die Zeit, die Ärzte einem Patienten widmen können, ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund gesundheitsökonomischer Entwicklungen weltweit geringer geworden. Wie eine amerikanische Studie herausgefunden hat, hängt die Zufriedenheit des Patienten und indirekt die Placeboreaktion damit zusammen, ob der Arzt sich aus Sicht des Kranken ausreichend Zeit nimmt [Lin et al., 2001; Wilson, 1985; Morrell et al., 1986; Deveugele et al., 2002, Stunder et al., 2008]. Doch nicht nur der Zeitaufwand für das Gespräch mit dem Patienten ist entscheidend, sondern auch der Zeitpunkt, wann der Bericht des Patienten über seine Symptome zum ersten Mal vom Arzt unterbrochen wird. Dass der Patient zu Beginn einer Konsultation ausreden kann, ohne gleich vom Arzt unterbrochen zu werden, gilt inzwischen als ein wichtiges Element patientenzentrierter Medizin. Eine quantitative und qualitative Sekundäranalyse von 137 Konsultationen bei 52 Allgemeinärzten anhand von Gesprächsaufzeichnungen kam zu dem Ergebnis, dass die ununterbrochene Eingangsredezeit des Patienten im Mittel nur 11 bis 24 Sekunden dauerte [Wilm/Knauf/Peters/Bahrs, 2004; Langewitz et al., 2002]. Die Gesamtzeit für die Konsultation lag bei 6 bis 11 Minuten. Bei der Studie kam zudem heraus, dass die Unterschiede zwischen den Hausärzten recht groß sind; dennoch neigen viele Ärzte offenbar dazu, den Patienten eher früh als zu spät zu unterbrechen. Die Unterbrechungen erfolgen meist, um Details der symptombezogenen Anamnese – zeitlicher Beginn und Verlauf, Begleitsymptome – zu ergänzen oder zu vertiefen. Eine ausführlichere ununterbrochene Eingangsredezeit des Patienten verlängerte im Übrigen nicht die Gesamtzeit der

Konsultation. Nach Einschätzung der Autoren dieser Studie kann kein Zweifel daran bestehen, dass die Möglichkeit zu Beginn einer Konsultation ausreden zu können, zur Zufriedenheit des Patienten beiträgt und dass eine längere Konsultationszeit nicht unbedingt notwendig ist. Darauf deuten auch die Ergebnisse einer Schweizer Studie hin. Eine Arbeitsgruppe am Kantonsspital Basel stattete 14 Ärzte mit einer knappen Verhaltensanweisung und einer Stoppuhr aus. Die Daten von 335 Patienten zeigen, dass 78 % der Patienten weniger als 2 Minuten für ihr Anliegen benötigten und nur 2 % länger als 5 Minuten sprachen. Als einzige soziodemographische Variable zeigte das Alter einen Einfluss: Die 50- bis 87-Jährigen sprachen im Schnitt 31 Sekunden länger als die 17- bis 29-Jährigen [<http://www.ch-forschung.ch/index.php?artid=172>, letzter Zugriff 3.11.2009].

Nicht nur für den Hausarzt, auch für den klinisch tätigen Arzt kommen medizinisch-soziologische Untersuchungen zu einem ähnlichen Schluss. „Trotz einer patientenorientierten Grundhaltung“, so geht aus einer neueren Dissertation hervor, „weist das ärztliche Kommunikationsverhalten in Teilen in Richtung eines Aktiv-Passiv-Modells, in dem die Mitarbeit des Patienten eingeschränkt ist.“ [Müller, 2006]. Die Forderung nach geringen Wartezeiten und zügiger Terminvergabe (angesichts der heute nicht unüblichen Wartezeiten auf einen Facharzttermin zwischen zwei und drei Monaten) zusammen mit der Forderung nach mehr Zeit in der Sprechstunde für die einzelne Konsultation gleicht unter den gegenwärtigen gesundheitspolitischen Bedingungen dem Problem der Quadratur des Kreises!

9.7 Bedeutung des Geschlechts des Arztes für die Arzt-Patient-Interaktion

Die ärztliche Kommunikation hat Einfluss auf die Zufriedenheit von Arzt und Patient, die Adhärenz und das psychische und physische Wohlbefinden des Patienten [Stewart, 1995] und kann über ein partnerschaftlich gestaltetes Arzt-Patientenverhältnis den Placeboeffekt verstärken (s. o.). Unabhängig vom medizinischen und professionellen Kontext verfügen Frauen über einen anderen Kommunikationsstil als Männer: sie geben mehr über sich preis, vermitteln häufiger und intensiver Signale der nonverbalen Kommunikation, muntern ihr Gegenüber zum Sprechen auf und unterbrechen ihre Gesprächspartner seltener [Roter et al., 2002]. Dies spiegelt sich auch im Verhalten von Ärztinnen wider: sie gehen im Gespräch mit den Patienten und Patientinnen mehr auf psychosoziale Aspekte ein und bauen eher ein partnerschaftliches Verhältnis zu diesen auf als ihre männlichen Kollegen und verzichten oft auf die Betonung soziokultureller Statusunterschiede. Es gibt insgesamt mehr positive Gesprächsinhalte und die Gespräche dauern etwas länger. Der Gesprächsstil der Ärztinnen kann somit als patienten-zentrierter gelten als derjenige ihrer männlichen Kollegen, während der Informationsgehalt etwa vergleichbar ist [Hall/Roter, 2002; Roter et al., 2002; Mast et al., 2008; Rabady/Rebhandl, 2009, Schmidt Mast et al., 2009; Roter et al., 2006]. In einer Universitätsambulanz waren die Patienten unabhängig von ihrem eigenen Geschlecht stets zufriedener mit den weiblichen Ärztinnen, und neben dem höheren Anteil psychosozialer Gesprächsanteile wurde auch der Besprechung von präventiven Maßnahmen eine größere Beachtung geschenkt [Mast et al., 2007].

Es liegen nur wenige Studien vor, die Gesprächsdyaden untersuchen, d. h. den Einfluss der vier möglichen Geschlechterkombinationen auf die Gesprächsführung und Zufriedenheit [Schmidt Mast/Cronauer, 2009]. In einer Untersuchung an 167 Studenten und Studentinnen

im Rahmen eines simulierten Arzt-Patienten-Gesprächs hatte beispielsweise ein teilnehmender Gesprächsstil keinen Einfluss auf die Patienten einer männlich-männlichen Dyade – bei den Patientinnen jedoch war eine warmherzige Gesprächsführung seitens der Ärztin besonders bedeutsam. Man vermutet, dass Patientinnen, die dem Arztberuf ein männliches Bild zuordnen, gerade von weiblichen Ärztinnen ein besonders rollenkonformes Verhalten erwarten [Mast et al., 2007]. Im Zusammenhang mit der typischen Geschlechterrolle ist wahrscheinlich auch das am meisten konfliktbeladene Gespräch zwischen jüngeren Ärztinnen und älteren Patienten zu sehen. Je ausgeprägter der Altersunterschied, desto größer möglicherweise die Unzufriedenheit der Patienten, hierzu gibt es widersprüchliche Befunde [Shah/ Ogden, 2006]. Hinzu kommt, dass sich in diesen Gesprächen das Verhalten der Ärztinnen wandelt und diese mit mehr Dominanz und weniger Freundlichkeit – wahrscheinlich aus Unsicherheit – reagieren [Hall et al., 1994].

Die genannten Aspekte lassen vermuten, auch wenn es dafür keine konkreten Belege gibt, dass weibliche Ärztinnen die in Tabelle 5 genannten Aspekte in einem größeren Umfang in ihrem Gesprächsstil einfließen lassen [Rabady/Rebhandl, 2008] und möglicherweise damit größere Placebowirkungen erzielen. So fiel z. B. auf, dass männliche Versuchsteilnehmer an einer Analgesie-Studie weniger Schmerzsymptome schilderten, wenn das Experiment von einer Frau geleitet wurde [Flaten et al., 2006] und weiblichen Akupunkturistinnen ein größeres Vertrauen entgegengebracht wurde als ihren männlichen Kollegen [White et al., 2003]. Im Bereich der geschlechtsspezifischen Einflüsse auf den Placebo- und Noceboeffekt besteht erheblicher Forschungsbedarf [Klosterhalfen et al., 2009].

9.8 Soziokulturelle Aspekte der Arzt-Patient-Interaktion

Soziokulturelle Aspekte in der Medizin werden in den USA schon lange unter dem Aspekt der „race, ethnic and social disparity“ [Cooper et al, 2003] diskutiert. So wird berichtet, dass Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung von weißen Ärzten weniger in Entscheidungen einbezogen werden und andererseits diese Patienten ihren weißen Ärzten weniger Vertrauen entgegenbringen und weniger zufrieden sind als weiße Patienten mit weißen Ärzten [Institutes of Medicine, 2003]. Bei Ethnien-konkordanten (Arzt und Patient beide afro-amerikanischen Ursprungs oder beide weiß) Visiten dauerte das Gespräch 2 Minuten länger, es wurden mehr Gemeinsamkeiten und positive Einstellungen ausgetauscht, was sich vermutlich auf die höhere Patientenzufriedenheit auswirkte [Cooper et al., 2003; Johnson et al., 2004]. Auch wurde der Gesprächsstil häufiger als partizipativ im Vergleich zu nicht-konkordanten Arzt-Patientenkontakten [Cooper et al., 2003; Johnson et al., 2004] beurteilt. Neben der Hautfarbe bzw. Ethnie ist allerdings der Aspekt des Sprachverständnisses entscheidend, ob Arzt und Patient sich auf Änderungen in der Lebensführung und der Medikation verständigen können: sprechen Arzt und Patient dieselbe Sprache, dann können sie sich besser über Lebensführung einigen, besprechen aber scheinbare Selbstverständlichkeiten wie Medikationswechsel weniger intensiv als Ärzte und Patienten, die durch eine Sprachbarriere gehemmt sind und diese mit größerem Zeitaufwand versuchen zu überwinden [Clark et al., 2004]. Für Europa ist dieser Bereich insbesondere für den Umgang mit Migranten als Patienten von besonderer Bedeutung [Borde, 2009; Wachtler et al., 2005]. Im Rahmen von Interviews mit niedergelassenen Ärzten fanden Wachtler et al. [2005], dass die meisten Ärzte in der Begegnung mit Patienten aus anderen Kulturkreisen versuchen, die kulturelle Divergenz als solche aus dem Arzt-Patient-

ten-Verhältnis herauszuhalten. Barrieren und Verständnisprobleme werden als individuelle Schicksale erkannt, aber nicht systematisch aufgearbeitet.

