

Ernst Hauck | Stefan Huster (Hrsg.)

# Wirkprinzipien der Placebo-Effekte in der medizinischen Behandlung



**Nomos**

**Bochumer Schriften zum Sozial- und Gesundheitsrecht**

**Herausgegeben von**

**Prof. Dr. Stefan Huster, Ruhr-Universität Bochum**

**Prof. Dr. Friedrich E. Schnapp, Ruhr-Universität Bochum**

**Prof. Dr. Markus Kaltenborn, Ruhr-Universität Bochum**

**Band 23**

Ernst Hauck | Stefan Huster (Hrsg.)

# Wirkprinzipien der Placebo-Effekte in der medizinischen Behandlung



**Nomos**

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung der Fritz Thyssen Stiftung

**Die Deutsche Nationalbibliothek** verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8487-4900-3 (Print)

ISBN 978-3-8452-9087-4 (ePDF)

1. Auflage 2019

© Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 2019. Gedruckt in Deutschland. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten. Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

## Vorwort

Der vorliegende Band enthält die Beiträge der Tagung „Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung“, die am 20. Oktober 2017 in Berlin stattfand.

Wir danken den Referentinnen und Referenten der Tagung, die uns ihre Beiträge zeitnah für diese Publikation zur Verfügung gestellt haben, sowie Frau Jennifer Reimann, Mitarbeiterin am Lehrstuhl des zweitgenannten Herausgebers, die die Manuskripte für die Drucklegung in formaler Hinsicht überarbeitet hat. Schließlich sind wir der Fritz-Thyssen-Stiftung zu Dank verpflichtet, die die Tagung und diese Publikation finanziell unterstützt hat.

Kassel/Bochum, August 2018

*Ernst Hauck/Stefan Huster*



## Inhalt

Grundlagen und Grenzen einer Nutzung der Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung - Einführung <i>Ernst Hauck</i>	9
Placebo- und Nocebo-Antworten: Psychologische und neurobiologische Grundlagen und Implikationen für die Klinik <i>Ulrike Bingel/Manfred Schedlowski</i>	29
Nutzung der Wirkprinzipien von Placebos in der Pharmakotherapie <i>Wolf-Dieter Ludwig/Jochen Schuler</i>	45
Placebo- und Nocebo-Effekte in der klinischen Behandlung: Begriffliche und ethische Überlegungen <i>Bettina Schöne-Seifert</i>	61
Grundlagen und Grenzen einer Nutzung der Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung - Die zivilrechtliche Sicht <i>Christian Katzenmeier</i>	83
Placebo-Effekte – Fünf Thesen aus gesundheitsökonomischer Sicht <i>Jürgen Wasem</i>	107
Anforderungen aus der Sicht der Evidenzbasierten Medizin <i>Ingrid Mühlhauser</i>	109
Placebo als GKV-Leistung? – zugleich ein Beitrag zum Methodenbegriff nach § 135 SGB V <i>Dominik Roters</i>	119
Autoren	137





# Grundlagen und Grenzen einer Nutzung der Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung - Einführung

*Ernst Hauck*

## *1. Das Problem*

Placeboeffekte im Sinne einer positiven Einwirkung auf Krankheitsbeschwerden durch ‚nicht-spezifisch‘ wirkende Mittel sind Gegenstand intensiver medizinischer und psychologischer Forschung. Wenn sich am Placebo-Effekt beteiligte Mechanismen systematisch gezielt auf klinische Anwendungsfelder übertragen lassen, liegen hierin Chancen für eine bessere medizinische Versorgung zu günstigen Kosten. Die Chancen lassen sich nur dann effektiv verwirklichen, wenn nicht nur die medizinisch-psychologischen Wirkmechanismen und die hiermit verknüpften Risiken erforscht werden, sondern Klarheit über die ethischen, ökonomischen und rechtlichen Rahmenbedingungen besteht. Besonderes Interesse gilt dabei auch den Bedingungen einer Einbindung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die ca. 90% der deutschen Bevölkerung erfasst. Der hierzu erforderliche interdisziplinäre Diskurs war Gegenstand einer wissenschaftlichen, von der Fritz Thyssen Stiftung geförderten Tagung<sup>1</sup>, deren Beiträge hiermit veröffentlicht werden. Sie erfassen erstmals abgestimmt und systematisch fachübergreifend die Erkenntnisse über die maßgeblichen Grundlagen und Grenzen mit Blick auf die neuesten wissenschaftlichen Forschungsergebnisse, entwickeln sie fort und loten damit zugleich Wege aus, auf denen künftige Versorgungsforschung zu Placeboeffekten Ertrag verspricht.

