



© Aleksandr Popov / Dreamstime

Placeboeffekte treten auch bei Verumtherapien auf.

Ethische und rechtliche Rahmenbedingungen

Einsatz von Placebos im ärztlichen Alltag

Placeboeffekte treten sowohl bei Verum- als auch bei Placebobehandlungen auf. Welche Faktoren nehmen darauf Einfluss und wie können diese Placeboeffekte positiv genutzt werden?

Dr. med. Insa Koné^{a,b}; Dr. iur. Virgilia Rumetsch^{b,c}, RA, MMD; Prof. Dr. med. Bernice Elger^b; Prof. Dr. phil. Jens Gaab^d

^a Allgemeine Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB), Universität Basel, Basel;

^c Kantonale Ethikkommission Zürich, Zürich; ^d Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Basel, Basel

Den Kommentar zu diesem Artikel finden Sie auf Seite 658 in dieser Ausgabe.

Einführung

Das Placebo hat eine lange und wechselhafte Geschichte, in der es als «powerful» [1] wie auch als «powerless» angesehen wurde [2]. Gleichermassen hat sich der klinische Einsatz des Placebos und seiner Effekte vom häufig verwendeten und unter der Hand akzeptierten «humble humbug» [3] zu einem ethischen und rechtlichen Problemfall gewandelt [4].

Ein in den letzten Jahren erneut stattgehabter Paradigmenwechsel beruht vor allem auf zwei Erkenntnissen: einerseits, dass auch bei Verumbhandlungen Placeboeffekte auftreten [5], und andererseits, dass eine Placebobehandlung nicht täuschend erfolgen muss, sondern offen verabreicht durchgeführt werden kann [6]. Die Placebobehandlung kann also zum einen die positive Wirkung einer Verumbhandlung steigern und zum anderen durch den offen verabreichten Einsatz neue Behandlungsoptionen eröffnen.

Fallbeispiel

Eine Patientin leidet nach akutem Atemversagen und einer Behandlung auf der Intensivstation an Panikattacken bei bekannter Panikstörung. Als Bedarfstherapie erhält sie auf einer internistischen Bettenstation Lorazepam als Sublingualtablette oder intravenös. Parallel erfolgt eine psychotherapeutische Mitbetreuung und die Patientin wird in Entspannungsverfahren angeleitet. Die Patientin hat das Gefühl, dass die orale Applikation nicht hilft und fordert gezielt die intravenöse Verabreichung ein. Doch auch die intravenöse Gabe von Lorazepam hilft nach wenigen Episoden innerhalb von zwei Tagen nicht mehr. Es erfolgt ein Behandlungsversuch mit intravenösem Morphin. Insgesamt zeigen die Substanzen bei wiederholter Anwendung abnehmenden Erfolg und die Patientin fordert immer höhere Dosierungen ein. An dieser Stelle wird durch das Behandlungsteam die versuchsweise Applikation einer inerten Substanz (z.B. Kochsalzlösung) diskutiert. Wäre dies eine adäquate Möglichkeit?

Ein klassisches ethisches Dilemma: Hat recht, wer heilt?

Das klinische Beispiel beschreibt den sich zuspitzenden Fall einer Patientin, der aus mindestens zwei Perspektiven problematisch ist. Auf Seiten der Patientin ist zu bemerken, dass eine Toleranzentwicklung bei Medikationen vorliegt, die nicht nur gravierende Nebenwirkungen haben [7, 8], sondern gemäss einer aktuellen *Cochrane-Review* auch nicht als Erstlinienbehandlung bei Personen mit Panikstörungen eingesetzt werden sollten [9]. Als gleichermassen problematisch anzusehen ist, dass auf Seiten der Behandelnden die Diskussion über den Einsatz eines Placebos ohne Einbezug der Patientin erfolgt. Aus ethischer Perspektive lässt

sich hier deutlich der klassische Konflikt zwischen dem Streben nach Benefizienz und Non-Malefizenz einerseits und der Sicherung der Autonomie der Patientin andererseits erkennen [10]. Auf den vorliegenden Fall bezogen lassen sich diese ethisch-moralischen Überlegungen wie folgt übersetzen: Falls die intravenöse Verabreichung eines Placebos wirksam wäre und sich damit Schaden von der Patientin abwenden liesse, wie wäre dies dann mit dem Recht der Patientin auf informierte Einwilligung vereinbar?

Was ist ein Placebo und hat es Effekte?

