

Ist Placebo ein Arzneimittel?

Prof. em. Dr. med. Johann Steurer

Die schnelle Antwort lautet «jein».

Was ist ein Arzneimittel und was ist ein Placebo?

Als **Arzneimittel** – umgangssprachlich ein Medikament – gelten nach dem Schweizerischen Heilmittelgesetz (gemäss Artikel 4) «Produkte chemischen oder biologischen Ursprungs, die zur medizinischen Einwirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus bestimmt sind oder beworben werden, insbesondere zur Erkennung, Verhütung oder Behandlung von Krankheiten, Verletzungen und Behinderungen». Ein Arzneimittel (z.B. Penizillin, Cortison, Aspirin) enthält eine pharmakologisch aktive Substanz, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist und bei bestimmten Beschwerden/Krankheiten verschrieben werden.

«**Placebos** sind komplexe Behandlungen, deren Kernkomponenten – eine Tablette, eine Injektion oder ein chirurgischer Eingriff – in Bezug auf die Erkrankung wirkungslos sind, aber in einem sinnvollen Kontext verabreicht eine positive Wirkung haben können» (1). Placebo-Präparate (enthalten z.B. Glukose, Milchzucker, Stärke) enthalten in der Regel¹ aber keinen spezifischen Wirkstoff gegen eine Krankheit.

Placebo-Effekt: Auch wenn ein Placebo keine pharmakologisch wirksame Substanz enthält, *kann ein Placebo einen positiven Effekt auf Menschen mit Beschwerden/Krankheiten haben.* Deshalb ist die Aussage Placebos hätten keine Wirkung nicht korrekt. Sie haben keine spezifische pharmakologische Wirkung, können durch den Placebo-Effekt aber eine klinisch relevante Wirkung entfalten.

Nicht nur Placebo-Präparate haben einen Placebo-Effekt, auch Medikamente (mit Wirkstoffen) können zusätzlich zum Effekt des spezifischen Wirkstoffs – z.B. einem Schmerzmittel mit nachgewiesener Wirksamkeit – einen Placebo-Effekt haben. So ist etwa 75 % der Wirkung von Schmerzmitteln, die für die Behandlung von Arthrose-Schmerzen eingesetzt werden auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen (siehe Abbildung am Ende des Artikels). Dies trifft für oral und topisch verabreichte nicht-steroidale Analgetika (z.B. Voltaren), Chondroitinsulfat oder intraartikuläre Hyaluronsäure zu (2).

¹ In der Regel, weil: z.B. Glukose bei einem Patienten mit einem Beinbruch keinen positiven Effekt hat, sehr wohl aber bei einem Patienten mit einem sehr tiefen Blutzuckerwert (Hypoglykämie).

Einsatz von Placebos in klinischen Studien

Bei den meisten Studien, in denen die Wirksamkeit einer Therapie untersucht wird, erhalten die Teilnehmer der einen Gruppe ein Medikament oder eine andere Therapie (z.B. Physiotherapie, Operation). Um die Wirksamkeit einer Therapie feststellen zu können wird der Outcome (z.B. Schmerzen, Herzinfarkt) in der einen Gruppe mit dem Outcome einer anderen Gruppe (oft Kontrollgruppe genannt) verglichen. In vielen Studien erhalten die Teilnehmer in der Kontrollgruppe ein Placebopräparat. Das Ergebnis einer solchen Studie kann sein: Das Medikament oder eine andere Therapie ist verglichen mit Placebo wirksam – d.h. der Outcome in der Gruppe, die das Medikament erhält, ist deutlich besser als in der Placebo-Gruppe – oder es zeigt sich kein (signifikanter) Unterschied zu Placebo.

In diesen Studien wird ein Placebo zur ‘Verblindung’ der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingesetzt. Der Teilnehmer und die Teilnehmerin wissen nicht, ob sie das aktive Medikament oder ein Placebopräparat erhalten. Somit kann in randomisierten Studien angenommen werden, dass die Erwartungshaltung – die einen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben kann – in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt ist.

Haben Placebos für Patienten tatsächlich einen positiven Effekt?

Die Frage ist also wie ein Placebo-Effekt untersucht und quantifiziert werden kann. Einige sind sich die Placebo-Forscherinnen und Forscher, dass es methodisch unmöglich ist in einer verblindeten Studie² den Outcome einer «Placebo-Behandlung» mit dem Outcome einer «Nicht-Behandlung» zu vergleichen.

