



---

**AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN**

---

# Nutzung der Wirkprinzipien von Placeboeffekten

## Methodische Anforderungen aus Sicht der Evidenzbasierten Medizin

---

**VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.  
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)**

# S

Suggestion, Konditionierung, Erfahrung und Erwartungshaltung können Wahrnehmung und Erleben beeinflussen. Im Laborexperiment lassen sich Placebo- und Nocebo-Reaktionen eindrücklich auf subjektive Parameter wie Schmerz, Stimmung oder Schlaf beobachten.

Placeboforscher fordern nun zunehmend, Placeboeffekte auch gezielt in der medizinischen Behandlung zu nutzen. Allerdings stand bisher der Nachweis aus, dass die Übertragung der Mechanismen von Erwartung und Konditionierung als Basisprozesse von Placebo- und Nocebo-Reaktionen in die klinische Anwendung zu einer längerfristigen Verbesserung von objektiv messbaren Krankheitszuständen führen könnte. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG hat während der letzten Jahre einen Forschungsverbund zur Placeboforschung gefördert. Die Wissenschaftler hatten sich das Ziel gesetzt, den Wirksamkeitsnachweis für Placebobehand-

lungen zu erbringen. Projektergebnisse wurden inzwischen veröffentlicht ([www.placeboforschung.de](http://www.placeboforschung.de)).

Ein führendes Forschungsmitglied, der Psychologe Prof. Winfried Rief, scheint von seinen Studienergebnissen so sehr überzeugt, dass er in einem kürzlich in der Süddeutschen Zeitung publizierten Meinungsartikel sogar „die Grundfesten der modernen, evidenzbasierten Medizin ins Wackeln“ geraten sah. Unter dem Titel „Placebos als bessere Medizin“ beklagt er eine Vernachlässigung von Scheinmedizin, Homöopathie und Patientenerwartung, die angeblich helfen könnten zu heilen (SZ, 22.8.2018).

Zwar zweifeln die Placeboforscher keinesfalls daran, dass Globuli und Zuckerpillen selbst keine Wirkung haben, aber entscheidend für den Behandlungserfolg wäre, was Placebobehandlung beim Kranken auslösen könnte. Die Arbeitsgruppe um Winfried Rief wollte daher beweisen, dass die Manipulation von Patientenerwartungen vor einer aortokoronaren Bypass-Operation das Behandlungsergebnis verbessern kann (Rief 2017). Die prospektive Studie hat an einem einzelnen Herzzentrum 124 Patienten auf 3 Behandlungsarme randomisiert: 1) eine psychoedukative Intervention vor der Operation, um die Erwartungen des Patienten an sein Leben nach der Operation zu optimieren; 2) eine psychologische Kontrollintervention von vergleichbarer Dauer und Intensität zur emotionalen Unterstützung und allgemeinen Beratung, aber ohne Manipulation von Erwartungen; und 3) das medizinische Standardverfah-

ren ohne psychologische Begleitung. Beide Interventionen erfolgten durch speziell trainierte Psychologen und bestanden aus individuellen Gesprächen, zwei persönliche von je 50 Minuten und zwei Telefongespräche von je 20 Minuten vor der Operation sowie ein Booster-Telefongespräch von 20 Minuten etwa 6 Wochen nach der Operation. Zusätzlich erhielten die Patienten schriftliches Informationsmaterial, Arbeitsblätter und Audio-CDs der therapeutischen Sitzungen. Der primäre Endpunkt war die durch die Patienten berichtete krankheitsbedingte Beeinträchtigung im täglichen Leben nach 6 Monaten. Im Vergleich zur nicht-spezifischen psychologischen Unterstützung gab es in Bezug auf den primären Endpunkt keinen statistisch signifikanten Vorteil der Placebointervention. Lediglich im Vergleich zur Standardversorgung zeigte sich ein Unterschied. Letztlich hat die Studie von Rief et al. also den erhofften Wirksamkeitsnachweis für die spezifische Placebointervention nicht erbringen können.

Die in der Studie untersuchte Intervention zur Optimierung von Patientenerwartungen ist eine komplexe Intervention. Ähnlich wie andere (psycho-)edukative/behaviorale/ psychosoziale oder psychotherapeutische Maßnahmen besteht sie aus mehreren interagierenden Einzelkomponenten (Therapeut, Inhalte/was wird wann von wem und wie kommuniziert, zeitliche Anordnung, Häufigkeit der Kontakte, Kontextfaktoren). Verblindung ist oft nur teilweise möglich. Begleitphänomene und Interaktionen während der Studie können zu erheblichen Verzerrungen führen. Auch wenn versucht wird, einige methodische Probleme der Placeboforschung durch Anpassung der randomisierten klinischen Studiendesigns zu lösen, so bleiben Placeboeffekte variabel, je nach Studienpopulation, Therapeuten, Interventionen und Kontexten. Selbst wenn für eine spezifische Placebointervention an einem Zentrum unter hoher Standardisierung ein Wirksamkeitsnachweis

erbracht werden könnte, wäre eine multizentrische Replizierbarkeit der Studienergebnisse durch unabhängige Forschergruppen unverzichtbar.