Die Definition eines Placebos erweist sich entsprechend als schwierig. Es ist nicht möglich, Placebos über Inhaltsstoffe zu definieren. Sie sind nicht nur «inert pills», sondern alles kann Placebo sein, sogar Wein [11] oder Psychotherapie [12]. In diesem Sinne ist auch die Unterscheidung zwischen «reinen» und «unreinen» Placebos obsolet [13]. Auch ist es nicht möglich, Placebos über die Wirkmechanismen oder Effekte zu erklären: Behandlungserwartungen sind auch für andere Behandlungen bedeutsam [14], und ein Placebo ist auch dann ein Placebo, wenn es keine Wirkung zeigt. Man kann sich der Definition von Placebo aber aus einer ethischen Sicht nähern: Die Täuschung der behandelten Person wird als zentral erachtet [15]. Diese Täuschung erfolgt dabei auf der Basis einer Behandlungstheorie, was bedeutet, dass die betroffene

«Placebos dürfen aus rechtlicher und ethischer Sicht nur nach Aufklärung der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden.»

Person weiss, dass die verabreichte Behandlung gemäss der vorliegenden Behandlungstheorie keine Wirkung haben kann, aber dass der Behandlungskontext, also beispielsweise die therapeutische Beziehung, die Erwartungen und Vorerfahrungen, eine positive Wirkung auf die vorliegenden Beschwerden hat.

In placebokontrollierten Studien lassen sich bedeutsame Placeboeffekte vor allem in der pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlung von psychiatrischen Störungen [16–19], chronischen Schmerzstörungen [20, 21] und Schlafstörungen [22] belegen, auch wenn diese Aufzählung weder exklusiv noch vollständig ist. In der Mehrheit der klinischen, randomisierten, placebokontrollierten Studien fehlt allerdings eine unbehandelte Kontrollgruppe, die es ermöglichen würde, zwischen Placeboreaktion und Placeboeffekt zu unterscheiden. Die Placeboreaktion umfasst alle Ver-

änderungen, die nach Verabreichung eines Placebos beobachtet werden. In ihr ist aber nicht nur der eigentliche Placeboeffekt enthalten, also der Anteil, der ausschliesslich auf die Verabreichung des Placebos zurückgeführt werden kann, sondern sie umfasst auch Aspekte wie den natürlichen Erkrankungsverlauf, Messfehler oder soziale Erwünschtheit. Dadurch bleibt der tatsächliche Placeboeffekt oft unbekannt beziehungsweise wird oft überschätzt. Exemplarisch kann hier das fiktive Beispiel eines sehr grossen «Placeboeffekts» nach einwöchiger Behandlung eines grippalen Infekts gelten, der unter Berücksichtigung des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung «verschwindet», da der grippale Infekt auch ohne jegliche Intervention ebenso verlaufen wäre. Zweifel bestehen auch an der impliziten Annahme, dass eine Additivität der verschiedenen Behandlungsbestandteile (Verumeffekt, Placeboeffekt und natürlicher Verlauf) vorliegt. So liegt placebokontrollierten Studien die Annahme zugrunde, dass der «wahre» Effekt eines Verums die Differenz zwischen Verum- und Placeboeffekt ist. Untersuchungen mit sogenannten «blinded balanced placebo designs» deuten aber daraufhin, dass das nicht unbedingt der Fall ist [23]. Dabei wurden sowohl Verum als auch Placebo offen wie auch verdeckt verabreicht und die Ergebnisse zeigten, dass der Gesamteffekt (bei offener Verabreichung des Verums) kleiner war als die Summe aus reiner Verumgabe (verdeckte Verabreichung des Verums als «Placebo») und Placebobehandlung (getäuschte Verabreichung des Placebos als «Verum»). Dies bedeutet, dass auch bei verdeckter Verumverabreichung Erwartungseffekte entstehen, die dann bei offener Verumverabreichung «doppelt» berechnet respektive abgezogen werden, und somit der «reine» Behandlungseffekt des Verums unterschätzt wird. Logischerweise ist dies abhängig von der Grösse des Placeboeffekts, das heisst, je grösser dieser ist, desto grösser ist die Unterschätzung des «reinen» Behandlungseffekts.

Warum werden Placebos eingesetzt?