Es gibt aber Studien, in denen der Placeboeffekt untersucht werden kann. Ein überzeugendes Beispiel für den Nachweis eines Placeboeffekt ist das Ergebnis der folgende Studie (3).

Den Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie musste ein Backenzahn gezogen werden. Vor dem Ziehen des Zahnes erhielten sie ein Lokalanästhetikum. Drei Stunden nach der Extraktion erhielten die Teilnehmer entweder ein Morphinpräparat (ein Schmerzmittel), ein Placebo oder Naloxon (Naloxon verhindert die Wirkung von Morphin). Die Teilnehmer wussten nicht welche Substanz sie erhielten. Bei jenen die Morphin oder Placebo erhielten nahmen die Schmerzen ab. In der Gruppe, die Naloxon

² auch für eine solche Studie wäre ein Einverständnis der Teilnehmerinnen und Teilnehmer notwendig und daher müssten sie über das Ziel der Studie informiert werden.

erhielt, nahmen die Schmerzen nicht ab. Naloxon müsste im Prinzip aber in etwa den gleichen Effekt wie ein Placebo haben. Dem ist aber nicht so.

Die Ergebnisse der Studie – die Studie wurde mehrmals repliziert – liefern einen starken Hinweis, dass es den Placeboeffekt gibt (Unterschied in der Intensität der Schmerzen zwischen Placebo- und Naloxon-gruppe) und der Placeboeffekt durch Naloxon blockiert wird. Die Ergebnisse der Studie geben damit auch einen Hinweis auf die Wirkungsweise von Placebo. Morphinähnliche Substanzen spielen dabei eine Rolle. (mehr dazu weiter unten)

Weitere Hinweise auf den Placeboeffekt stammen aus Studien, die zeigen, dass grosse Placebo-Tabletten besser wirken als kleine Tabletten, dass Placebos mit unterschiedlichen Farben unterschiedlich grosse Effekte haben und teurere Placebos stärker wirken als billige. Subkutan verabreichte Placebos haben eine stärkere Wirkung als oral verabreichte (4-9).

Eine wichtige Rolle für den Placeboeffekt spielen die Empathie sowie die verbale und averbale Kommunikation der Ärztinnen und Ärzte sowie Rituale und Inszenierungen (10).

Ein Beispiel aus dem Buch von Howick (1), das auf einer wahren Begebenheit beruht, soll den Aspekt des Rituals und der Inszenierung erläutern.

Eine Patientin klagte über starke Schmerzen, die sie selbst auf ein Magengeschwür zurückführte, obwohl sich dafür keinerlei organische Hinweise fanden. Der Assistenzarzt versuchte es zunächst mit verschiedenen Schmerzmitteln, doch ohne Erfolg. Da er ihr wegen des Suchtpotenzials keine Opiate verschreiben wollte, wandte er sich an seine Oberärztin. Diese entschied sich bewusst für einen anderen Weg. Sie sprach in ernstem Ton mit der Patientin, kündigte eine völlig neue Therapie an und verschwand für kurze Zeit in ihr Büro. Als sie zurückkam, trug sie eine Pinzette in der Hand, in der sie eine große weiße Tablette hielt. Mit langsamer, feierlicher Geste ließ sie die Tablette in ein Glas Wasser gleiten und erklärte der Patientin, dass sie erst dann, wenn das Sprudeln aufgehört habe, die Flüssigkeit ganz langsam trinken soll. Die Schmerzen verschwanden, und immer, wenn sie erneut auftraten, wiederholte die Oberärztin dieses Ritual. Tatsächlich handelte es sich lediglich um eine Vitamin-C-Brausetablette.

Die Oberärztin hatte erkannt, dass nicht mehr Medikamente, sondern eine veränderte Erwartungshaltung der Patientin nötig waren. Die Pinzette vermittelte den Eindruck, dass es sich um eine außergewöhnlich starke Substanz handle, die nicht einmal mit bloßen Händen berührt werden dürfe. Das Ritual des Sprudelns, das ernste Auftreten und die klare Handlungsanweisung gaben der Einnahme den Charakter einer medizinischen Zeremonie, die den Placeboeffekt wirksam verstärkte. So verschwanden die Schmerzen nicht aufgrund einer pharmakologischen Wirkung, sondern weil die Patientin davon überzeugt war, ein starkes und wirksames Mittel erhalten zu haben.