Im Rahmen einer Untersuchung in Deutschland waren türkeistämmige Patientinnen mit ihren Frauenärzten fast genau so zufrieden wie deutsche Patienten, aber deutlich weniger zufrieden mit der Information und Aufklärung [Borde, 2009]. Türkeistämmige und deutsche Patientinnen äußerten dieselben Bedürfnisse an die Kommunikation mit dem Arzt. Als relevante Einflussfaktoren auf diese Wünsche müssen neben dem Migrationshintergrund soziale Schicht, Bildung, Alter und Einkommen berücksichtigt werden. Interessanterweise unterschieden sich die Krankheitstheorien zwischen den Ländern: während türkeistämmige Patientinnen eher äußere und psychosoziale Ursachen für ihre Erkrankung suchten, glauben deutsche Patientinnen eher an innere Ursachen, wie z. B. erbliche Veranlagung. Im Hinblick auf die Information trauen sich Migrantinnen oftmals nicht, bei Verständnisfragen nachzufragen [Borde, 2009]. Bei Patienten mit Migrationshintergrund und depressiven Symptomen lassen sich – neben eventuellen Sprachproblemen – verschiedene Problempunkte identifizieren, für die nach heutigen Standards im Gesundheitswesen keine Lösungen vorgesehen sind: kulturelle Unterschiede im Verständnis von Trauer und Depression, Unkenntnis der oftmals traumatischen Vorgeschichte und gleichzeitig mangelhafte Exploration derselben, sowie eine dem Arzt selbst fremde Erwartungshaltung der Migranten [Lehti et al., 2009]. Daraus resultieren nach Lehti et al. [2009] eine starke Zurückhaltung vor medikamentöser Versorgung und vermutlich eine nicht ausreichende Therapie. Auf dem Gebiet der ärztlichen Kommunikation mit Patienten mit Migrationshintergrund bzw. mit Patienten aus demselben oder einem anderen kulturellen und sozialen Umfeld als der Arzt selbst besteht erheblicher Forschungsbedarf [Holst, 2007]. Aufgrund der anzunehmenden nicht immer gelingenden Kommunikation ist damit zu rechnen, dass hier eine Quelle von Unzufriedenheit seitens der Patienten und der Ärzte [Babitsch et al., 2008], Missverständnissen und Ineffizienz im Gesundheitswesen liegt [Holst, 2007].

9.9 Verbale und non-verbale Kommunikation

Der Placeboeffekt hängt nicht zuletzt vom Kommunikationsverhalten des Arztes ab. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Art und Weise, wie ein Arzt mit einem Patienten spricht, Einfluss auf den Behandlungserfolg hat [Cousins, 1982; Balint, 1999; Stewart, 2004]. Es kommt vor allem darauf an, die berechtigten und unberechtigten Ängste der Patienten (z. B. vor Krebs) ernst zu nehmen und in einem ausführlichen Gespräch darauf einzugehen [Brody/Brody, 2002, 68]. Medizinische Psychologen der Universität Leipzig haben die Mängel der Arzt-Patienten-Kommunikation untersucht und geben konkreten Rat, um kompetent in Klinik und Praxis zu kommunizieren zu können [Rockenbach/Decker/Stöbel-Richter, 2006]. Die dort dargestellten Strategien sind hier kurz zusammengefasst:

- ▲ Ausdrücken von Empathie und Sorge
- ▲ Hilfsbereitschaft in Einstellung und Verhalten zeigen
- ▲ Akzeptieren und Würdigen kleiner Veränderungen
- ▲ Auf verschiedenen Stufen der Behandlung Non-Adhärenz antizipieren
- ▲ Ambivalenz als normal akzeptieren
- ▲ Ansprechen von Problemen bei der Adhärenz
- ▲ dem Patienten helfen, Hürden zu antizipieren

- ▲ Änderungen verhandeln, nicht diktieren
- ▲ Betonen der Verantwortung des Patienten
- ▲ Vermittlung von Wissen für den Patienten und seine Angehörigen
- ▲ Erkunden der Hoffnungen, Erwartungen und Ziele des Patienten
- ▲ Diskussion der Vor- und Nachteile der Behandlung
- ▲ Direktes Kommunizieren und Feedback geben
- ▲ Ängste des Patienten ernst nehmen
- ▲ Motivation für die Veränderung besprechen und festhalten
- ▲ Angemessen aufmunternder Umgang mit dem Patienten

Weitere Studien zeigen, dass detaillierte Instruktionen und Ermutigungen den Placeboeffekt unterstützen. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse wird vermutet, dass die gemessene Reaktion mit gerichteter Instruktion insgesamt größer sein wird, da die Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirksamkeit diese wiederum verstärkt. In einer Studie an chirurgischen Patienten wurde nach Randomisierung eine routinemäßig versorgte Kontrollgruppe mit einer Gruppe verglichen, die in einem speziellen präoperativen Gespräch vom Anästhesisten über das Wesen des postoperativen Schmerzes und die zur Minimierung des Schmerzes notwendigen relaxierenden Methoden unterrichtet wurde. Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass die (über diese Studie nicht informierten) Chirurgen den informierten Patienten durchschnittlich nicht einmal halb soviel Analgetika postoperativ gaben und sie zwei Tage früher aus dem Krankenhaus entließen. [Egbert et al., 1964].

Die meisten nonverbalen Signale des Arztes, die zu mehr Zufriedenheit des Patienten mit der Arzt-Patient-Beziehung führen, tragen auch zu höherer Adhärenz des Patienten in Hinblick auf die Anordnungen des Arztes bei. Im Einzelnen werden in der Forschung genannt: vermehrter Blickkontakt bzw. vermehrtes Anblicken des Patienten, geringe Sitzdistanz zum Patienten, offene Körperhaltung, Lächeln, bekräftigendes Nicken und gezielt eingesetzte Gestik [Friedman, 1979; Harrigan/Oxman/Rosenthal, 1985; Harrigan/Rosenthal, 1986; Larsen/Smith, 1981, Harrigan/Rosenthal, 1983, Larsen/Smith, 1981, Burgoon/Hale, 1984; Mehrabian, 1967, Harrigan/Oxman/Rosenthal, 1985; Roter/Frankel/Hall/Sluyter, 2006; Mast, 2007]. Nach einer neueren Studie wünschen sich 78 % der amerikanischen Patienten, mit Handschlag von ihrem Arzt begrüßt zu werden. In diesem Zusammenhang soll unbedingt auf die Bedeutung der körperlichen Untersuchung (z. B. Palpation, Auskultation und Reflexstatus) für den Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patient-Beziehung hingewiesen werden. Dabei ist auf situative und kulturelle Aspekte Rücksicht zu nehmen. Lächeln, Aufmerksamkeit, Augenkontakt und allgemeine Freundlichkeit stehen ebenfalls bei den Patienten hoch im Kurs [Makoul/Zick/Green, 2007]. Die Autoren dieser Studie raten daher den Ärzten, nicht auf den Händedruck zu verzichten, um dem Bedürfnis der Patienten nach einer aus ihrer Sicht optimalen Kommunikation nachzukommen und die ärztliche Empathie damit „nachdrücklich“ unter Beweis zu stellen.

9.10 Kommunikative Kompetenzen in der Aus- und Weiterbildung

Zum Erlernen einer erfolgreichen Arzt-Patient-Kommunikation, die auch für die Nutzung des Placeboeffektes relevant ist, benennen Dahmer/Dahmer [1992] grundlegende Haltungen des Arztes, die sowohl verbale als auch nonverbale Kommunikation mit einschließen:

Tab. 6: Troschke, ²2004, 152 [nach Dahmer H, Dahmer J: Gesprächsführung. Eine praktische Anleitung. Thieme, Stuttgart ³1992].

Grundlegende Haltung	Verbal	Nonverbal
Zuwendung zeigen	Eingehen auf Sprechweise, Sprechtempo und verbale Eigenheiten des Patienten	Körperliche Zuwendung, Distanzierung, Signale der Aufnahmebereitschaft oder Beseitigung von Ablenkungsmöglichkeiten
Geduld haben	Ausreden lassen, Sprechpausen, Formulierungshilfen oder zusammenfassende Wiederholungen	Dauerhaftes Aufrechterhalten der Zuwendung, ausdauerndes Zuhören, Vermeiden von Ausweichhandlungen und Zeichen der Ungeduld
Vertrauen schaffen	Eingehen auf geäußerte Beschwerden und Sorgen, Anbieten von Rückversicherungen, etwa durch die Betonung positiver Aspekte und Information des Patienten	Vermittlung von Zuverlässigkeit durch Pünktlichkeit, Einhaltung von Zusagen
Wärme fühlen lassen	Bestätigung, dass man die Probleme des Patienten ernst nimmt, Mitgefühl, Vermeidung negativer Gefühle	Kontaktfördernde Maßnahmen, freundliche Begrüßung, Spielzeug für Kinder, Taktgefühl bei körperlichen und seelischen Leiden

Angesicht der Bedeutung der ärztlichen Empathie für den Placeboeffekt besteht die Notwendigkeit, das Erlernen von Empathie mit Hilfe adäquater Lehrmethoden in die ärztliche Aus- und Weiterbildung einzubeziehen, wie es z. T. schon in anderen Ländern versucht worden ist. Ein Beispiel ist Kanada, wo seit 1996 das sogenannte Physician Competency Framework existiert, das 2005 noch einmal überarbeitet wurde [http://rcpsc.medical.org/canmeds/bestpractices/framework_e.pdf, letzter Zugriff 14.4.09].

Mit der Novellierung der ärztlichen Approbationsordnung im Jahre 2002 [Approbationsordnung für Ärzte, 2002] wurden affektive Lehr- und Lerninhalte in Form von sozialen, kommunikativen und interpersonellen Kompetenzen zusätzlich in die Ausbildung von Medizinstudierenden aufgenommen. Für die Vermittlung derselben kann beispielsweise die Methode des Rollenspiels einen wertvollen Einstieg bieten. Bei den hierbei simulierten Patienten-Arzt-Kontakten [Nestel/Tierney, 2007, Dieckmann et al., 2008] werden den Studierenden neue Einblicke in die Patienten- und Arztperspektive gewährt. Dies unterstützt den Lernprozess hin zu einer Selbst- und Fremdeinschätzung und ermöglicht somit eine nachhaltige Reflexion der Patienten-Arzt-Begegnung. Als sehr wertvolle Ergänzung und Erweiterung können von Barrows Ende der sechziger Jahre erstmals beschriebene, sogenannte standardisierte Patienten (SP) eingesetzt werden [Barrows, 1968; 1993; Nikendei et al., 2003]. SP sind nach ausreichendem Training in der Lage, anhand von Rollenskripten selbst komplexe Krankheitsbilder und Lebensgeschichten darzustellen. Die dadurch gebotene Bandbreite an für den späteren Berufsalltag relevanten Simulationen von Patienten-Arzt-Begegnungen eröffnet den Studierenden vielfältige Übungsmöglichkeiten. Neben alltäglichen Standardsituationen können dabei auch solche dargestellt werden, welche realen Patienten nicht zumutbar (z. B. Überbringen schwerwiegender Diagnosen) oder aus zeitlich-organisatorischen Gründen im Rahmen der Studienkurse nicht umsetzbar sind (z. B. Folge-Konsultationen im Therapieverlauf). Didaktisch von herausragender Bedeutung und für den Lernerfolg von entscheidender Wichtigkeit ist die

durch das Medium SP gebotene Möglichkeit eines strukturierten und professionellen Feedback bezüglich der Kommunikation und Interaktion [Bokken et al., 2009].