### **RELEVANTE ASPEKTE FÜR DIE WISSENSCHAFTLICHE BEWERTUNG**

*Aus der Perspektive der Evidenzbasierten Medizin erscheinen bei der Bewertung von Maßnahmen zur klinischen Nutzung von Placeboeffekten folgende Aspekte von besonderer Relevanz:*

*Zielgruppe der Patienten: Können Krankheitsbilder bzw. Gruppen von Personen klar definiert werden, für die Interventionen zur Nutzung von Placeboeffekten wirksam sein könnten? Gibt es Ausschlusskriterien?*

*Definition der Intervention: Da die Intervention keine standardisierte Größe ist, wie etwa ein Arzneimittel, müssen die Komponenten der Intervention wissenschaftlich begründet und nachvollziehbar beschrieben werden. Dazu zählen insbesondere die inhaltlichen Botschaften, aber auch Kontextfaktoren, der zeitliche Rahmen der Intervention oder die Qualifikation und Rolle des Therapeuten.*

*Standardtherapieverfahren in der Vergleichsgruppe: Die Auswahl der Vergleichstherapie ist von grundlegender Bedeutung. Üblicherweise muss für einen fairen Vergleich in klinischen Studien ein optimiertes Standardverfahren gewählt werden. Dies ist insbesondere für die Arzt-Patienten Kommunikation, die Inhalte der Kommunikation sowie Kontextfaktoren von Relevanz. Die Auswahl der Vergleichstherapie wäre auch ausschlaggebend, wenn in einer Studie geprüft werden soll, ob Maßnahmen zur Steigerung der positiven Erwartungshaltung bzw. Konditionierung geeignet sind, die Intensität einer medikamentösen Therapie zu reduzieren. Ziel ist hier eine Einsparung von nebenwirkungsreichen Arzneien. Die Wirkung soll erhalten bleiben, die Nebenwirkungen jedoch reduziert werden. Es gibt zunehmend Beispiele,*



*dass Medikamente zu hoch dosiert oder zu lange verordnet werden. Bei wissenschaftlicher Überprüfung zeigt sich nicht selten, dass niedrigere Dosierungen bzw. eine kürzere Therapiedauer vergleichbar wirksam sind.*

*Fehlende Verblindung und subjektive Ergebnisse: Wesentliche Verzerrungspotenziale in den Studien zur Nutzung von Placeboeffekten ergeben sich durch die besonderen Charakteristika von Placebointerventionen. Die Studien sind meist offen und sie nutzen Endpunkte, die sich auf Patientenberichte stützen. Daher sollten soweit möglich immer auch objektivierbare Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs mit erhoben werden.*

*Größe und Relevanz des beobachteten Effekts: Auch wenn selbstberichtete Effekte statistisch signifikant sein mögen, muss ihre klinische Relevanz beurteilt werden.*

*Persistenz der Placeboeffekte: Daten zu den Langzeiteffekten bzw. zur Wiederholbarkeit von Effekten fehlen für die meisten klinischen Anwendungen von Placebomaßnahmen.*

*Implementierbarkeit und Replizierbarkeit durch andere Therapeuten. Die Konsistenz der Ergebnisse in mehreren Studien müsste gegeben sein. Psychoedukative Interventionen zur Nutzung von Placeboeffekten sind im Vergleich zur Verabreichung eines Arzneimittels meist aufwendig (mehrere längere Einzelgespräche, Informationsmaterialien). Akzeptanz und Umsetzbarkeit stehen eventuell in Konkurrenz mit anderen Interventionen zur Optimierung der Arzt-Patienten Kommunikation (informierte bzw. partizipative Entscheidungsfindung) oder dem Patientenselbstmanagement (strukturierte Patienten-Behandlungs- und Schulungsprogramme).*

*Eine Beurteilung der Mediatoren von Placeboeffekten sollte möglich sein. Ein wichtiger Parameter dabei ist die Adhärenz der Patienten bzw. Therapeuten zu wirksamen Begleittherapien oder anderen Maßnahmen während der Studie. Verlässliche Angaben dazu fehlen oft in den Publikationen.*