Wie wirken Placebos?

Gegenwärtig erfolgt die Erklärung des Wirkmechanismus auf zwei Ebenen – einer psychologischen und einer neurobiologischen Ebene.

Psychologische Ebene

Ein zentraler Aspekt ist die Erwartungshaltung gegenüber einer Therapie. Erwartungen entstehen aus unterschiedlichen Quellen: Frühere persönliche Erfahrungen, z. B. wenn nach der Einnahme eines schmerzlindernden Medikaments tatsächlich eine Besserung der Beschwerden eingetreten ist. Verbale Instruktionen, etwa durch eine Ärztin oder einen Arzt, die/der vermittelt: „Die Einnahme dieses Medikaments reduziert Schmerzen.“ ‘Inszenierungen und Rituale’ wie beim Beispiel mit der Vitamin-C Brausetablette. Beobachtung, z. B. wenn Patientinnen erfahren, dass bei anderen (z. B. einem Nachbarn) eine bestimmte Pille wirksam gegen Schmerzen war.

Diese Faktoren prägen die Erwartungshaltung und tragen so wesentlich dazu bei, ob und wie stark der Effekt eines Medikamentes (mit wirksamer Substanz) oder eines Placebos (keine wirksame Substanz) ist.

Beispiel: In einer Studie (11) zu Migräneanfällen wurden Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt das Migränemedikament Rizatriptan, die andere ein Placebo. Zusätzlich wurde den Patienten jeweils eine bestimmte Information gegeben: Sie erfuhren entweder korrekt, dass sie das jeweilige Präparat – Rizatriptan oder Placebo – erhielten, oder ihnen wurde eine irreführende Information mitgeteilt («Sie erhalten Rizatriptan», obwohl sie Placebo erhielten oder «Sie erhalten Placebo», obwohl sie Rizatriptan erhielten). Die Ergebnisse zeigten, dass Erwartungen – initiiert durch die Informationen – einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit hatten:

Patienten, die ein Placebo bekamen, berichteten über eine deutlich stärkere Schmerzlinderung, wenn sie glaubten, ein wirksames Medikament erhalten zu haben. Patienten, die tatsächlich Rizatriptan bekamen, berichteten hingegen über eine geringere Wirkung, wenn man ihnen sagte, sie hätten ein Placebo erhalten.

Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die Wahrnehmung und Erwartungshaltung der Patienten die Wirkung sowohl von Placebos als auch von echten Medikamenten erheblich beeinflussen können.

Die Wahrnehmung und Erwartungshaltung wiederum werden von der Arzt-Patient Interaktion positiv (Placebo) als auch negativ (Nocebo) beeinflusst. Empathie, einfühlsames Zuhören, Vertrauen in die Ärztin sind Faktoren die eine positive Erwartungshaltung schaffen und damit auch die Wirkung von Placebos und Medikamenten steigern (12, 13).

Neurobiologische Ebene

Erwartungen greifen in neurologische Prozesse ein. Erwartungen modulieren molekulare Mechanismen und führen zu Veränderungen in neuronalen Netzwerken. Dabei spielen verschiedene Neurotransmitter eine Rolle, etwa Endorphine, körpereigene Cannabinoide und Dopamin. Zusätzlich werden bestimmte Hirnareale aktiviert, darunter der präfrontale Kortex, der Thalamus und die Amygdala, aber auch weitere Regionen, die an Schmerz- und Emotionsverarbeitung beteiligt sind. Darstellen lassen sich die Aktivierungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (14).

Es spielen aber auch Genvarianten, die z.B. die Produktion des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) beeinflussen, eine Rolle. COMT ist ein zentrales Enzym im Katecholaminstoffwechsel (u. a. Dopamin und Adrenalin) und bestimmt die Konzentration dieser Botenstoffe im Gehirn (15).

Nocebo

Der Begriff Nocebo wurde geprägt, um den Effekt zu benennen den negative Informationen auf den klinischen Outcome oder Krankheitsverlauf haben können. Beispiele für den Nocebo-Effekt in der praktischen Medizin sind die «Beipackzettel», Zettel, die man mit dem Medikament erhält und auf dem alle potenziellen Nebenwirkungen aufgezählt sind. Dazu ein paar Beispiele.