Ein früher Zugang zu affektiven Lerninhalten wird häufig durch integrierte Kursanteile unter Leitung studentischer Tutorinnen und Tutoren („peer-group learning“) wie POL-Seminaren (Problemorientiertes Lernen) [Köhle et al., 1999] oder Konzepten wie den Anamnesegruppen [Schüffel et al., 2003] sowie im Rahmen von Balintgruppen für Studierende [Köhle et al., 2003] ergänzt. Eine Weiterführung dieser Impulse sollte evaluiert und in longitudinalen Curricula umgesetzt werden. Entsprechendes gilt adaptiert für die Weiterbildung.

9.11 Zusammenfassung

Die Rolle des Arztes und des therapeutischen Settings spielt offensichtlich eine große Rolle für den Therapieerfolg und damit auch ganz wesentlich für den Placeboeffekt. Es bleibt festzustellen, dass es kaum zusammenführende Forschung zu diesem Thema gibt. Ein Fazit aus der bisherigen Forschung zur Rolle des Arztes beim Therapieerfolg lautet, dass es in der medizinischen Praxis keine therapeutische Maßnahme ohne einen potenziellen Placeboeffekt gibt und dass auch Noceboeffekte beachtet werden müssen [Jonas/Chez, 2004, Walach/Jonas, 2004].

Will man den Gesamt-Nutzen für den Patienten optimieren, so empfiehlt sich:

1. Die Steigerung der Qualität der Arzt-Patient-Interaktion durch folgende Schritte anzustreben:
 - Das Vertrauen des Patienten zu gewinnen. Dies ist für den Arzt zwar „kommunikationsintensiv“, aber zugleich entscheidend.
 - Empathie zu entwickeln, weil sie den Behandlungserfolg positiv beeinflusst. Die Empathie ist die Fähigkeit, die Situation des Patienten nachzuempfinden, dieses zu kommunizieren und auf der Basis des Mitempfindens dem Patienten therapeutisch zu helfen.
 - Fachkompetenz zu kommunizieren. Diese wird glaubwürdig durch Weiter- und Fortbildung, Psychosoziale Kompetenz, (Praxis)-Organisation, Ausstattung und Qualitätsmanagement aufgezeigt.
2. Adäquate Ausfüllung der Rollen von Arzt und Patient

Die Art und Weise, wie Arzt und Patient ihre jeweilige Rolle einnehmen, kann dazu beitragen, jene Faktoren zu fördern, die sich auf die medizinische Intervention auswirken. Je nach Tätigkeitsfeld des Arztes und der Krankheitssituation (z. B. chronische Krankheit, Befindlichkeitsstörungen) ergeben sich hinsichtlich der Relevanz und Bedeutung der Arzt-Patient-Interaktion Unterschiede. Das Paradoxon der Wirksamkeit „unwirksamer“ Maßnahmen bei besonderer Befähigung von Ärzten mit hoher sozialer und kommunikativer Kompetenz ist für naturwissenschaftlich geprägte Mediziner schwer zu akzeptieren, aber existent. Es ergibt sich somit das Risiko, dass übertrieben kritisch auf interne Validität der Wirksamkeit fixierte Ärzte den additiven Gewinn durch die unspezifischen Effekte (u. a. des Placeboeffektes) verschenken. Dem ist durch Aus- und Weiterbildung entgegen zu wirken.

Ein partnerschaftlich gestaltetes Arzt-Patient-Verhältnis, auch unter Einbeziehung des jeweiligen Lebenspartners, hilft den therapeutischen Effekt zu maximieren. Gleichwohl ist in der Praxis zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten an der Entscheidung beteiligt werden wollen. Man muss herausfinden, ob sich der Patient in einem paternalistischen Arzt-Patient-Verhältnis am wohlsten fühlt.

3. Ausgestaltung des therapeutischen Settings

Für die Optimierung des therapeutischen Settings sind u. a. die Ausgestaltung der Praxis und die Kompetenz sowie die Freundlichkeit des Personals wesentlich.

4. Verbesserung der verbalen und non-verbalen Kommunikation

Der Therapieerfolg hängt nicht zuletzt vom Kommunikationsverhalten des Arztes ab, dessen Pflege ebenso wie die Anwendung der körperlichen Untersuchung nachdrücklich empfohlen wird. Sprach- und Kulturbarrieren sind so niedrig wie möglich zu halten.

Für die Umsetzung dieser Erkenntnisse spielen die sozioökonomischen, gesundheits- und berufspolitischen Bedingungen sowie die Aus-, Fort- und Weiterbildung eine wichtige Rolle. Die derzeitigen Voraussetzungen sind nicht optimal.

Man verschenkt einen je nach Krankheitssituation und Persönlichkeit beachtlichen Teil der Behandlungsmöglichkeiten, wenn man das Placebo-Thema in Aus- und Weiterbildung weiterhin vernachlässigt.

Literatur

Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F: Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001; 90: 205–215.

Approbationsordnung für Ärzte (http://www.gesetze-im-internet.de/_appro_2002/BJNR240500002.html, letzter Zugriff 9.10.2009).

Ausfeld-Hafter B: Der Weg ist das Ziel: die aktive Rolle des Patienten. Ausfeld-Hafter B (Hrsg.): *Medizin und Macht. Die Arzt-Patient-Beziehung im Wandel: mehr Entscheidungsfreiheit.* Bern: Peter Lang 2007: 195–202.

Babitsch B, Braun T, Borde T, David M: Doctor's perception of doctor-patient relationships in emergency departments: What roles do gender and ethnicity play? *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 82.

Bains W: Price-augmented placebo effect. *Med Hypotheses* 2009 Jan; 72(1): 99–100.

Balint M: *Der Arzt, sein Patient und die Krankheit.* Klett-Cotta, Stuttgart, 3. Aufl. 1965.

Balint JA: Brief Encounters: Speaking with Patients. *Annals of Internal Medicine* 131, no. 3 (1999): 231–234.

Barrows HS: Simulated patients in medical teaching. *Can Med Assoc J* 1986; 98: 674–676.

Barrows HS: An overview of the use of standardized patients for teaching and evaluating clinical skills. *Acad Med* 1993; 68: 443–51.

Bass MJ, Buck C, Turner L, Dickie G, Pratt G, Robinson H: The physician's actions and the outcome of illness in family practice *Journal of Family Practice* 1986; 23: 1, 43–47.

Beckman H, Frankel R: The effect of physician behavior on the collection of data. *Ann Intern Med* 1984; 101: 692–6.

Bertakis KD, Franks P, Azari R: Effects of Physician Gender on Patient Satisfaction. *JAMWA* 2003; 58: 68–75.

Bokken L, Linsen T, Scherpbier A, van der Vleuten C, Rethans JJ: Feedback by simulated patients in undergraduate medical education: a systematic review of the literature. *Med Educ.* 2009 Mar; 43(3): 202–10.

Borde T: Das Gespräch mit Migranten und die interkulturelle Kommunikation. In: Langer T, Schnell MW (Hrsg.): *Das Arzt-Patient-Beziehung-Gespräch: ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* Marseille, München 2009, 121–134.

Brody H, Brody D: *Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers.* Aus dem Englischen von Bettina Lemke. DTV, München 2002.

Burgoon JK, Hale JL: The fundamental Topic of Relational Communication. *Communication Monographs*, 51, 1984: 193–214.

van den **Bussche H:** Arbeitsbelastung und Berufszufriedenheit bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten: Genug Zeit für die Patientenversorgung? In: Schwartz FW, Angerer P (Hrsg.): *Ar-*

- beitsbedingungen von Ärztinnen und Ärzten. Befunde und Interventionen. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2009: 235–242.
- Bylund CL, Makoul G:** Empathic communication and gender in the physician-patient encounter. *Educ Couns.* 2002 Dec; 48(3): 207–16;
- Clark T, Sleath B, Rubin RH:** Influence of ethnicity and language concordance on physician-patient agreement about recommended changes in patient health behavior. *Patient Educ Couns* 2004; 53: 87–93.
- Cooper LA, Roter DL, Johnson RL et al.:** Patient-centered communication, ratings of care, and concordance of patient and physician race. *Ann Intern Med* 2003; 139: 907–915.
- Coulter A, Magee, A:** *The European Patient of the Future.* McGraw Hill, Maidenhead 2003.
- Cousins N:** *The Physician as communicator.* JAMA 1982; 248: 287–298;
- Dahmer H, Dahmer J:** *Gesprächsführung. Eine praktische Anleitung.* Thieme, Stuttgart, 3. Aufl. 1992.
- Decety J, Ickes W:** *The Social Neuroscience of Empathy.* MIT Press, Cambridge/Mass., 2009.
- Deveugele M, Derese, A, van den Brink-Muinen A, Bensing, J, De Maeseneer J:** Consultation length in general practice: cross sectional study in six European countries. *BMJ* 2002; 325: 679–684.
- Dieckmann P, Rall M, Eich C, Schnabel K, Jünger J, Nikendei C:** Rollenspiel als wesentliches Element bei Simulationsverfahren in der Medizin. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2008; 102 (10): 642–47.
- Dierks ML, et al.:** Patientensouveränität. Der autonome Patient im Mittelpunkt. *Arbeitsbericht, Nr. 195/August 2001.*
- Dobbelstein T:** *Die Verbesserung der Arzt-Patienten-Beziehung: Eine empirische, maßnahmenorientierte Analyse zur Steigerung von Vertrauen, Patientenzufriedenheit und Patientenbindung.* VDM-Verlag, Saarbrücken 2009.
- Egbert L, et al.:** Reduction of post-operative pain by encouragement and instruction of patients. *New England Journal of Medicine* 1964; 70: 825–827.
- Fallowfield L, Jenkins V:** Effective communication skills are the key to good cancer care. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 1592–1597.
- Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP, Baum M:** Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *BMJ* 1990; 301: 575–580.
- Flaten M, Aslaksen P, Finset A, Simonsen T, Johansen O:** Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61,1: 81–89.
- Friedman HS:** Nonverbal Communication between Patients and Medical Practitioners. *Journal of Social Issues* 1979; 35: 82–99.
- Gliedman LH, Gantt WH, Teitelbaum HA:** Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *Am. J. Psychiat.* 1957; 113: 1103–1107.
- Gottschlich M:** *Medizin und Mitgefühl. Die heilsame Kraft empathischer Kommunikation.* Böhlau, Wien, 2., vollständig überarb. Auflage 2007.
- Grol R, Wensing M, Mainz J, Ferreira P, Hearnshaw H, Hjortdahl P, Olesen F, Ribacke M, Spenser T, Szecsenyi J:** Patients priorities with respect to general practice care: an international comparison. *Fam Pract* 1999; 16: 4–11.
- Hall JA, Dornam MC:** Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain analysis of overall satisfaction levels. *Social Science & Medicine* 1988, 28 (6): 637–644.
- Hall JA, Roter DL:** Do patients talk differently to male and female physicians? A meta-analytic review. *Patient Educ Couns* 2002; 48: 217–224.
- Hall JA, Irish JT, Roter DL, Ehrlich CM, Miller LH:** Gender in medical encounters: an analysis of physician and patient communication in a primary care setting. *Health Psychol* 1994; 13: 384–392.
- Harrigan JA, Oxman TE, Rosenthal R:** Rapport Expressed Through Nonverbal Behavior. *Journal of Nonverbal Behavior* 1985; 9: 95–110.
- Harrigan JA, Rosenthal R:** Nonverbal Aspects of Empathy and Rapport in Physician-Patient Interaction. Black P, Buck R, Rosenthal R (Eds.): *Nonverbal Communication in the Clinical Context.* Pennsylvania State University Press, University Park, PA 1986: 33–73.
- Harrigan JA, Rosenthal R:** Physicians' Head and Body Positions as Determinants of Perceived Rapport. *Journal of Applied Social Psychology* 1983; 13: 496–509.

- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP: Intervention for enhancing medication adherence. *Cochrane Library*, 2007, Issue 3.
- Heszen-Klemens I, Lapinska E: Doctor-patient interaction, patients' health behavior and effects of treatment. *Soc Sci Med*. 1984; 19: 9–18.
- Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen R-D, Kochen MM, Gleiter CH, Hummers-Pradier E: What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 472–9.
- Holst J: Therapietreue: „Auch eine Bringschuld des Versorgungssystems“. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(15): A-996/B-886/C-843.
- Imber JB: *Trusting doctors: the decline of moral authority in American Medicine*. Princeton University Press, Princeton, Oxford 2008.
- Institute of Medicine**. *Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care*. National Academy Press, Washington, DC 2003.
- Johnson RL, Roter D, Powe NR et al.: Patient race/ethnicity and quality of patient-physician communication during medical visits. *Am J Public Health* 2004; 94: 2084–2090.
- Jonas, WB, Chez RA (eds.): *Toward Optimal Healing Environments in Health Care*. The Journal of Alternative Complementary Medicine. 2004, 10 (supplement 1): S-1–S-6. doi:10.1089/acm.2004.10.S-1.
- Kaplan SH, Greenfield S, Gandek B, Rogers WH, Ware JE Jr: Characteristics of physicians with participatory decision-making styles. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 497–504.
- Kaplan SH, Greenfield S, Ware JE Jr: Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care* 1989; 27: 110–27.
- Kaplan SH, Greenfield S: The Patient's Role in Reducing Disparities. *Annals of Internal Medicine* 2004; 91, 3, 222–223.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P, Lembo AJ: Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008 May 3; 336(7651): 999–1003.
- Kirsch I: Specifying Nonspecifics: Psychological Mechanisms of Placebo Effects. In: Harrington A (ed.), *The Placebo Effect. An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge/Mass. Harvard University Press, London 1997, 166–186.
- Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S et al.: Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res* 2009; 66: 323–328.
- Koch U: *Das Arzt-Patient-Verhältnis aus der Sicht des Arztes*. Phil. Diss., Hamburg 1972.
- Köhle K, Heindrichs G, Obliers R: Welche Fähigkeiten fördert Problemorientiertes Lernen bei Studierenden der Medizin? Evaluation eines Erstsemester-Tutoriums „Medizinische Psychologie“? *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 1999; 49: 208–213.
- Köhle K, Koerfer W, Thomas A, Schaefer B, Sonntag R: Integrierte Psychosomatik: Beiträge zu einer Reform des Medizinstudiums. *PPmP* 2003; 53: 65–70.
- Köntopp SC: Patientenerwartung in der Naturheilpraxis: Was wünschen sich die Patienten? *Naturheilpraxis* 2008; 3: 377–379.
- Kradin R: *The Placebo Response and the Power of Unconscious Healing*. Routledge, New York, London 2008, 86–89.
- Lagro-Janssen AL: De geneeskunde is niet genderneutraal: invloed van de sekse van de dokter op de medische zorg [Medicine is not gender-neutral: influence of physician sex on medical care. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008 May 17; 152(20): 1141–5.
- Langewitz W, et al.: Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic. Cohort study. *BMJ* 2002, 325: 682–683.
- Larsen K, Smith C: Assessment of Nonverbal Communication in the Patient-Physician Interview. *The Journal of Family Practice* 1981; 12 (3): 481–488.
- Leeser O: *Grundlagen der Heilkunde*. Hippokrates, Stuttgart 1927.
- Lehti A, Hammarström A, Mattsson B: Recognition of depression in people with different cultures: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2009; 10: 53.
- Leopold N, Cooper J, Clancy C: Sustained partnership in primary care. *J Fam Pract* 1996; 42: 129–37.

- Levinson W, Gorawara-Bhat R, Lamb J:** A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. *JAMA* 2000; 284(8): 1021–27.
- Lin CT, et al.:** Is Patients' Perception of Time Spent with the Physician a Determinant of Ambulatory Patient Satisfaction? *Archives of Internal Medicine* 2001; 161, 11: 1437–1442.
- Lown B:** Die verlorene Kunst des Heilens. Anleitung zum Umdenken. Aus dem Englischen von H. Drews. Schattauer, Stuttgart 2002.
- Luban-Plozza B, Laederach-Hofmann K, Knaak L, Dickhaut HH:** Der Arzt als Arznei. Das therapeutische Bündnis mit dem Patienten. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 6., neu bearbeitete Aufl. 1996.
- Lück HE:** Der Hawthorne-Effekt – ein Effekt für viele Gelegenheiten? *Gruppendynamik und Organisationsberatung* 2009; 40: 102–114.
- Luparello T, Leist N, Lourie CH, Sweet P:** The Interaction of Psychologic Stimuli and Pharmacologic Agents on Airway Reactivity in Asthmatic Subjects *Psychosom Med* 1970; 32: 509–514.
- Maguire P, Pitceathly C:** Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002; 325: 697–700.
- Makoul G, Zick A, Green M:** An Evidence-Based Perspective on Greetings in Medical Encounters. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167: 1172–1176.
- Marvel MK, Epstein RM, Flowers K, et al.:** Soliciting the patient's agenda: Have we improved? *JAMA* 1999; 281: 283–87.
- Mast MS, Hall JA, Köckner C, Choi E:** Physician gender affects how physician nonverbal behavior is related to patient satisfaction. *Med Care* 2008 Dec; 46(12): 1212–18.
- Mehrabian A:** Orientation Behaviors and Nonverbal Attitude Communication. *Journal of Communication* 1967; 17: 324–332.
- Mercer SW, Watt GCM, Reilly D:** Empathy is important for enablement. *BMJ* 2001; 322: 865.
- Mercer SW, Reynolds, W.:** Empathy and quality of care. *BJGP* 2002; 52 (Supplement): S9–S12.
- Moerman D:** Meaning, Medicine, and the „Placebo Effect“. Cambridge U.P, Cambridge 2002.
- Morrell DC, et al.:** The „Five Minute“ Consultation: Effect of Time Constraint on Clinical Content and Patient Satisfaction. *BMJ* 1986; 292: 879–873.
- Müller K:** Kenntnisse und Einstellungen klinisch tätiger Ärzte zum Patienten-Gespräch. Eine Untersuchung zum ärztlichen Kommunikationsverhalten. *Sozialwiss. Diss. FU Berlin* 2006 (<http://www.diss.fu-berlin.de/2006/19/index.html>)
- Nestel D, Tierney T:** Role-play for medical students learning about communication: guidelines for maximising benefits. *BMC Med Educ* 2007; 7: 3–3.
- Neumann M, Wirtz M, Bollschweiler E, Mercer, SW, Warm M, Wolf J, Pfaff H:** Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: A structural equation modelling approach. *Patient Education & Counseling* 2007; 69: 63–75.
- Nikendei C, Zipfel S, Roth C, Loewe B, Herzog W, Jünger J:** Kommunikations- und Interaktions-training im Psychosomatischen Praktikum: Einsatz von standardisierten Patienten. *Psychother Psych Med* 2003; 53: 440–445.
- Nightingale S, Yarnold P, Greenberg M:** Sympathy, empathy, and physician resource utilization. *J Gen Intern Med.* 1991; 6:420–423.
- Rabady S, Rebhandl E:** Allgemeinmedizin. In: Rieder A, Lohff B (Hrsg.), *Gender Medizin, Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis.* Springer Verlag, Wien 2009:13–30.
- Ridder D de, Depla M, Severens P, Malsch M:** Beliefs on Coping with illness. A consumer's perspective. *Social Science and Medicine* 1997, 44: 553–559.
- Rockenbauch K, Decker O, Stöbel-Richter Y (Hrsg.):** *Kompetent kommunizieren in Klinik und Praxis.* Pabst, Berlin 2006.
- Roter DL, Frankel RM, Hall JA, Sluyter D:** The expression of emotion through nonverbal behavior in medical visits. Mechanisms and outcomes. *J Gen Intern Med.* 2006 Jan; 21 Suppl 1: S28–34.
- Roter DL, Hall JA, Aoki Y:** Physician gender effects in medical communication: A meta-analytic review. *JAMA* 2002; 288 (6): 756–764.
- Schmädel D:** Die Praxis der Allgemeinärztin/ des Allgemeinarztes als Quelle nonverbaler Signale (<http://www.biologie.uni-regensburg.de/Med.Sozioologie/Schmaedel/Aufsatz/No1/praxiseinrichtung.html> (letzter Zugriff 14.4.09)).