*Unerwünschte Nebenwirkungen/Schaden. Auch für Placebointerventionen müssen kurz- und langfristige unerwünschte Effekte definiert und dokumentiert werden. Insbesondere unerwünschte Auswirkungen auf einen rationalen wissenschaftsbasierten Umgang mit medizinischen Maßnahmen stehen hier im Fokus. Wie wirken sich Placebointerventionen auf Patientenerwartungen oder Anspruchshaltung aus, etwa in der Bewertung von teuren versus billigeren Medikamenten identer Wirkstoffe, Injektionen versus Tablettenverabreichungen, invasiver operativer versus konservativer Verfahren, häufige Therapeutenkontakte versus mögliche und sinnvolle Reduzierung durch Aufklärung und Unterstützung von Patientenautonomie?*

## **PLACEBOS IN KLINISCHEN STUDIEN**

Bei der Prüfung von Arzneimitteln soll der Einsatz von Placebos Strukturvergleichbarkeit in den Studienarmen sowie Verblindung ermöglichen und dadurch den verzerrenden Einfluss von so genannten Bias-Faktoren minimieren. Das Verfahren hat Limitierungen. Beispielsweise können die Effekte des Einsatzes von Placebos nicht von anderen variablen Veränderungen, die während der Studie auftreten, differenziert werden. Dazu zählen der natürliche Verlauf der Erkrankung bzw. der Beschwerden, statistische Phänomene, Patientencharakteristika einschließlich Krankheitsschwere (Chronifizierung, Begleiterkrankungen), Einstellung der Patienten gegenüber Placebo, das Arzt-Patienten-Verhältnis, Inhalte der Kommunikation oder Kontextfaktoren. Häufig unerkannt und nicht dokumentiert bzw. kommuniziert sind Kollateraleffekte durch unterschiedliche Auswirkungen von Placebos und Arzneimitteln auf physiologische, pathophysiologische und patientenrelevante Endpunkte. So können Begleittherapien oder andere Maßnahmen während der Studie initiiert oder beendet werden, die selbst maßgeblich den Behand-

lungserfolg beeinflussen. Das Ausmaß der sogenannten Placeboeffekte sowie der Wirksamkeit eines Arzneimittels (Effektstärke) können daher zwischen Studien deutlich variieren. Das Mitführen einer Wartegruppe kann die Unsicherheit hinsichtlich der Effektgröße nur teilweise beheben. Gemäß Methoden der Evidenzbasierten Medizin sollten daher alle möglichen Störvariablen gewissenhaft bereits bei der Studienplanung beschrieben, während der Studie dokumentiert und in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (Malmivaara 2019).

### **PLACEBOINTERVENTIONEN UND EVIDENZBASIERTE AUFKLÄRUNG VON PATIENTEN**

Die (partizipative) Patientenentscheidung ist ein Kernelement der Evidenzbasierten Medizin. Informierte Entscheidungen erfordern wissenschaftsbasierte Informationsmaterialien und Aufklärung (informed consent). Verschiedene Studien im Rahmen des DFG Projekts zur Placeboforschung beschäftigen sich mit psychoedukativen Interventionen bzw. Konditionierung zur Einflussnahme auf die Erwartungen von Patienten in Bezug auf das Auftreten von Medikamentennebenwirkungen. Wesentlicher Bestandteil solcher komplexen Interventionen ist die Information der Patienten über Nutzen und Risiken medizinischer Behandlungen. So werden beispielsweise in den Studien Frauen über Vor- und Nachteile von Behandlungen bei Brustkrebs informiert. Die Patientinnen sollen durch eine spezifische Form der Aufklärung und durch eine kognitiv-behaviorale Intervention zur Optimierung von Erwartungen zu einer besseren Medikamentenadhärenz bewogen werden (Nestoriuc 2016). Die Autoren der Studien bedienen dabei Verfahren der überredenden Patienteninformation. Aus Sicht der Evidenzbasierten Medizin sind die Informationen missverständlich und irreführend. So wird der mögliche Nutzen der

Krebsbehandlung in Relativprozent dargestellt, der mögliche Schaden in natürlichen Häufigkeiten. Kriterien der evidenzbasierten Kommunikation von wissenschaftlichen Daten an Patienten bzw. die Bevölkerung bleiben dabei unberücksichtigt. Eine informierte (partizipative) Entscheidung der Patientinnen (und der Ärzte) im Sinne der Evidenzbasierten Medizin ist auf diese Weise nicht möglich. Bei der Nutzung von Angaben zu Medikamentennebenwirkungen gibt es weitere Trugschlüsse. Die Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung werden oft in ihrer Häufigkeit so dargestellt, wie sie auch im Beipackzettel bzw. der Gebrauchsinformation für die Patientinnen gelistet sind – nach ihrem Auftreten unter Medikamenteneinnahme. Welcher Anteil davon kausal auf das Medikament zurückzuführen ist, kann so nicht beurteilt werden. Dazu bedürfte es eines Vergleichs zur Häufigkeit der jeweiligen Symptome unter Placebobehandlung. Solche Informationen werden im Beipackzettel nicht angegeben. Das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen wird demgemäß massiv überschätzt, nicht nur von Patienten, sondern auch von Ärzten oder Apothekern (Mühlbauer 2015). Zur Beurteilung von Nutzen und Schaden müssten vollständige und verständliche Informationen präsentiert werden, etwa unter Nutzung von sog. Faktenboxen. Vor- und Nachteile wären gleichwertig unter Angabe von natürlichen Häufigkeiten, konstanten Bezugsgrößen und Zeiträumen zu nennen (Fagerlin 2010, Mühlbauer 2018).