Statine sind Medikamente, die Menschen mit erhöhten Lipidwerten (Cholesterin) verschrieben werden. Eine der Nebenwirkungen sind Muskelschmerzen. In Studien mit

diesen Medikamenten müssen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer über das Medikament und auch die Nebenwirkungen informiert werden. Bei dem Beispiel handelt es sich auch um eine verblindete Studie – Teilnehmer wussten nicht, ob sie Placebo oder ein Statin erhielten. In der Gruppe, die das Placebo erhielt, traten fast so häufig Muskelschmerzen auf wie in der Gruppe, die das Statin-Präparat erhielt (16).

Ein anderes Beispiel: Betablocker (werden unter anderem für die Behandlung eines hohen Blutdrucks verschrieben) können zu einer erektilen Dysfunktion führen. In einer Untersuchung von Silvestri et al. (17) erhielt ein Drittel (Gruppe 1) der Studienteilnehmer einen Betablocker ohne weiteren Informationen, ein Drittel (Gruppe 2) erhielt die Information, dass sie den Betablocker Atenolol erhalten und einem Drittel (Gruppe 3) wurde gesagt, dass sie Atenolol erhalten und eine potenzielle Nebenwirkung dieser Substanz eine Erektionsstörung sein kann. Die Häufigkeiten von Erektionsstörungen in den verschiedenen Gruppen: 3.1 % in Gruppe 1; 16 % in Gruppe 2 und 31 % in Gruppe 3.

Ein weiteres Beispiel, das auf ein relevantes Problem hinweist: Je stärker ein Thema in den Medien oder in der öffentlichen Diskussion präsent ist, desto häufiger berichten Betroffene über Nebenwirkungen (18, 19).

Diese Beispiele sind kein Plädoyer den Beipackzettel von Medikamenten abzuschaffen oder Informationen über Nebenwirkungen ganz wegzulassen. Diese Beispiele sollen sensibilisieren welche Effekte solche Informationen haben können. Ähnliches passiert auch bei der Aufklärung von Patienten.

Ein einfaches Beispiel; wenn einem Patienten ein Backenzahn im Unterkiefer gezogen werden sollte, muss er informiert werden, dass eine der Komplikationen ein Bruch des Unterkiefers sein kann. Die einen verlassen den Behandlungsraum fluchtartig, andere stehen fruchtbare Ängste aus, bis der Zahn ohne Unterkieferbruch gezogen ist. (Informiert der Zahnarzt den Patienten nicht über diese seltene Komplikation und der Unterkiefer geht bei der Extraktion tatsächlich in die Brüche, haben der Patient aber auch der Zahnarzt ein grösseres Problem)

Die Beispiele illustrieren, dass die Wirkung von Information unterschiedlich ausfallen kann: Information schafft Transparenz und ermöglicht informierte Entscheidungen, kann aber zugleich Ängste verstärken oder sogar belastende Reaktionen auslösen.

Einsatz von Placebos in der Praxis

Der Einsatz von Placebos in der medizinischen Behandlung wird kontrovers diskutiert. Die einen stellen sich auf den Standpunkt, dass Patientinnen und Patienten nicht getäuscht werden dürfen. Andere argumentieren, dass es nicht verantwortbar sei, auf den vorhandenen Nutzen von Placebos zu verzichten, da dies zum Schaden der Patientinnen und Patienten sei (1). Viele Ärztinnen und Ärzte haben ein ambivalentes Verhältnis gegenüber Placebos. Placebos werden oft mit Täuschung der Patienten oder Scharlatanerie gleichgesetzt. Untersuchungen belegen aber, dass Placebos in der Praxis trotzdem häufig verschrieben werden.

Je nach Studie haben zwischen 17 % und 80 % der befragten Mediziner ein Placebo verschrieben (20). Der Grossteil verordnete Placebos etwa einmal monatlich, rund 5 % der Befragten sogar täglich. Dabei kommen 'nicht-reine' Placebos³ deutlich häufiger zur Anwendung als 'reine'. Am häufigsten werden Placebos bei Schmerzen, Schlafstörungen und Angstzuständen verschrieben. Als Gründe für diese Verschreibungen nannten Ärztinnen und Ärzte: die Absicht, die bekannte Wirksamkeit von Placebos therapeutisch zu nutzen; Patienten mit unspezifischen Beschwerden eine Behandlung anbieten zu können; Konflikte mit fordernden Patienten zu vermeiden, die mit Nachdruck auf einer medikamentösen Therapie bestehen.