Obwohl die Verwendung von Placebos streng reglementiert ist, kommen sie erstaunlich häufig in der klinischen Praxis zum Einsatz [24, 25]. Die Gründe dafür haben sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig geändert. Eine Beschreibung aus der Mitte des letzten Jahrhunderts sieht das Placebo als probates Mittel «to smooth [the patient's] path, which 'cannot harm and may comfort' patients, especially the 'ignorant [...] disappointed and displeased [...] hopeless, [and] incurable case[s]» [26]. Heute stehen die Steigerung des Wohlbefindens der Behandelten, beispielsweise weil keine anderen Therapieoptionen vorliegen oder um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren, der

Umgang mit schwierigen und fordernden Patientinnen und Patienten und der diagnostische Einsatz zur Differenzierung, ob Beschwerden «echt» sind (somatisch/funktionell, psychisch, übertrieben), im Vordergrund [27, 28].

Die Verabreichung eines Placebos erfolgt in der Regel täuschend. So gab in einer Schweizer Studie mit 233 Hausärztinnen und -ärzten die Mehrheit an, beim Einsatz eines Placebos mitzuteilen, dass es sich um eine Therapie oder ein Medikament handle. Nur eine Minderheit machte die Angabe, auf die unspezifischen Effekte hinzuweisen, während niemand explizit den Begriff Placebo verwendete [24]. Insgesamt gaben 167 der Befragten an, Placebo (u.a. Suggestionen, nicht evidenzbasierte diagnostische/therapeutische Massnahmen oder Zuckerpillen) bereits eingesetzt zu haben.

Wie lässt sich der Placeboeffekt erklären?

Psychologische Mechanismen auf Seiten der Patientinnen und Patienten sind Erwartungshaltung [29], klassische Konditionierung [30] und soziales Lernen [31]. Zentral ist die Vermittlung eines plausiblen und bedeutungsvollen Narrativs [6, 32]. In der therapeutischen Beziehung spielt die Erwartungshaltung der Arztperson sowohl im Sinne von verbal kommunizierten positiven oder negativen Suggestionen [33] als auch durch nonverbale Kommunikation [34] eine Rolle. Ein Beispiel für negative Effekte (Nocebo) ist das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen, wenn auf diese explizit hingewiesen wird [35]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass sich die Krankheitsdauer (z.B. bei einer Erkältung) verkürzt, wenn die behandelnde Person als empathisch wahrgenommen wird [36].

Neurobiologisch konnten in unterschiedlichen Bereichen spezifische Botenstoffe identifiziert werden, die den Placeboeffekt erklären und sich mit spezifischen Therapien in den jeweiligen Einsatzbereichen überschneiden (z.B. Dopamin bei Placeboeinsatz in der Parkinsontherapie). Es scheint also nicht ein bestimmter «Placebo-Signalweg» zu existieren, sondern die ausgelösten Effekte unterscheiden sich je nach Einsatzgebiet [37]. Eine genetische Veranlagung für Placeboeffekte im Allgemeinen konnte bislang nicht gefunden werden, es scheint aber eine solche für die spezifischen Signalwege zu geben, die ein mehr oder weniger starkes Ansprechen vermitteln [38].

Rechtliche Rahmenbedingungen

Jeder ärztliche Eingriff – mit Ausnahme von Notfallsituationen und gesetzlich geregelten Ausnahmefällen – bedarf der vorgängigen Einwilligung seitens der behandelten Person. Anderenfalls ist die Behandlung wegen Ver-

stosses gegen das verfassungsrechtlich in Artikel (Art.) 10 Absatz (Abs.) 2 und Art. 13 der Bundesverfassung (BV) sowie das einfachgesetzlich in Art. 28 des Schweizerischen Zivilgesetzbuches (ZGB) verankerte Selbstbestimmungsrecht als rechtswidrige Körperverletzung zu werten [39, 40]. Die Einwilligung setzt wiederum voraus, dass die einwilligende Person zuvor über den geplanten Eingriff aufgeklärt worden ist, um ihr eine sinnvolle Wahrnehmung ihres Selbstbestimmungsrechts zu ermöglichen. Die Ärztinnen und Ärzte dürfen ohne die informierte Einwilligung der behandelten Person auch dann eine Heilbehandlung nicht vornehmen, wenn sie sich um die Besserung des Gesundheitszustandes derselben bemühen [40, 41]. Art. 10 Abs. 1 der für alle Mitglieder der «Foederatio Medicorum Helveticorum» (FMH) verbindlichen Standesordnung der FMH besagt daher auch, dass die behandelte Person «in verständlicher Form über den Befund, die beabsichtigten diagnostischen und therapeutischen Massnahmen, deren Erfolgsaussichten und Risiken sowie über allfällige Behandlungsalternativen» aufzuklären ist. Nur auf diese Weise kann sie ihren Willen frei bilden.