- Schmid Mast M, Klöckner Cronauer C:** Geschlechtsspezifische Aspekte des Gesprächs zwischen Arzt bzw. Ärztin und Patient bzw. Patientin. In: Langer T, Schnell MW (Hrsg.), *Das Arzt-Patient-Patient-Arzt-Gespräch: ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Marseille, München 2009: 135–142.
- Schmid Mast M, Hall JA, Roter DL:** Disentangling physician sex and physician communication style: Their effects on patient satisfaction in a virtual medical visit. *Patient Educ Couns* 2007; 68: 16–22.
- Schrauth M, Zipfel S:** Vom Objekt zum Subjekt: Compliance wird Concordance und Paternalismus zu Partizipation. *Psychother Psych Med* 2005; 55: 395–396.
- Schüffel W:** Was sind Anamnesegruppen – Was waren sie, was werden sie sein? *POM* 2003; 20: 54–74.
- Schultz JH (Hrsg.):** Vertrauen zum Arzt?: Medizinisch-psychologische Auswertung einer Erhebung der Gesellschaft für Konsumforschung durch das Reichsinstitut für Psychologische Forschung und Psychotherapie im Reichsforschungsrat. Kohlhammer, Stuttgart 1944.
- Simmenroth-Nayda A, Hummers-Pradier E, Ledig T, Jansen R, Niebling W, Bjerre LM, Kochen MM, Himmel W:** Verschreibung generischer Arzneimittel in der Allgemeinmedizin. Ergebnisse einer Befragung von niedergelassenen Allgemeinärzten. *Med Klin* 2006; 101: 705–10.
- So DW:** Acupuncture Outcomes, Expectations, Patient-Provider Relationship, and the Placebo Effect: Implications for Health Promotion. *American Journal of Public Health* 2002; 92, No. 10: 1662–1667.
- Sox HC jr, Margulies I, Sox CH:** Psychologically Mediated Effects of Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 1981; 680–685.
- Spiro HM:** *Doctors, Patients, and Placebos*. Yale UP, New Haven, London 1986.
- Stewart MA:** Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1423–1433.
- Stewart MA:** Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1996; 152: 1423–1433.
- Stollberg G:** Informed Consent und Shared Decision Making. Ein Überblick über medizinische und sozialwissenschaftliche Literatur. *Soziale Welt* 2008; 59: 394–408.
- Street RL Jr:** Gender differences in health care provider-patient communication: are they due to style, stereotypes, or accommodation? *Patient Educ Couns*. 2002 Dec; 48(3): 199–200.
- Stunder W, Scherer M, Himmel W:** Wie gut schätzen Hausarzt-Patienten den Zeitbedarf einer Konsultation ein? *DMW* 2008; 133 (3): 67–70.
- Suchman AL, Matthews DA:** What makes the patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the connexional dimension of medical care. *Ann Intern med* 1988; 108:125–130.
- Thomas KB:** General Practice Consultations: Is There Any Point in Being Positive? *BMJ* 1987; 294, 1200–1202.
- Thompson SC, Nanni C, Schwankovsky L;** Patient-oriented interventions to improve communication in a medical office visit. *Health Psychol*. 1990; 9(4): 390–404.
- Troschke J:** *Die Kunst, ein guter Arzt zu werden: Anregungen zum Nach- und Weiterdenken*. Huber: Bern 2004.
- Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely, D:** Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy. *JAMA* 2008; 299(9): 1016–1017.
- Wachtler C, Brorsson A, Troein M:** Meeting and treating cultural difference in primary care: a qualitative interview study. *Family Practice* 2006; 23: 111–115.
- Walach, H, Jonas WB:** Placebo Research: The Evidence Base for Harnessing Self-Healing Capacities. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2004 10: supplement 1, S-103–S-112.
- White P, Lewith G, Hopwood V, Prescott P:** The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 2003; 106: 401–409.
- Wilm S, Knauf A, Peters, T, Bahrs O:** Wann unterbricht der Hausarzt seine Patienten zu Beginn der Konsultation? *Z Allg Med* 2004; 80: 53–57.
- Wilson AD:** Consultation Length: General Practitioners' Attitudes and Practices. *BMJ* 1985; 290, 1322–1324.
- Zachariae R, et al.:** Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *British Journal of Cancer* 2003; 88, 658–665.

10 Zusammenfassung und Perspektiven

10.1 Begrifflichkeiten	179
10.2 Wirkungsmechanismen	179
10.3 Formen des Placebos	181
10.4 Evidenz-basierte Medizin	181
10.5 Ethische Problematik – Empfehlungen	181
10.5.1 Klinische Studien –	181
10.5.2 Therapeutische Praxis –	182
10.6 Rechtliche Problematik – Empfehlungen	183
10.6.1 Therapeutische Praxis –	183
10.6.2 Klinische Forschung –	184
10.7 Nicht-Einwilligungsfähige	185
10.8 Rolle des Arztes	185
10.9 Fazit	186

10 Zusammenfassung und Perspektiven

10.1 Begrifflichkeiten

Der Terminus „Placebo“ lässt sich im medizinischen Sprachgebrauch erst seit etwas über 200 Jahren nachweisen. Dabei war das, was wir heute unter Placeboeffekt verstehen, nicht nur Ärzten, sondern auch Laien durchaus, wenngleich nicht als Begriff, so doch als Phänomen bereits seit der Renaissance bekannt. Erst im zweiten Drittel des 18. Jahrhunderts wurde diese Erscheinung, oder wenigstens ein Teilaspekt davon, mit dem Wort „Placebo“ umschrieben.

Der in dieser Stellungnahme verwendete weitgefaste Placebobegriff umfasst die Gabe eines Placebomedikaments bzw. den Einsatz einer Placeboprozedur, den Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes und die unterschiedlich gelungene Arzt-Patienten-Interaktion.

Als echte oder reine Placebos werden Scheinmedikamente bezeichnet, die nur eine pharmakologisch unwirksame Substanz und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten. Bei Pseudo-Placebos, auch „unreine Placebos“ genannt, handelt es sich um pharmakodynamisch aktive Substanzen, die allerdings bei der Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit entfalten, entweder weil die Dosis zu niedrig ist oder die behandelte Erkrankung nach herrschender Lehrmeinung nicht darauf anspricht.

In der Forschung spielt diese Placebo-Variante eher selten eine Rolle, während sie in der täglichen Praxis von großer Relevanz ist, da reine Placebos eher nur im Ausnahmefall eingesetzt werden können. Im Gegensatz zu reinen Placebos können Pseudo-Placebos durch die Pharmakodynamik der verwendeten Substanz bedingte spezifische unerwünschte Therapiewirkungen hervorrufen. Die Abwägung zwischen reinem Placebo und Pseudo-Placebo sollte in der täglichen Praxis also neben anderen ethischen und rechtlichen Aspekten das Nebenwirkungsprofil des Pseudo-Placebos berücksichtigen.

Einen Überblick über die Begriffe im Wortfeld Placebo bietet Tabelle 7.

10.2 Wirkungsmechanismen

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der Forschung ist, dass Placebo- und Verumeffekt hirnpfysiologisch und -anatomisch lokalisierbar sind. Der Placeboeffekt ist damit nicht auf ein bloßes Epiphänomen reduzierbar. Da der Placeboeffekt nachgewiesenermaßen eine somatische bzw. (neuro-)biologische Basis hat, rückt somit die Frage seiner therapeutischen Relevanz mehr und mehr in den Mittelpunkt. Zahlreiche Metaanalysen zeigen, dass der Placeboeffekt für viele klinische Bilder therapeutisch relevant ist, für den einzelnen Patienten vorhersagbar ist er aber (noch) nicht.

Es existiert bislang kein umfassendes Modell der Wirkungsmechanismen, das den Placeboeffekt hinreichend erklärt. Derzeit werden im Wesentlichen zwei – sich keineswegs aus-

Tab. 7: Überblick über die Begriffe im Wortfeld Placebo

Bezeichnung	Wirksamkeit der medizinischen Intervention
Reines Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologisch unwirksame Substanz • keine spezifischen Effekte hinsichtlich einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs
Unreines/Pseudo-Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologisch aktive Substanz • Keine spezifischen Effekte (fehlende Evidenz) für die betreffende Indikation
Aktives Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologisch aktive Substanz • Keine spezifischen Effekte für die betreffende Indikation • Hervorrufung typischer Nebenwirkungen (Anwendung meist in klinischen Studien)
Placeboreaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Bruttoeffekt nach Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Placebos (Placeboeffekt + vermengte Effekte)
Placeboeffekt	<ul style="list-style-type: none"> • Nettoeffekt nach Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Placebos (Placeboreaktion abzüglich vermengter Effekte)
Nocebo	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologisch unwirksame Substanz • es werden beim Patienten Befürchtungen aufgebaut, durch die therapeutische Maßnahme krank gemacht zu werden
Noceboeffekt	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt bei Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Placebos (negativer Placeboeffekt)

schließende – Erklärungsansätze diskutiert: der assoziative (lerntheoretische) und der mentalistische (kognitivistische). Beide Ansätze decken sich mit den derzeit akzeptierten Definitionen des Placeboeffekts als Bedeutungseffekt:

1. Gemäß dem assoziativen Ansatz sind Placeboeffekte das Resultat einer meist unbewussten Lernerfahrung. Diese Lernerfahrung besteht in der Konditionierung auf eine bestimmte psychische oder physische Reaktion, die mit der Gabe eines Placebos assoziiert ist. Placeboeffekte sind demnach operant oder klassisch konditioniert. Vor allem die klassische Konditionierung dient für zahlreiche Placeboeffekte (z. B. bei Schmerz, Depression, Parkinson, Immunsystem) als valides und zuverlässiges Erklärungsmodell. Wenngleich der durch Lernen bedingte Placeboeffekt unbewusst (d. h. ohne Wissen des Patienten) zustande kommt, ist er doch an die Wahrnehmung bzw. Interpretation durch den Patienten gebunden.
2. Nach dem mentalistischen Ansatz ist der Placeboeffekt ein Erwartungseffekt. Allgemein geht man dabei von einem positiven linearen Zusammenhang der Höhe der Erwartung und des Effekts aus. Erwartungen an die Wirkung einer Intervention haben bisweilen keinen prädiktiven Wert für das Auftreten des Effekts, was sich in entsprechenden Nullkorrelationen zeigt. Es müssen daher auch andere Kognitionen als Verursachungsgrößen in Betracht gezogen werden. Eine solche Größe scheint die Befindlichkeit des Patienten zu sein. Der Grund dafür ist, dass die Befindlichkeit einen viel unmittelbareren Einfluss auf die Wahrnehmung des Kontexts ausübt als z. B. eine Erwartung.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen und bedeutender Fortschritte sind die Mechanismen des Placeboeffekts nur teilweise geklärt. Weitere Grundlagenforschung ist daher dringend erforderlich.