In einer Untersuchung (21) gaben die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an, ihren Patienten **nie** mitzuteilen, dass es sich bei der verschriebenen Substanz um ein Placebo handelt. Stattdessen erklärten sie lediglich, dass eine „Therapie“ verabreicht werde. Die Befragten waren sich der ethischen und rechtlichen Bedenken dieses Vorgehens bewusst, vertraten

³ In der wissenschaftlichen Diskussion wird zwischen „reinen“ und „nicht reinen“ Placebos unterschieden: Reine Placebos sind pharmakologisch inaktive Substanzen wie Zuckerpillen oder isotonische Kochsalzlösungen, während nicht reine Placebos pharmakologisch wirksame Substanzen sind, denen jedoch für die jeweilige Indikation kein therapeutischer Nutzen zugeschrieben wird, etwa Vitamin C bei Kopfschmerzen, Antibiotika bei viralen Infekten oder Zinkpräparate bei chronischem Husten.

jedoch vielfach die Auffassung, Placebos könnten eingesetzt werden, solange zwischen Ärztin bzw. Arzt und Patientin bzw. Patient eine partnerschaftliche Zusammenarbeit und gegenseitiges Vertrauen bestünden. Die Ärztinnen und Ärzte gewichten gemäss dieser Studienergebnisse den potenziellen Nutzen für die Patienten höher als den Imperativ der Ethiker und Ethikerinnen die Patienten nicht zu täuschen.

Eine bewusste Nichtaufklärung – dem Patienten nicht zu sagen, dass ihm ein Placebo verschrieben wird – stellt nach heutigem Rechtverständnis einen Verstoss gegen das Recht auf Selbstbestimmung und die informierte Einwilligung dar. Ob und in welcher Form Placebos in der ärztlichen Praxis eingesetzt werden dürfen, ist nicht nur eine medizinische, sondern vor allem eine ethisch und rechtlich anspruchsvolle Frage.

Es gibt, zumindest in der Theorie, einen Ausweg. Auch wenn es kontraintuitiv und überraschend klingt: Studien ergaben, dass Placebos selbst dann wirken können, wenn Patienten wissen, dass es nur ein Placebo ist (open-label Placebos) (22-26). Noch vor 20 Jahren galt in der Medizin die Überzeugung, dass Placebos nur dann wirken, wenn Patienten glauben, ein echtes Medikament zu bekommen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass der Placeboeffekt ähnlich stark ist – unabhängig davon, ob der Patient weiss, dass es sich um ein Placebo handelt oder nicht. Wichtig bei sogenannten Open-Label-Placebos ist die Art der Kommunikation: In den Studien sagte man den Patienten, dass es sich um ein Placebo handelt, betonte aber gleichzeitig, dass ein Placebo nachweislich das Potenzial hat, Beschwerden zu lindern.

Konkrete Anwendung von Placebos – was ist erlaubt und was nicht?

Diese Frage kann am Schreittisch einfacher als im Sprechzimmer oder am Krankenbett beantwortet werden

1. Placebos (allein) dürfen in der Regel nur Patienten mit Krankheiten/Beschwerden verschrieben werden, für die es keine nachweislich wirksame Therapie gibt.
 - Einem Patientin mit einer Lungenentzündung nur ein Placebo und kein Antibiotikum zu verschreiben ist ein «Kunstfehler».
 - Warum «In der Regel». Im Beispiel von Howick mit der Vitamin-C Brausetablette, hätte es durchaus Schmerzmedikamente – Opiate – gegeben, die mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit die Schmerzen (auch) gelindert hätten – mit der Gefahr, dass die Patientin opiatabhängig geworden wäre.

