

# Die Schein-Heilung

Welche Rolle spielt das Placebo in der ärztlichen Praxis?

Helmut Piechowiak

Versucht man, ganz unvermittelt eine Antwort auf die im Titel gestellte Frage zu geben, dann wird man sagen müssen: Wir wissen nichts über die Rolle von Placebos im ärztlichen Alltag, denn epidemiologische Daten dieser Art sind spärlich. Allerdings muß man hier gleich zwischen der therapeutischen Anwendung und der Verabreichung von Placebos im Rahmen klinischer Arzneimittelstudien unterscheiden. In einer amerikanischen Arbeit der letzten Zeit wurde berichtet, daß innerhalb eines halben Jahres von 1900 in einer Klinik behandelten Patienten nur an fünf aus therapeutischen Gründen ein Placebo verabreicht wurde (1)\*. Wäre diese Angabe repräsentativ, könnte man das Problem der Placebothherapie schon aus quantitativen Gründen fast ausklammern.

Die Mitteilung von Silber (2), daß allein zwischen 1976 und 1978 mehr als 1500 wissenschaftliche Arbeiten erschienen sind, die sich mit Placeboeffekten beschäftigen, deutet dagegen in eine ganz andere Richtung. Auch wenn es sich bei vielen dieser Mitteilungen um Placeboeffekte im Rahmen sogenannter Doppelblindversuche handelt, so überrascht doch auch das große wissenschaftliche Interesse an der Erforschung des „Wirkungsmechanismus“ der therapeutischen Placebogabe.

Will man sich die tatsächliche Dimension des Placeboproblems

verdeutlichen, dann ist es unerlässlich, sich definitorisch ein wenig über den Gegenstand zu verständigen.

## Definitionen

Je nach Gesichtspunkt gibt es verschiedene Definitionen des Placebos. Üblicherweise versteht man unter einer *Placebothherapie* eine Gefälligkeitsverordnung des behandelnden Arztes – also eine aus medizinischer Perspektive nicht indizierte Therapie –, wobei das eingesetzte „Medikament“ aus einer chemisch inerten Substanz besteht, zum Beispiel aus Stärke oder aus Kochsalz. Dieses Verständnis ist jedoch längst nicht umfassend genug für die vielen Aspekte, die im Rahmen der Placebothematik diskutiert werden müssen.

In geringfügiger Ergänzung der von Shapiro und Morris (3) vorgeschlagenen Definition müßte man vielmehr richtiger sagen, daß ein Placebo „jeglicher Teil einer Therapie) im Rahmen einer ärztlichen oder nichtärztlichen Behandlung ist, die freiwillig zur Erzielung eines unspezifischen, psychologischen oder psychophysiologischen Effektes gegeben wird oder die wegen vermuteter spezifischer Wirkung am Patienten angewandt wird, die aber objektiv ohne bekannte spezifische Wirksamkeit bei der zugrundeliegenden Erkrankung ist“.

Therapeutische Effekte nach Placeboverabreichung sind jedem Arzt bekannt. Über die vielen verschiedenen Ursachen solcher unspezifischer Heilerfolge wird allerdings selten nachgedacht. Der Artikel versucht, den Umfang der Thematik zu verdeutlichen, und ist ferner bemüht, die praktischen und ethischen Probleme darzustellen.

Diese weiter gefaßte Umschreibung des Placebos trägt erstens der Tatsache Rechnung, daß es eine ganze Reihe von Gefälligkeitsbehandlungen gibt, die im Rahmen der Gesamtbehandlung des Patienten von therapeutischen Wirkungen begleitet sein können, z. B. Gefälligkeitsüberweisungen „auf Wunsch des Patienten“, von diesem gewünschte diagnostische Leistungen, z. B. Magenröntgen, oder chirurgische Maßnahmen wie Tonsillektomien oder Appendektomien, bei denen der Wunsch oder das Drängen der Patienten oder ihrer Angehörigen oft eine große Rolle spielen.

Die Definition macht es zweitens möglich, dem Begriff Placebo einen großen Teil, wenn auch nicht alle, der wirksamen Heilmaßnahmen nichtärztlicher Therapeuten zu subsumieren, vom Psychologen und Heilpraktiker über die Mutter, die ihrem Kind irgendein frei käufliches Medikament verabreicht, bis hin zur Fernsehwerbung, wenn diese mit markigen Worten die schlagartige Wirksamkeit eines Präparates unterstreicht.