Die behandelte Person muss also auch über eine Placebobehandlung aufgeklärt werden [42, 43]. Dies gilt auch dann, wenn das Placebo gerade mit dem Ziel des Erreichens von Placeboeffekten eingesetzt wird [42]. Im Zusammenhang mit der Aufklärung ist allerdings denkbar, dass nicht zwingend der Begriff «Placebo» verwendet wird. Möglich erscheint im Einzelfall auch eine Aufklärung, die die verabreichte Substanz mit Hinweis darauf nennt, dass deren Wirksamkeit unklar und nicht belegt sei [44]. Eine solche Aufklärungspflicht gilt auch für (alternativ)medizinische Methoden, für deren Wirksamkeit es keine Evidenz gibt.

Ethische Überlegungen zum Einsatz von Placebos

Die rechtlich geforderte informierte Einwilligung beruht auf der ethischen Erwägung des Respekts vor der Autonomie der behandelten Person. Unstrittig ist daher, dass Patientinnen und Patienten nicht getäuscht werden dürfen. Das heisst, eine Behandlung mit einem reinen Placebo darf nur erfolgen, wenn die behandelte Person darüber informiert wurde, denn dies gebietet der Respekt vor deren Autonomie. Darüber hinaus würde ein solcher Vertrauensbruch die therapeutische Beziehung nachhaltig schädigen und gegebenenfalls auch das Vertrauen der behandelten Person in die medizinische Versorgung allgemein mindern.

Der Einsatz eines Placebos zu diagnostischen Zwecken, also um die «Echtheit» von Beschwerden zu verifizieren, hat eine lange Geschichte und umfasst dabei nicht nur die

Anwendung bei exorzistischen «trick trials» im 16. Jahrhundert [45], sondern auch den Einsatz von Hypnose – der klinische Wiedergänger des animalischen Magnetismus – in der Diagnostik der «Hysterie» [46]. Aus heutiger sowie ethischer Sicht ist dieses Vorgehen nicht zulässig und signalisiert Misstrauen und einen Mangel an Empathie. Dieser paternalistische Ansatz impliziert auch, Ursachen und Ausmass der «wahren» Beschwerden besser zu kennen als die behandelte Person selbst. All diese Aspekte sind mit einer vertrauensvollen und gleichberechtigten Beziehung zwischen der ärztlichen und der behandelten Person und der Anerkennung der subjektiven Aspekte von Leiden und Beschwerden nicht vereinbar.

In Bezug auf alle therapeutischen Prozeduren sollte der Placeboeffekt genutzt werden, um die Wirksamkeit einer Therapie zu maximieren [47]. Das kann generell über zwei Ansätze erfolgen:

Erstens kann über die Nutzung der dem Placeboeffekt zugrunde liegenden psychologischen Mechanismen die Wirkung einer Verumbehandlung verstärkt werden – sofern das die vorliegende Erkrankung und die Art der Behandlung ermöglichen. Grundsätzlich ist auch eine Aufklärung der behandelten Person über das Phänomen von Placebo- und Noceboeffekten, die jede medizinische Behandlung beeinflussen, empfehlenswert [48]. Entsprechend ist es wichtig, eine vertrauensvolle und empathische Beziehung zu ihr aufzubauen, die Behandlung nachvollziehbar und plausibel zu erklären und dadurch die Behandlungserwartungen zu maximieren.

Der zweite Ansatz umfasst eine Behandlungsoption, die eine ethisch vertretbare Placeboapplikation umfasst, was bedeutet, dass Placebos offen und ohne Täuschung verabreicht werden. Diese offen verabreichten Placebos werden seit circa zehn Jahren intensiv erforscht, wobei sich generell signifikante und klinisch bedeutsame Effekte nachweisen lassen [49, 50], die zudem auch sehr nachhaltig sind [51, 52]. Die Effekte offen verabreichter Placebos sind dabei vergleichbar mit denen getäuscht verabreichter Placebos [6]. Es ist bei offen verabreichten Placebos aber zentral, diese plausibel zu erklären. Das bedeutet, dass der ethische und rechtliche Imperativ der informierten Einwilligung gleichzeitig auch die Voraussetzung für die Wirksamkeit dieser Behandlung ist.

Ein Einsatzgebiet von Placebos ist beispielsweise die Schmerztherapie. Praktisch muss im Rahmen der informierten Einwilligung ein gemeinsames Konzept bezüglich der Erkrankung und der Behandlungstheorie für ein offen verabreichtes Placebo erarbeitet werden. Grundsätzlich ist dann denkbar, dass die behandelte Person nicht bei jeder Gabe informiert wird, ob es sich

um ein Placebo oder das Verum handelt, sondern lediglich in das Prinzip, dass beide Substanzen eingesetzt werden, einwilligt.