10.3 Formen des Placebos

Neben pharmazeutischen Darreichungsformen des Placebos existieren auch andere Formen. Dazu gehören beispielsweise interventionell-operative Methoden (z. B. Scheinakupunktur, Scheinoperation) und psychosoziale Interventionen. Bei den medikamentösen Formen sind z. B. Unterschiede zwischen oraler und parenteraler Applikation zu beobachten. Bei Scheinoperationen, bei der es ebenfalls reine und unreine Formen zu unterscheiden gilt, sind insbesondere der ethische und der rechtliche Aspekt zu beachten. Bei der Scheinakupunktur gibt es penetrierende und nicht-penetrierende Verfahren. Bei der manuellen Medizin ist es vielfach schwierig oder unmöglich eine Scheinintervention zu realisieren. Für Psychotherapiestudien existieren Studiendesigns, die mit spezifischen Kontrollgruppen arbeiten.

10.4 Evidenz-basierte Medizin

Randomisierte, placebokontrollierte Studien sind auch mehr als 60 Jahre nach ihrer Einführung Goldstandard beim Wirksamkeitsnachweis in der klinischen Prüfpraxis. Placebo wird dabei als methodisches Instrument benutzt, meist ohne den beobachteten Placeboeffekt näher zu analysieren. Der Wirksamkeitsnachweis bedeutet also im engeren Sinne nur, dass nach Verumgabe größere Veränderungen in den Zielgrößen auftreten als unter Placebo. Kann dieser Nachweis nicht erbracht werden, bedeutet das nicht, dass kein positiver Effekt unter der Behandlung in den entsprechenden Studien beobachtet werden konnte. Vielmehr muss gerade dann, wenn im Verum- und Placeboarm deutlich Effekte beobachtet wurden, darüber nachgedacht werden, wie die Behandlung entsprechender Patienten gestaltet werden soll, zum Beispiel mit dem Einsatz von Pseudo-Placebos.

10.5 Ethische Problematik – Empfehlungen

10.5.1 Klinische Studien

Da es bislang noch keine einheitlichen internationalen Richtlinien hinsichtlich der Placebogabe in klinischen Studien gibt, die allgemein verbindlich sind, kann der Arbeitskreis Placebo des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer lediglich eine Vereinheitlichung, die dringend geboten ist, anmahnen. Ein Konsensus wird, wie ein Blick in die Literatur gezeigt hat, nur schwer zu erzielen sein. Der Arbeitskreis hat sich in Hinblick auf eine Empfehlung an die zuständigen Institutionen auf eine Kompromisslösung geeinigt, die sich an der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2008 orientiert. Danach ist Placeboanwendung bei einwilligungsfähigen Patienten (vgl. Kap. „Nicht-einwilligungsfähige Personen“) ethisch gerechtfertigt:

- ▲ Wenn es keine andere wirksame Behandlung („no current proven intervention“) gibt. Ausnahmen sind möglich, wenn zwingende („compelling“) und wissenschaftlich schlüssige („scientifically sound“) methodologische Gründe vorliegen, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit einer Intervention zu bestimmen. Dazu kann auch die erforderliche Stichprobengröße bei seltenen Erkrankungen zählen.
- ▲ Auch dürfen Patienten in der Placebogruppe nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung („any risk of serious or irreversible harm“) ausgesetzt sein.

Außerdem kann Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (add-on) gegeben werden.

Ein „Scheineingriff“ (sham surgery) ist nur dann vertretbar, wenn die Patientengruppe mit Scheinoperation durch den Eingriff nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt ist.

Die Ethikkommissionen haben die Aufgabe, im Zweifelsfall zu klären, was z. B. in der Studie als „leichte Erkrankungen“ bzw. „minimales Risiko“ angesehen werden kann. Außerdem müssen diese Einrichtungen im Einzelfall bei ihren Entscheidungen abwägen, ob ein zusätzliches Risiko durch Placebogabe durch den möglichen Erkenntnisgewinn gerechtfertigt ist.

Eine besondere Situation stellt die Erforschung des Placeboeffekts dar. Hierbei geht es darum, die einzelnen Faktoren der Placebo-Reaktion zu untersuchen. Auch hier ist aus ethischer Sicht die Einwilligung in eine Placeboanwendung bei einwilligungsfähigen Probanden bzw. Patienten unabdingbar. Das damit verbundene ethische Dilemma der Probanden- oder Patiententäuschung kann umgangen werden, indem man den Studienteilnehmer darüber aufklärt, dass die verabreichte Substanz (Placebo) dazu führen kann, dass körpereigene Mechanismen angestoßen werden, die einen biologischen Effekt haben. Diese Aufklärung ist wissenschaftlich korrekt und bezieht sich zum Beispiel auf die endogene Opiatausschüttung bei der Placeboanalgesie.

Unabhängig von den vorstehenden Erwägungen müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei einer Zuteilung zur Placebogruppe gegebenenfalls keinen Nutzen aus der Studienteilnahme ziehen können.

10.5.2 Therapeutische Praxis

Da die experimentelle Placeboforschung zeigt, welchen Nutzen der Patient aus einer Placebogabe ziehen kann (z. B. Verringerung von Nebenwirkungen), so hält die Mehrheit der Mitglieder des Arbeitskreises aus ethischer Sicht die bewusste Anwendung von reinem Placebo oder sogenanntem „Pseudo-Placebo“ in der therapeutischen Praxis (außerhalb Klinischer Studien) durchaus für vertretbar, und zwar unter folgenden Voraussetzungen und unter Beachtung der herrschenden Rechtsauffassung:

- ▲ Es ist keine geprüfte wirksame (Pharmako-)therapie vorhanden.
- ▲ Es handelt sich um relativ geringe Beschwerden und es liegt der ausdrückliche Wunsch des Patienten nach einer Behandlung vor
- ▲ Es besteht Aussicht auf Erfolg einer Placebobehandlung bei dieser Erkrankung.

Hohe Relevanz kommt dabei dem ärztlichen Gespräch zu. Bei der erforderlichen Aufklärung sollte der Patient über erwarteten Nutzen und Risiken informiert werden. Gegebenenfalls kann der Patient darüber informiert werden, dass die verabreichte Substanz (Placebo) dazu führen kann, dass körpereigene Mechanismen angestoßen werden, die einen biologischen Effekt haben.

Da ein Placeboeffekt auch bei der Standardtherapie auftritt, hält es die Arbeitsgruppe in ethischer Sicht für zwingend, die Erkenntnisse der Placeboforschung (siehe die Empfehlungen im Kapitel „Rolle des Arztes“) in der Praxis anzuwenden, um den Patienten optimal zu behandeln, Arzneimittelwirkungen zu maximieren, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu verringern und Kosten im Gesundheitswesen zu sparen. Diese Kenntnisse müssen Ärztinnen und Ärzten bereits in der Ausbildung sowie in der Fort- und Weiterbildung vermittelt werden.

10.6 Rechtliche Problematik – Empfehlungen

10.6.1 Therapeutische Praxis

Beachtung der *lex artis*:

- ▲ Nach der *lex artis* besteht grundsätzlich die Pflicht, eine wirksame Therapie anzuwenden und dadurch gesundheitlichen Schaden vom Patienten abzuwenden oder Schaden zu begrenzen.
- ▲ Das Unterlassen der Verumgabe führt nur dann zur vollendeten Körperverletzung oder Tötung, wenn sich eine hierdurch verursachte Schädigung nachweisen lässt. Dies ist unstrittig, wenn die *contra legem artis* und gegen den Willen des Patienten unterlassene Verumtherapie kausal zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder zum Eintritt des Todes gekommen ist. Aber auch beim Unterlassen gebotener Schmerzlinderung oder wenn sich der angegriffene Gesundheitszustand durch die Placebogabe im Unterschied zur hypothetischen Verumgabe nicht verbessert, sondern, wie z. B. bei chronischen Erkrankungen, konstant bleibt, ist eine erfolgte Schädigung in der Regel zu bejahen.
- ▲ Stehen mehrere, praktisch gleichwertige Methoden zur Verfügung, so z. B. der Einsatz von Verum oder Placebo, darf der Arzt das nach seinem Ermessen am besten geeignete Mittel bzw. Verfahren wählen. Eine Placebothherapie ist aber unzulässig, wenn sie unter Außerachtlassen grundlegender Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft erfolgt. Sie entspricht nicht dem einzuhaltenden Qualitätsstandard, wenn es Interventionen gibt, die für den Patienten erfolversprechender und in der Wissenschaft unbestritten sind.
- ▲ Stehen mehrere gleich geeignete Vorgehensweisen mit unterschiedlicher Risikoquote zur Verfügung, ist diejenige zu wählen, welche den Heilerfolg am besten gewährleistet und in den damit verbundenen Nebenwirkungen am wenigsten schädigend ist. Dies gilt auch für den Einsatz von Placebo. Die Anforderungen an die therapeutische Abwägung steigen mit der Gefährlichkeit der Erkrankung bzw. des vorzunehmenden Eingriffs.
- ▲ Ergibt sich im Laufe der Behandlung, dass die Placebogabe nicht ausreicht, muss sie, soweit die Möglichkeit besteht, durch ein Verum substituiert werden. Bezüglich des individuellen Heilversuches mit Placebogabe gilt, dass er per se nicht unzulässig ist, sondern dass er rechtlich nach den allgemeinen Grundsätzen zu beurteilen ist.

Beachtung der Aufklärungspflicht

- ▲ Im Rahmen der *lex artis* obliegt dem Arzt die therapeutische Pflicht, mit dem Patienten das aus ärztlicher Sicht Notwendige zu besprechen. Dies bedeutet, dass der Arzt bei Placeboeinsatz über Nutzen und Risiken informieren muss, wenn mehrere Behandlungsarten mit jeweils unterschiedlichen Belastungen bzw. Chancen zur Verfügung stehen.
- ▲ Es ist im Grundsatz unumstritten, dass der Patient über den Verlauf der Placebothherapie, ihre Erfolgsaussichten und Risiken sowie mögliche Behandlungsalternativen, soweit sie mit wesentlich anderen Belastungen und Chancen verbunden sind, aufzuklären ist. Das Ziel der ärztlichen Aufklärung, dem Patienten zu ermöglichen, das Für und Wider der Placebothherapie abzuwägen und so eine frei bestimmte Einwilligung zu ermöglichen, setzt eine gezielte Information über Art, Tragweite und Folgen der Behandlung voraus. Die Unterrichtung des Patienten muss sich im Rahmen des für den Arzt Möglichen und Zumutbaren halten. Zugleich kann sein gesundheitliches Wohl weder aus der Sicht des Arztes noch eines verständigen Dritten, sondern nur aus der Sicht des Patienten bestimmt werden.