Die Einführung erläutert nach einem kurzen Blick auf die Grundlagen (*dazu 2.*) die Zielsetzung der Tagung (*dazu 3.*), grenzt die Thematik ein (*dazu 4.*), schlägt einen Arbeitsbegriff „Placebo“ vor (*dazu 5.*) und erläutert die Gesamtkonzeption der Tagungsbeiträge (*dazu 6.*)

---

1 Berlin, 20. Oktober 2017.

## 2. Grundlagen

Medizinische und psychologische Forschung widmet sich in jüngerer Zeit intensiv dem Phänomen „Placebo“. Eine Veröffentlichung aus 2009 geht von jährlichen Publikationen von 10000 „Placebo-kontrollierten Studien“ und 100 Arbeiten zum „Placebo-Effekt“ aus.<sup>2</sup> Die Bundesärztekammer erstellte 2011 auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats die Studie „Placebo in der Medizin“.<sup>3</sup> Die DFG fördert in einer zweiten Periode von 2014 bis 2017 die Forschergruppe FOR 1328 von Ärzten und Psychologen, die sich der systematischen Übertragung der am Placebo-Effekt beteiligten Mechanismen auf klinische Anwendungsfelder widmet. Das Interesse erwächst insbesondere aus den Chancen, diese Forschungserkenntnisse in der Medizin zu nutzen. Ein anerkanntes Feld, das mit dem Begriff „Placebo“ assoziiert ist, betrifft klinische Studien, die sich dem Nachweis der Wirksamkeit von spezifischen Maßnahmen der Krankenbehandlung widmen: Um Verzerrungen zu vermeiden, ist ein Studiendesign zu wählen, das einen verfälschenden Einfluss der Studienbedingungen auf das Ergebnis möglichst gering hält. Verzerrungen können sich insbesondere dadurch ergeben, dass der Versuchsarzt von der Wirksamkeit und dem Nutzen der untersuchten Maßnahme überzeugt ist und dass der Proband die Wirksamkeit und einen Nutzen der untersuchten Maßnahme erwartet. Die spezifische Maßnahme - das Verum - wird in puncto Wirksamkeit entweder mit dem bisherigen Standard<sup>4</sup> und/oder mit einer unspezifischen Maßnahme - dem Placebo - verglichen.<sup>5</sup> Die Störfaktoren der Studie werden dadurch vermindert, dass die verglichenen Maßnahmen äußerlich möglichst nicht

---

2 Enck/Zipfel/Klosterhalfen, Der Placeboeffekt in der Medizin, Bundesgesundheitsblatt 2009, 635, 637.

3 Bundesärztekammer (Hrsg.), Jütte/Hoppe/Scriba et al., Placebo in der Medizin, 2011.

4 Hintergrund: Rechtsethische Bedenken, der Vergleichsgruppe den Standard vorzuenthalten; nach der zuletzt im Jahr 2013 revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki, Art. 33, sind Placebokontrollen nur zulässig, wenn ein wissenschaftlich zwingender Grund besteht und den Patienten, die ein Placebo erhalten, kein besonderes zusätzliches Risiko droht; aktuelle Fassung der DvH abrufbar unter <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>, deutsche Fassung unter [http://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf); Problem: Die Aussage solcher Studien richtet sich auf einen Nutzenvergleich der geprüften Maßnahme gegenüber Standard.

5 Auf die üblichen begrifflichen Unterscheidungen nach der Art des eingesetzten Placebos - echte oder reine/unreine Placebos; aktive Placebos/Pseudoplacebos - sei

zu unterscheiden sind und sowohl Versuchsärzte als auch Probanden nicht wissen, wer das Verum und wer das Placebo oder den Standard erhält (Doppelverblindung). Zusätzlich erfolgt die Verteilung zwischen Verum und Placebo oder Standard nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung). Gegenstand solcher Studien können nicht nur Arzneimitteltherapien sein, auch wenn doppelblinde randomisierte Vergleichsstudien für die Zulassung von Fertigarzneimitteln eine erhebliche Rolle spielen.<sup>6</sup> Auch andere therapeutische Maßnahmen bis hin zu ärztlichen Operationen können unter Beachtung weiterer Prämissen in ihrer Wirksamkeit nach diesem Studiendesign überprüft werden.<sup>7</sup>