### **FAZIT**

Placebos haben keine heilende Wirkung. Genesung ist nicht Heilung. Placebo-Behandlungen sind mehr als nur Placebos. Sie nutzen das ärztliche Gespräch, psychologische, erzieherische oder soziale Maßnahmen. Es sind komplexe Interventionen. Ob sie den Patienten helfen oder sogar schaden, kann nur in guten kontrollierten



Studien geprüft werden. Dazu gibt die Evidenzbasierte Medizin methodische Anleitung.

Die Öffentlichkeit sollte nicht getäuscht werden durch die missverständliche Nutzung der Begriffe Placebo-Behandlungen und Placebo-Effekte. Die Besserung von alltäglichen Beschwerden, die Patienten unter einer Behandlung beobachten, sind meist wesentlich der Selbstheilung des Körpers zu verdanken. Egal welche rituelle Handanlegung erfolgt, mit oder ohne Verabreichung von Zuckerpillen oder Globuli, mit oder ohne empathische Zuwendung durch einen freundlichen Arzt, die Muskelverspannung, der Schmerz, die Schlaflosigkeit oder die depressive Verstimmung verschwinden so gut wie immer auch ganz ohne solche Maßnahmen. Ob Placebo-Behandlungen wirken, kann am Einzelfall und am eigenen Körper nicht beobachtet werden, es ist ein Trugschluss, den sich allerlei Scharlatane zu Nutze machen.

Es ist daher begrüßenswert, dass Placeboforscher versuchen, die Wirksamkeit von psychologischen Verfahren zur Nutzung von Placebo-Effekten gewissenhaft nach den methodischen Anforderungen der Evidenzbasierten Medizin zu prüfen. Die bisherigen Ergebnisse

für diese aufwendigen Behandlungen sind jedoch eher bescheiden. Keineswegs zeigen die verfügbaren Studien, dass „Placebo-Behandlungen hocheffektiv und langfristig wirksam sind“ (Rief, SZ 22.8.2018).

Wirksame Komponenten von sog. Placebomaßnahmen sollten durch aussagekräftige Studien definiert werden. Sie wären geeignet, als Teil einer Best-Practice-Versorgung als Standardverfahren in der klinischen Versorgungssituation besser berücksichtigt zu werden. Dabei müssten aktuell gültige ethische und rechtliche Ansprüche der Patienten auf informierte Entscheidungen respektiert werden. ■



**Univ.-Prof. Dr. med.  
Ingrid Mühlhauser**  
Universität Hamburg  
MIN Fakultät  
Gesundheitswissenschaften  
E-Mail: [Ingrid\\_Muehlhauser@uni-hamburg.de](mailto:Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de)  
Tel: 040 42838 3988

Einzelne Teile dieses Manuskripts wurden folgender Publikation entnommen:

Mühlhauser I. Nutzung der Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung - Anforderungen aus der Sicht der Evidenzbasierten Medizin. In: Ernst Hauck, Stefan Huster (Herausgeber): Wirkprinzipien der Placebo-Effekte in der medizinischen Behandlung. NOMOS Verlag 2019. ISBN 978-3-8487-4900-3

#### Referenzen

- Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Nair V, Derry HA, McClure JB, Greene S, et al. Women's decisions regarding tamoxifen for breast cancer prevention: responses to a tailored decision aid. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(3):613-20
- Malmivaara A. Generalizability of findings from randomized controlled trials is limited in the leading general medical journals. *Journal of Clinical Epidemiology* 2019; 107:36e41
- Mühlbauer V, Mühlhauser I: Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. *BMC Health Serv Res* 2015; 15:505
- Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O. Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects - A randomized controlled exploratory survey. *PLoS One* 2018; 13(9):e0203800
- Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Schuricht F, Barsky AJ, Hadji P, Albert US, Rief W. Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol* 2016; 27(10):1909-15
- Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JAC, Auer C, Petrie KJ, Salzmann S, et al. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 2017; 15(1):4