- ▲ Die Aufklärungspflicht kann nur in eng begrenzten Fällen eingeschränkt werden. Unter der Bezeichnung „therapeutisches Privileg“ wird kontrovers diskutiert, ob die Aufklärungspflicht des Arztes ihre Grenze findet, wenn der psychische Zustand des Patienten zu einer Gefährdung der Heilungsaussichten führen könnte. Eine vergleichbare Argumentation kann erwogen werden, wenn der Arzt ein Placebo einsetzen möchte, dessen Wirksamkeit gerade darauf beruht, dass der Patient nicht weiß, ein Placebo zu erhalten, und andere erfolversprechende Therapien nicht bestehen oder im Einzelfall nicht angewendet werden können.
- ▲ Existiert die Möglichkeit einer Verumtherapie und der Patient besteht darauf, ist der Placeboersatz grundsätzlich unzulässig. Äußert sich der Patient nicht von sich aus, darf der Arzt dieses Schweigen nicht als Blankobevollmächtigung auch für den Placeboeinsatz interpretieren. Vielmehr muss er über das weitere medizinische Tun bzw. Unterlassen dem Patienten eine Grundinformation erteilen, die geprägt ist von der Pflicht des Arztes, mit seinem Wissen über den Gesundheitszustand des Patienten und den hieraus resultierenden Folgen behutsam umzugehen
- ▲ Ein Zurückhalten von Informationen über die Erkrankung und die Placebogabe ist nur unter strikter Abwägung der ggf. kollidierenden Interessen zulässig. So z. B., wenn die vollständige Aufklärung über die erforderlichen therapeutischen Schritte oder die hiermit verbundenen Risiken ernsthaft das Leben des Patienten gefährden würden oder wenn die konkrete Gefahr schwerer Schäden für die Gesundheit des Patienten besteht.
- ▲ Auf die Grundaufklärung kann der Patient nicht wirksam verzichten – selbst wenn es um einen Placeboeinsatz geht. Etwas anderes gilt nur bei Therapiebegrenzung oder Therapieabbruch infolge Aussichtslosigkeit bei infauster Prognose oder wenn selbst die Grundaufklärung zu schwerwiegenden Schäden auf Patientenseite führen würde.

10.6.2 Klinische Forschung

Generelle Zulässigkeit

- ▲ Der Placebogabe fehlen kraft Definition die pharmazeutische Wirksamkeit bzw. die Merkmale des Medizinproduktes. Demzufolge wird Placebo in klinisch kontrollierten Arzneimittelstudien oder auch bei Medizinproduktstudien zulässigerweise als Vergleichspräparat eingesetzt
- ▲ Hat der Proband bzw. der Patient rechtswirksam in die Möglichkeit der Teilnahme in der Kontrollgruppe mit Placeboeinsatz eingewilligt, so entfällt eine Strafbarkeit.

Einschränkungen

- ▲ Nach herrschender Rechtsauffassung ist bei vergleichenden Therapiestudien die Placebovergabe an die Kontrollgruppe in der Regel nur zulässig, wenn eine Standardtherapie nicht existiert oder bei bloßen Befindlichkeitsstörungen, sonst ist die Standardtherapie für die Kontrollgruppe unerlässlich.
- ▲ Es ist allgemein anerkannt und kommt sowohl im AMG wie im MPG klar zum Ausdruck, dass die bloße Einwilligung nicht ausreichend ist, sondern eine vorherige Aufklärung des Probanden, insbesondere über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken des Eingriffs erforderlich ist. Der Umfang der Aufklärung steht i.d.R. in einem umgekehrten Verhältnis zum Nutzen des Eingriffs: Je geringer der Nutzen für den Probanden ist, desto umfassen-

der muss aufgeklärt werden. Je größer die Risiken sind, je mehr Handlungsalternativen zur Verfügung stehen, desto ausführlicher muss die Aufklärung sein. Besonders ausführlich hat die Aufklärung bei rein wissenschaftlichen Versuchen zu sein. Regelmäßig geht sie über die Information bei einer Behandlung hinaus.

- ▲ Für Klinische Studien gilt, dass die Probanden zwar über das Prinzip der Zufallszuweisung, nicht aber darüber aufgeklärt werden müssen, welcher der verschiedenen Gruppen sie angehören.

10.7 Nicht-Einwilligungsfähige

Die Placeboanwendung bei Nicht-Einwilligungsfähigen Minderjährigen und Erwachsenen ist unter bestimmten Voraussetzungen möglich und wird in klinischen Studien wie auch der alltäglichen Praxis mitunter angewandt. Zur Anwendung in der Praxis existieren aber keine empirischen Studien. Neben den ethischen und rechtlichen Fragen, wie sie in den Kapiteln „Ethik“ und „Recht“ erläutert worden sind, ist weiterhin zu beachten:

1. Nicht-Einwilligungsfähige Minderjährige wie Erwachsene stellen eine Personengruppe dar, die aufgrund ihrer Partizipationseinschränkungen einer besonderen Aufmerksamkeit und Fürsorge bedürfen.
2. Sie dürfen im Hinblick auf den medizinischen Fortschritt weder benachteiligt noch von diesem ausgeschlossen werden, sondern haben, wie Einwilligungsfähige, ein Recht auf Teilhabe an zeitgemäßen, wissenschaftlich begründeten Behandlungsmaßnahmen.
3. Nach derzeitiger Rechtslage dürfen erwachsene Nicht-Einwilligungsfähige in klinische Studien nur einbezogen werden, wenn dadurch für sie ein individueller Nutzen erwartet werden kann. Hingegen ist die Einbeziehung Minderjähriger in derartige Studien unter den engen Voraussetzungen der §§ 40 Abs. 4, 41 Abs. 2 AMG gestattet.
4. Es wird empfohlen, die nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen mit nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen im Hinblick auf Placebos in Studien grundsätzlich gleichzustellen. Dies bezieht sich sowohl auf den Einschluss in placebokontrollierte Studien als auch auf die Anwendung von Placebos in der Alltagspraxis.
5. Gleiches gilt für die Gruppe der kurzfristig nicht-einwilligungsfähig gewordenen Personen.

10.8 Rolle des Arztes

Die Rolle des Arztes und das therapeutische Setting sind wichtig für den Therapieerfolg und damit auch ganz wesentlich für den Placeboeffekt. Es bleibt festzustellen, dass es kaum zusammenführende Forschung zu diesem Thema gibt. In der medizinischen Praxis gibt es keine therapeutische Maßnahme ohne einen potentiellen Placeboeffekt. Auch Noceboeffekte müssen beachtet werden.

Will man den Gesamt-Nutzen für den Patienten optimieren, so empfehlen sich folgende Maßnahmen:

1. Verbesserung der Qualität der Arzt-Patient-Interaktion
2. Adäquate Ausfüllung der Rollen von Arzt und Patient
3. Angemessene Ausgestaltung des therapeutischen Settings
4. Verbesserung der verbalen und non-verbalen Kommunikation

Man verschenkt einen je nach Krankheitssituation und Persönlichkeit beachtlichen Teil der Behandlungsmöglichkeiten, wenn man das Placebo-Thema in Aus- und Weiterbildung weiterhin vernachlässigt.

10.9 Fazit

Da der Placeboeffekt auch bei jeder, auch bei einer Standardtherapie auftritt, hält es die Arbeitsgruppe für absolut notwendig und dringlich, Ärztinnen und Ärzten bereits in der Ausbildung sowie in der Fort- und Weiterbildung Kenntnisse der Placeboforschung zu vermitteln, um Arzneimittelwirkungen zu maximieren, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu verringern und Kosten im Gesundheitswesen zu sparen. Erinnerung sei in diesem Zusammenhang an den Aphorismus des Hippokrates (ca. 460–ca. 370):

„Der Arzt muss nicht nur bereit sein, selber seine Pflicht zu tun, er muss sich auch die Mitwirkung des Kranken, der Gehilfen und der Umstände sichern“.

Außerdem müssten zukünftig noch folgende offene Fragen in der Placeboforschung beantwortet werden:

- ▲ Treten Placeboeffekte bei unterschiedlichen Indikationen bzw. Krankheiten verschieden häufig auf?
- ▲ Wie klinisch bedeutsam sind die verschiedenen Placeboeffekte hinsichtlich Größe und Dauer?
- ▲ Lassen sich Placeboresponder bezüglich besonderer psychologischer Funktionsprofile unterscheiden (z. B. hinsichtlich der Selbstregulation) und im Voraus erkennen?
- ▲ Nivellieren überkritische Ärzte die Wirkung und Verträglichkeit spezifischer Therapien durch unbeabsichtigtes Auslösen des Noceboeffekts?
- ▲ Ist der Placeboeffekt in der therapeutischen Praxis größer als in klinischen Studien?
- ▲ Entspricht der Verum-Effekt im kontrollierten Versuch demjenigen in der therapeutischen Praxis?
- ▲ Wie ist die Erfolgsrate von Placebo-Anwendungen bei Ärztinnen und Ärzten verteilt und welche Eigenschaften weisen die Erfolgreichsten unter ihnen auf?

11 Glossar

Active control studies	Wenn eine Teilnehmergruppe den zu testenden neuen Wirkstoff und eine Kontrollgruppe ein etabliertes Medikament (aktives Medikament) erhält. In der Studie werden Wirkung und Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe miteinander verglichen.
Add on	Wenn es zur Behandlung einer Krankheit bereits wirksame Präparate gibt, werden neue Wirkstoffe in der Prüfung im Rahmen einer Zusatzbehandlung („add-on“) eingesetzt: <ul style="list-style-type: none"> ▲ Testgruppe A bekommt Präparat X (auf dem Markt bereits etabliert) + Placebo ▲ Testgruppe B bekommt Präparat X + Verum (das neue Präparat)
Adhärenz	Befolgung ärztlicher Anweisungen (früher als „Compliance“ bezeichnet)
Aktive Placebos	Aktive Placebos enthalten pharmakologische Agentien, die typische Nebenwirkungen eines Medikaments simulieren.
Balanciertes Placebo-Design	Kombination von Instruktion und Intervention in einem speziellen Design: 2 x 2 (Pharmakon, Placebo) (Erwartung, keine Erwartung)
CIOMS-Richtlinie	International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in Genf
Compliance	Heute meist durch den Begriff „Adhärenz“ ersetzt
EbM-Kriterien	Kriterien, die dem Verfahren der Evidence Based Medicine entsprechen
Echte Placebos	Als echte oder reine Placebos werden Scheinmedikamente bezeichnet, die nur pharmakologisch unwirksame Substanzen und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten, um die Ähnlichkeit mit dem Verum herzustellen.
Equipoise	Vermutete Gleichwertigkeit der zu prüfenden Therapie
Good Clinical Practice	International anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien.
Heilversuch	Versuch, einem Individuum oder einer beschränkten Gruppe von Individuen auf dem Wege einer neuartigen Behandlungsmethode bzw. unter Anwendung einer Standardbehandlung außerhalb deren üblicher (bzw. zugelassener) Indikation Hilfe zukommen zu lassen.