2. Gemäss geltenden ethischen und rechtlichen Vorstellungen dürfen Patienten nicht getäuscht werden.
 - Es gibt aber Mediziner, die dem «Wohl» eines Patienten einen höheren Stellenwert zuschreiben als ihn nicht zu täuschen. Andere lehnen dies als «patriarchales» Verhalten entschieden ab.
 - Um die Sache noch etwas komplizierter zu machen: Nach heutigem wissenschaftlichem Kenntnisstand beruht die Wirkung von Globuli – also jener Kügelchen, die von Homöopathen verschrieben werden, wobei Homöopathie weit mehr ist als nur das Verabreichen von Globuli – ausschließlich auf dem Placeboeffekt. Homöopathen hingegen sind überzeugt, dass Globuli eine spezifische, über den Placeboeffekt hinausgehende Wirkung entfalten. Ich gehe – gestützt auf die wissenschaftliche Literatur – davon aus, dass Globuli lediglich als Placebo wirksam sind. Wenn ich – ich glaube an keinen spezifischen Effekt der Globuli – einem Patienten Globuli verschreibe und erkläre, es handle sich um *Belladonna C200* (was korrekt ist), eine wirksame Substanz (bei der im besten Fall noch ein Molekül des ursprünglichen Pflanzenstoffes enthalten ist), dann täusche ich den Patienten. Verschreibt jedoch ein Homöopath dieselben Globuli mit derselben Information, so liegt keine Täuschung vor, da er davon überzeugt ist, dass die Globuli mehr bewirken als ein Placebo.
3. Die Verschreibung eines Placebopräparates ist erlaubt (wenn es keine wirksame Therapie gibt), wenn gegenüber dem Patienten offengelegt wird, dass es sich um ein Placebo handelt.
 - Ob sich dieser Umgang mit Placebos in der Praxis tatsächlich durchsetzen wird, bleibt fraglich. In Gesprächen äußern Ärztinnen und Ärzte Zweifel daran, dass der Placeboeffekt gleich stark ist, wenn den Patientinnen und Patienten offen gesagt wird, dass es sich um ein Placebo handelt. Einige betonen zudem, dass es ihnen schwerfällt, einer Patientin oder einem Patienten zu erklären: „*Es ist zwar nur eine Zuckerpille, aber sie wirkt und kann Ihnen helfen.*“

Eine einfache Antwort ist, man darf den Patienten nicht täuschen – die differenziertere Antwort, die Sache mit Placebos ist nicht so einfach.

Zurück zum «jein». Sind Placebo nun Arzneimittel oder nicht?

Placebos erfüllen zwar die Kriterien – «Produkt chemischen oder biologischen Ursprungs; wird zur medizinischen Einwirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus verschrieben oder beworben; eingesetzt zur Behandlung von Krankheiten – gemäss dem Heilmittelgesetz sind es keine Heilmittel. Das wird wahrscheinlich auch noch eine Weile so bleiben.

Referenzen

1. Howick J. The power of placebos: how the science of placebos and nocebos can improve health care: JHU Press; 2023.
2. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1964–70.
3. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2(8091):654–7.
4. de Craen AJ, Roos PJ, de Vries AL, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 1996;313(7072):1624–6.
5. de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol*. 2000;247(3):183–8.
6. Meissner K, Fassler M, Rucker G, Kleijnen J, Hrobjartsson A, Schneider A, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(21):1941–51.
7. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336(7651):999–1003.
8. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679–84.
9. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299(9):1016–7.

10. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ. "Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response": Correction. *Health Psychol.* 2022;41(11):873.
11. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med.* 2014;6(218):218ra5.
12. Howick J, Rees S. Overthrowing barriers to empathy in healthcare: empathy in the age of the Internet. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2017;110(9):352–7.
13. Decety J, Fotopoulou A. Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2015;8:457.
14. Zunhammer M, Spisák T, Wager TD, Bingel U. Meta-analysis of neural systems underlying placebo analgesia from individual participant fMRI data. *Nature communications.* 2021;12(1):1391.
15. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med.* 2015;21(5):285–94.
16. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2182–4.
17. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1928–32.
18. MacKrell K, Gamble GD, Petrie KJ. The Effect of Television and Print News Stories on the Nocebo Responding Following a Generic Medication Switch. *Clin Psychol Eur.* 2020;2(2):e2623.
19. MacKrell K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. *Bmj Open.* 2018;8(10):e023667.
20. Fassler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice—a systematic review of empirical studies. *BMC Med.* 2010;8:15.
21. Fassler M, Gnadinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:144.
22. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5(12):e15591.
23. Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ.* 2020;370:m1668.

24. Kaptchuk TJ, Miller FG. Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? BMJ. 2018;363:k3889.
25. Fendel JC, Tiersch C, Solder P, Gaab J, Schmidt S. Effects of open-label placebos across populations and outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2025;15(1):29940.
26. von Wernsdorff M, 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.

Abbildung

Abbildung: Darstellung der Reduktion von Schmerzen gemessen mit VAS (Visual Analog Skala 0 bis 10; 0 = keine Schmerzen, 10 maximale Schmerzen). Placeboeffekt und spezifischer Effekt des Wirkstoffs