---

hier nur am Rande verwiesen: teilweise wird den „inerten“ Stoffen oder Scheininterventionen nach Art der Streitberger-Nadeln (spezielle Placebo-Akupunkturnadeln, die nicht durch die Haut stechen, sondern in den Nadelhalter einfahren, vgl. *Streitberger/Kleinhenz*, Introducing a placebo needle into acupuncture research, *Lancet* 1998, 352, 364–365.) iSv echten oder reinen Placebos der Bereich der unreinen Placebos oder Pseudoplacebos gegenübergestellt, bei denen etwa pharmakodynamisch aktive Substanzen eingesetzt werden, die bei der Erkrankung generell oder in der gewählten Dosierung keine spezifische Wirksamkeit haben, aber Nebenwirkungen entfalten können. Eine Eingrenzung auf echte oder reine Placebos würde das Blickfeld zu stark verengen. Ob mit der Unterscheidung ein spezifischer, für das Gesamtkonzept bedeutsamer Erkenntnisgewinn verknüpft ist, kann erst die Summe der interdisziplinären Erkenntnisse zeigen. Relevanz können sie bei der Abgrenzung gegenüber gezielten therapeutischen mit geringer Evidenz haben, vgl. dazu unten, bei Fn. 30.

6 Vgl. z.B. BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr. 5, Rn. 20: Die Phase III-Studie dient dem eigentlichen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit der neuen Substanz, der Bestätigung der in der Phase II-Studie gefundenen Hinweise. Diese konfirmatorische Studie erfordert Versuche an einer großen Zahl von Patienten (in der Regel mehr als 200). Es sind Verum- und Kontrollkollektiv (Vergleichsgruppen mit und ohne Therapie mit der Testsubstanz) hinreichender Größe sowie eine randomisierte (nach dem Zufallsprinzip erfolgte) Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen unverzichtbar. Der Vergleich dient der Unterscheidung der echten pharmakodynamischen Wirkungen von arzneistoffunabhängigen Effekten.

7 Vgl. z.B. *Moseley/O'Malley/Petersen/Menke/Brady/Kuykendall/Hollingsworth/Ashton/Wray*, A controlled trials of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee, *N Engl J Med* 2002, 347, 81–88; *Santilli/Beghi/Finucci*, 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; *Windeler*, Placebo-Effekte, *ZaeFQ* 2007, 101, 302, 303: Minderung der Beschwerden einer KHK durch Ligatur der A. mammaria interna; *Sajjadi/Paparella*, Menière's disease, *Lancet* 2008, 372, 406–414; *Finniss/*

Placebo-kontrollierte Studien zeigen, dass nicht nur die Wirksamkeit des Verums durch signifikante Überschreitung der Effekte der Vergleichsgruppe untermauert wird. Es fällt zusätzlich auf, dass sich auch bei der Placebo-Vergleichsgruppe dokumentierte Reaktionen auf die Behandlungsmaßnahmen finden, die in die Prüfkategorien möglicher Wirkungen des Verums fallen. Umgekehrt finden sich auch zahlreiche Personen, die etwa über medikamenteninduzierte Nebenwirkungen klagen, obwohl sie in der Placebo-Gruppe sind und ein scheinbar inaktives Präparat erhielten („Nocebo-Effekte“). Das führt zu der Frage, ob und inwieweit der Einsatz unspezifischer therapeutischer Maßnahmen positive oder auch negative Effekte auf Erkrankungen haben kann. Die Fragestellung wurde u.a. mit angestoßen durch Fallbeobachtungen, bei denen mangels verfügbarer erforderlicher stärkster Schmerzmittel die Infusion von Kochsalzlösung zu vergleichbaren analgesierenden Wirkungen führte,<sup>8</sup> und durch die These, das Placebo sei wirkmächtig.<sup>9</sup> Inzwischen findet sich ein vertieftes Verständnis auf breiterer wissenschaftlicher Grundlage dafür, welche positiven Effekte aufgrund welcher Mechanismen beim Einsatz unspezifischer therapeutischer Maßnahmen gegen Krankheiten erzielbar sind. Theoretisch kann bei Placebo-kontrollierten Studien aber auch das passieren, was dem britischen Marinearzt James Lind im Mai 1747 bei der Untersuchung der Behandlung von Skorbut unterlief: von den Patienten der sechs Vergleichsgruppen erhielt eine täglich zwei Orangen und Zitronen. Letztere wurden seinerzeit üblicher Weise zur Reinigung eingesetzt. Der Verzehr dieses „Placebos“ führte durch deren Vitamin innerhalb einer Woche zur

---

*Kaptchuk/Miller/Benedetti*, Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects, *Lancet* 2010, 375, 686-695.