Informed consent	Einwilligungserklärung des Patienten in eine Behandlung oder Klinische Studie nach Aufklärung
Klinische Prüfung	Untersuchung mit dem Ziel, klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, deren Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit herauszufinden.
Kontexteffekte	Kontexteffekte sind therapeutische Effekte, die beim Patienten im Kontext der Intervention entstehen.
Kontrollgruppe	<p>Aktive Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention</p> <p>Nullkontrolle (zero control, natural control): Vergleich der zu testenden Intervention mit keiner Intervention (Natürliche Verlaufskontrolle)</p> <p>Historische Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit Daten aus früheren Untersuchungen</p> <p>Wartegruppenkontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer noch nicht behandelten Interventionsgruppe</p> <p>Placebokontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Placebogabe</p> <p>Add-on-Kontrolle: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention plus Placebo oder Standardtherapie plus zu testende Intervention.</p>
Meaning response	Wörtlich übersetzt: „Wirkung der Bedeutung“. Gemeint sind Effekte, die aufgrund der Bedeutung, die eine Intervention für eine Person hat, zustande kommen.
Metaanalyse	Quantitative, zusammenfassende Analyse von Originalarbeiten, bei der jedes Einzelstudienresultat in die Analyse mit einbezogen wird.
Nicht-Einwilligungsfähige	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Minderjährige</i>, die aufgrund ihres kognitiven und emotionalen Entwicklungsstandes noch nicht über die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit verfügen, die für einen informed-consent erforderlich ist. 2. Menschen aller Altersgruppen mit einer <i>geistigen Behinderung</i>, wenn deren kognitive und willentliche Fähigkeiten nicht hinreichend entwickelt sind, um einen autonomen Entscheidungsprozess (hier Zustimmung nach einer sachgerechten Aufklärung) zu vollziehen. In der Regel handelt es sich hierbei um Menschen, bei denen Einwilligungsfähigkeit nie bestand. 3. Menschen aller Altersstufen, deren Einwilligungsfähigkeit durch angeborene oder erworbene schwerwiegende sowie ggf. fortschreitende oder reversible <i>Erkrankungen</i> nachhaltig beeinträchtigt ist.

Noceboeffekt	Während beim Placeboeffekt durch eine positive Erwartungshaltung, die durch eine Maßnahme, wie beispielsweise Medikamentengabe oder operative Behandlung induziert wird, ein günstiger Einfluss auf den Krankheitsverlauf eines Patienten genommen wird, stellt sich ein Noceboeffekt dann ein, wenn mit einer therapeutischen Maßnahme eine negative körperliche oder kognitive Reaktion assoziiert wird.
Off-Label-Use	Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Dosierung oder der Behandlungsdauer.
Open/Hidden Paradigma	Verabreichung eines Verums in Unkenntnis des Probanden, um den tatsächlichen Verumeffekt von der Verumreaktion trennen zu können.
Placebo	Placebo wird hier nicht nur als ein Placebomedikament bzw. eine Placeboprozedur verstanden, auch der Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes und die unterschiedlich gelungene Arzt-Patient-Interaktion werden begrifflich mit eingeschlossen.
Placeboeffekt	Placeboeffekt ist Varianzanteil in der Placeboreaktion, der ausschließlich auf die Placebogabe zurückzuführen ist. Er ist notwendigerweise kleiner als die Placeboreaktion, weil er sich aus der Subtraktion aller potenziellen konfundierenden Faktoren vom Gesamteffekt errechnet.
Placeboreaktion	Die Placeboreaktion spiegelt die gemessene Veränderung nach Gabe von Placebo wider. Sie umfasst ein breites Spektrum von Effekten, die nicht alle interventionsspezifisch sind und daher als vermengte Faktoren gesehen werden müssen.
Pseudo-Placebos	Unreine oder Pseudo-Placebos enthalten eine oder mehrere pharmakodynamische Substanzen, die jedoch nicht zur Wirksamkeit beitragen, entweder weil die Dosis zu niedrig ist oder weil die Erkrankung oder das Symptom, für dessen Behandlung sie gegeben werden, nicht darauf ansprechen.
Randomisierung	Zufällige Zuordnung der Patienten/Probanden zu den Therapie- bzw. Experimentalgruppen
Randomized Controlled Trials (RCTs)	Bei einer randomisierten Studie erfolgt die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe (etwa Medikament A oder B) nach dem Zufallsprinzip. Kontrolliert nennt man Studien, wenn die Ergebnisse in der Studiengruppe mit denen ohne Intervention oder einer Kontrollintervention verglichen werden. Die Kontrollintervention kann eine Standardtherapie, eine weniger wirksame Therapie oder auch eine Scheinintervention (Placebogabe) sein.
Regression zum Mittelwert	(engl.: <i>Regression to the mean</i>) Statistisches Phänomen, bei dem die Zweitmessungen weniger extrem ausfallen als Erstmessun-

	gen. Zweitmessungen haben also die Tendenz zum Mittelwert, d. h. sie fallen kleiner aus.
Reine Placebos (s. auch echte Placebos)	Als echte oder reine Placebos werden Scheinmedikamente bezeichnet, die nur eine pharmakologisch unwirksame Substanz und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten.
Reliabilität	Verlässlichkeit des Messergebnisses bzw. Ausmaß von Zufallsfehlern, die die Genauigkeit der wissenschaftlichen Messung beeinträchtigen können, sowie das Ausmaß der Reproduzierbarkeit von Testergebnissen.
Responder	Patienten, die auf eine Therapie oder eine Placebogabe besonders ansprechen.
Sham-Operationen/ Sham-Surgery Standardtherapie	Eine nur scheinbar vorgenommene Operation mit minimalem Eingriff, z. B. Hautschnitt mit nachfolgender Naht. Allgemein angewandte und wissenschaftlich anerkannte Behandlung für eine bestimmte Erkrankung
Therapeutisches Privileg	Die Aufklärungspflicht des Arztes findet ihre Grenzen, wenn der psychische Zustand des Patienten zu einer Gefährdung der Heilungsaussichten führen könnte.
Therapeutisches Setting	Spezifische Gestaltung der kontextuellen Bedingungen einer Therapie
Treatment as Usual UAW	Bisher übliche Standardbehandlung Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die auch bei Placebogabe auftreten können, aber nicht mit dem Noceboeffekt verwechselt werden dürfen.
Unreine Placebos (s. auch Pseudo-Placebos)	Unreine oder Pseudo-Placebos enthalten eine oder mehrere pharmakodynamische Substanzen, die nicht zur pharmakologisch induzierten Wirksamkeit beitragen, entweder weil die Dosis zu niedrig ist oder weil die Erkrankung oder das Symptom, für dessen Behandlung sie gegeben werden, nicht darauf anspricht.
Validität	Gültigkeit der Ergebnisse Interne Validität (Ceteris paribus-Validität): Studienergebnis geht auf keine anderen Einflussgrößen als die gewählte Intervention zurück (keine Alternativerklärungen) Externe Validität: Studienergebnis ist auf ein größeres Kollektiv (z. B. Patientengruppen) sowie andere Untersuchungsbedingungen (Ort, Zeit, Setting) verallgemeinerbar.
Verblindung	Einfach-: Gruppenzugehörigkeit ist dem Patienten nicht bekannt Doppelt-: Gruppenzugehörigkeit ist weder dem Patienten noch dem Studienarzt bekannt Dreifach-: Gruppenzugehörigkeit ist weder dem Patienten noch dem Studienarzt oder dem Statistiker bekannt
Verum	Das zu prüfende Arzneimittel

12 Anhang

12.1 Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. med. Christian Büchel
Institut für Systemische Neurowissenschaften,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. phil. Robert Jütte
Leiter des Instituts für Geschichte der Medizin
der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart
(**federführend**)

Dr. med. Ulrich Kiefaber
Arzt für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Psychotherapie
Praxisgemeinschaft Ensheim, Saarbrücken

Prof. Dr. med. Jörg Michaelis
IMBEI – Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie u. Informatik, Mainz

Prof. Dr. med. Dr. phil. Helmut Remschmidt
em. Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg

Dr. phil. Dipl.-Psych. Rainer Schneider
Freiburg und Psychologisches Institut,
Fachbereich Humanwissenschaften, Differentielle Psychologie
und Persönlichkeitspsychologie der Universität Osnabrück

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba
em. Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Frau Prof. Dr. jur. Brigitte Tag
Lehrstuhl für Strafrecht und Strafprozessrecht,
Rechtswissenschaftliches Institut, Universität Zürich

Frau Prof. Dr. med. Petra Thürmann
Direktorin des Philipp-Klee-Instituts für
Klinische Pharmakologie des HELIOS Klinikums Wuppertal

Prof. Dr. med. Thomas R. Weihrauch, FFPM
Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie,
apl. Professor an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Consultant Klinische Forschung

Frau Prof. Dr. med. Claudia Witt, MBA
Stellv. Institutsdirektorin, Institut für Sozialmedizin,
Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité, Berlin

Prof. Dr. med. Stephan Zipfel
Ärztl. Direktor Abteilung Innere Medizin VI
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Die Autoren bedanken sich bei den folgenden externen Sachverständigen für wertvolle Anregungen und Unterstützung bei der Erstellung dieser Stellungnahme:

Frau Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno
Lehrstuhl für Biomedizinische Ethik, Zürich

PD Dr. med. Johannes Buchmann
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und
Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Rostock

Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld
Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen, Köln

Frau Dr. med. Margrit Fässler
Institut für Biomedizinische Ethik, Zürich

Prof. Dr. med. Hanfried Helmchen
em. Direktor der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin

Prof. Dr. med. Hannsjörg W. Seyberth
em. Geschäftsführender Direktor des Zentrums für Kinder- und
Jugendmedizin der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing
Direktor des Instituts für Ethik in der Medizin, Tübingen

Die Autoren danken Frau Ria Valerius, Sekretärin Dezernat VI, die bei der organisatorischen Betreuung des Arbeitskreises und der Erstellung des Manuskripts eine wertvolle Hilfe war.

Geschäftsführung

Frau Dipl.-Soz.-Wiss. Judith Berger

Dezernat VI (Leiter Dr. med. Gert Schomburg)

Bundesärztekammer

Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

E-Mail: dezernat6@baek.de