Zusammenfassung

In der Zusammenschau fällt auf, dass die Faktoren, die in klinischen Studien durch das Placebo kontrolliert werden, in jeder Behandlung eine Rolle spielen. In der therapeutischen Beziehung können diese Faktoren positiv genutzt werden und somit auch bei spezifischen Therapien den Gesamteffekt steigern. Andererseits scheint der Einsatz von Placebos gerade dann zu erfolgen, wenn die therapeutische Beziehung gestört ist und Patientinnen und Patienten als schwierig wahrgenommen werden. Hier sollte es das primäre Ziel sein, im Sinne einer optimalen Behandlung und aufgrund der ethischen und rechtlichen Vorgaben zum Einsatz von Placebos eine Beziehungsbasis mit der behandelten Person herzustellen, die die Erarbeitung eines adäquaten Therapiekonzepts zulässt. Ein Therapieversuch mit offen verabreichtem Placebo nach informierter Einwilligung ist zulässig und kann wirksam sein.

In Bezug auf den eingangs geschilderten Fall gibt es Daten, dass reine Placebobehandlungen bei Panikstörungen nachhaltig wirksam sind [53]. Offen verabreichte Placebos wurden bislang bei Panikstörungen nicht untersucht. Es wäre also möglich und sinnvoll, mit der Patientin aus dem Fallbeispiel eine offene Placebobehandlung zu diskutieren. Dies wäre medizinisch indiziert, da die eingesetzten Mittel das Leiden nicht lindern, sondern potentiell schädlich sind, und die Patientin somit bislang keine adäquate Behandlung erhält. Die Placebobehandlung wäre im vorliegenden Beispiel Teil einer multimodalen Therapie, und im Vorfeld müsste insbesondere ein gemeinsames Konzept in Bezug auf eine Placebogabe und das Krankheitsgeschehen erarbeitet werden.

Ausblick

Künftig sollte weiter untersucht werden, durch welche beeinflussbaren Faktoren sich die Placeboeffekte in Verum- und Placebotherapien vergrössern lassen, um den Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu maximieren.

In Bereichen, in denen spezifische Therapieansätze einer Therapie mit Placebo nur wenig überlegen sind, könnten die beschriebenen offen verabreichten Placebos eine Alternative sein, wenn dadurch unter anderem unerwünschte Nebenwirkungen minimiert werden können (z.B. Depressionen).

Das Wichtigste für die Praxis

- Placebos dürfen aus ethischer und rechtlicher Sicht nur nach umfassender Aufklärung und mit informierter Einwilligung der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden.
- Anstelle des aus ethischer und rechtlicher Sicht obsoleten Einsatzes getäuscht verabreichter Placebos kann der Einsatz offen verabreichter Placebos erwogen werden.
- Die Gesamtwirkung therapeutischer Prozeduren beinhaltet immer auch einen Placeboeffekt, der in seinem Ausmass variiert.
- Im Rahmen indizierter, evidenzbasierter Therapien darf und soll der Placeboeffekt zur Erhöhung der Wirksamkeit der spezifischen Therapie genutzt werden.
- Es gibt einen Noceboeffekt, der beispielsweise bei der Aufklärung über mögliche Komplikationen von Eingriffen oder über unerwünschte Nebenwirkungen von Therapien zum Tragen kommen kann.

Korrespondenz

Dr. med. Insa Koné
Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB)
Universität Basel
Bernoullistrasse 28
CH-4056 Basel
[insa.kone\[at\]unibas.ch](mailto:insa.kone[at]unibas.ch)

Disclosure Statement

VR gibt an, Mitglied des Vorstands der Kantonalen Ethikkommission Zürich zu sein. Sie ist zudem Anwältin bei der «Poledna RC AG» in Zürich und bei «Dr. Fettweis & Sozien – Rechtsanwältinnen Partnerschaft mbB» in Freiburg i. Br. JG ist Kassier der «Society for Interdisciplinary Placebo Studies» (SIPS). Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Weiterführende Literatur

- 37 Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med.* 2020;382(6):554–61.
- 48 Evers AWM, Colloca L, Blease C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, et al. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2021;90(1):49–56.
- 50 Wernsdorff M von, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label Placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09128>.



Dr. med. Insa Koné
Allgemeine Innere Medizin,
Universitätsspital Basel, Basel