8 Vgl. *Beecher*, Pain in men wounded in battle, *Ann. Surg.* 1946, 123, 96-105.

9 Vgl. *Beecher*, The powerful placebo, *JAMA* 1955, 159, 1602-1606; *Beechers* These, ca. 35 % der Patienten reagierten positiv auf den Einsatz von Placebo-Maßnahmen, berücksichtigt unzureichend, dass zwischen der Reaktion von Patienten nach dem Einsatz von Placebos (Placeboreaktion) und den Wirkungen von Placebos (Placebo-Effekte) zu unterscheiden ist, vgl. dazu unten, bei Fn. 12; der Autor *Beecher* steht in der Kritik wegen seiner Kontakte mit der CIA und hierbei dem früheren, für Menschenversuche im KZ mitverantwortlichen Generalarzt Schreiber, vgl. *Koch/Wech*, Deckname Artischocke. Die geheimen Menschenversuche der CIA, 2003; *McCoy*, Science in Dachau's shadow: HEBB, Beecher, and the development of CIA psychological torture and modern medical ethics, *Journal of the History of the Behavioral Sciences* 2007, 43(4), 401, 412.

Genesung.<sup>10</sup> Zielrichtung der neueren Forschung ist insbesondere, herauszufinden, wie Wirkungen des Placebo-Einsatzes experimentell belegt, theoretisch und neurobiologisch erklärt und praktisch nutzbar gemacht werden können. Dazu sind Studien darauf gerichtet, die den Wirkungen zugrunde liegenden Mechanismen aufzudecken.<sup>11</sup>

Um Wirkungen des Placebo-Einsatzes festzustellen, muss zwischen den nach dem Placebo-Einsatz bei Patienten auftretenden Erscheinungen in ihrer Gesamtheit und den Placebo-Effekten unterschieden werden, die gerade auf der Placebobehandlung oder der Placebogabe beruhen. Die in der Literatur hierzu verwendete Terminologie ist uneinheitlich, über das Phänomen herrscht dagegen im Kern Einigkeit: Die nach einem Placebo-Einsatz bei Patienten auftretenden Erscheinungen in ihrer Gesamtheit - teilweise als „Placeboreaktion“ bezeichnet<sup>12</sup> - umfassen Teile, die nicht auf der Placebobehandlung oder der Placebogabe beruhen. Hierzu zählen etwa die Spontanremission von Krankheiten aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs und statistische Effekte wie die Regression zum Mittelwert

---

10 Zitiert nach Bundesärztekammer (Hrsg.), *Jütte/Hoppe/Scriba et al.*, Placebo in der Medizin 2011, S. 24 f.; evtl. vergleichbar: Dekompression des Saccus endolymphaticus als ein wesentlicher Bestandteil der Mastoidektomie, eingesetzt als „Placebo“ bei Morbus Menière, vgl. *Sajjadi/Paparella*, Menière's disease, *Lancet* 2008, 372, 406–414.

11 Vgl. näher unten *Bingel/Schedlowski*, Placebo- und Nocebo-Antworten: Psychologische und neurobiologische Grundlagen und Implikationen für die Klinik, in diesem Band; Bundesärztekammer (Hrsg.), *Jütte/Hoppe/Scriba et al.*, Placebo in der Medizin, 2011, S. 49, unter Hinweis auf *De Pascalis/Chiaradia*, The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting, *Pain* 2002, 96, 393–402; *Koshi/Short*, Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature, *Pain Practice* 2007, 7, 4–20; *Lidstone/Stoessl*, Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging, *Molecular Imaging and Biology* 2007, 9, 176–185.

12 Vgl. näher unten *Bingel/Schedlowski*, Placebo- und Nocebo-Antworten: Psychologische und neurobiologische Grundlagen und Implikationen für die Klinik, in diesem Band; Bundesärztekammer (Hrsg.), *Jütte/Hoppe/Scriba et al.*, Placebo in der Medizin, 2011, S. 6; *Finniss/Kaptchuk/Miller/Benedetti*, Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects, *Lancet* 2010, 375, 686, 687; *Stewart-Williams/Podd*, The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate, *Psychological Bulletin* 2004, 130, 324–340; *Kirsch/Sapirstein*, Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medications, in: *Kirsch* (Hrsg.), How expectancies shape experience, American Psychological Association, 1999, S. 303–320; *Kirsch*, Response expectancy as a determinant of experience and behavior, *American Psychologist* 1985, 40, 1189–1202.