Hinsichtlich der medikamentenartigen Placebos unterscheidet man neben den bereits genannten „wahren“ Placebos noch „falsche“ und „intermediäre“ Placebos. *Intermediäre Placebos* sind funktionell wahrscheinlich wahre

\*) Die in Klammern stehenden Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis der Sonderdrucke

## Schein-Heilung

Placebos. Sie enthalten zwar bekannte und gesichert wirksame Pharmaka, jedoch entweder in einer Dosierung oder in einer Darreichungsform, die nicht zu wirk-samen Blut- und Gewebespiegeln führt. Die orale Strophantintherapie wäre wegen der üblicherweise unsicheren Resorption ebenso ein Beispiel wie gewisse vielverordnete Präparate im Rahmen der Lebertherapie oder die heparinhaltigen Salben, die Kuschinsky (4) als externe Placebothherapie bezeichnete, weil Heparin unserem gegenwärtigen Wissen zufolge nicht unzerstört die Haut durchdringen kann.

Allerdings werden hinsichtlich der genannten Präparategruppen zumindest von einzelnen Wissenschaftlern auch gegenteilige Auffassungen vertreten, was korrekterweise vermerkt werden muß. Nach bisherigem pharmakologischem Wissen wären hier wohl auch die Homöopathika einzuordnen.

Bereits auf der Grenze zu den „falschen“ Placebos stehen zahlreiche Geriatrika, Phytotherapeutika, Hormon- und Multivitaminpräparate, die in geringer Dosierung wohl eher intermediären Placebos entsprechen, bei ausreichender Dosierung aber durchaus als echte Pharmaka anzusprechen sind. Solche „richtigen“ Pharmaka werden dadurch zu „falschen“ Placebos, daß sie bei der zugrundeliegenden Störung respektive Krankheit als nicht indiziert angesehen werden müssen, weshalb etwaige beobachtete Heilerfolge unmöglich als spezifische Effekte dieses oder jenes Mittels betrachtet werden können. Die Behandlung mit Vitamin- und Hormonpräparaten ist medizinisch eben nur bei echtem Mangel als Substitutionstherapie anzusprechen, nicht aber in all den Fällen, in denen sie – mit meist unklarer Zielsetzung – sonst noch vorgenommen wird.

Das charakteristischste Beispiel für die Therapie mit falschen Placebos sind die Antibiotikaver-

schreibungen bei den meist viralen Erkrankungen der oberen Luftwege (ausgenommen große, tetrazyklinempfindliche Viren).

In der *klinischen Forschung* ist das Placebo natürlich kein Gefälligkeitstherapeutikum (schon gar keines auf Verlangen des Patienten), weshalb für diesen Bereich die oben formulierte Definition nicht zutrifft. Hier soll ja im Grunde kein Effekt erzielt werden. Deshalb kommt dem Placebo hier die Bedeutung eines intendierten Nullvergleichs zu.

### Probleme im Umgang mit dem Placebo

Von dem Placebo selbst sollte der Placeboeffekt unterschieden werden, also die nach Anwendung eines Placebos feststellbare Wirkung oder Nebenwirkung. McNair et al. (5) haben dafür plädiert, zur besseren Erforschung des „spezifischen“ Placeboeffektes (nach Einsatz bestimmter „Mittel“) die Nichtbehandlung als Nullvergleich zum Placebo einzuführen. Wengleich auch bei der willentlichen Nichtbehandlung – vor allem bei Forschungsuntersuchungen – noch Raum für eine Vielzahl unspezifischer Einflüsse bleibt (so vor allem der mindestens zweimalige Arzt-Patienten-Kontakt zur Feststellung etwaiger Veränderungen des Befindens, dann aber auch das schöne Gefühl, am wissenschaftlichen Fortschritt mitzuwirken, und die – bewußte oder unbewußte – Absicht, diesen Part besonders gut zu spielen), so scheint diese Differenzierung für die weitere Erforschung der Placebowirkung doch sinnvoll zu sein.

Obwohl auch diesbezüglich empirische Daten so gut wie völlig fehlen, so ist doch bekannt, daß manche Ärzte unter dem Eindruck des „nil nocere“ am liebsten wesentlich häufiger Placebos verschreiben würden, als sie es tatsächlich tun. Eine größere Gruppe von Ärzten scheint jedoch einer liberalen Verordnungspraxis gegenüber

sehr zurückhaltend zu sein. Dies wird meist mit den negativen Auswirkungen auf das Arzt-Patienten-Verhältnis begründet, wenn solch eine Therapie bekannt wird. Beide Gruppen bringen prima vista gute Gründe für ihre Position vor, ohne dabei jedoch die positiven Aspekte der Gegenposition aufzunehmen.

Versucht man die Frage zu beantworten, wie sich denn nun aber der klinisch tätige bzw. der niedergelassene Kollege hinsichtlich der Placebogabe tatsächlich verhalten soll und welche Rolle das Placebo in seiner Praxis spielen kann und darf, dann wäre zunächst eigentlich so ausführlich wie möglich über die bekannten Wirkungen und Nebenwirkungen des Placebos ebenso zu berichten wie über die Vorstellungen über den möglichen Wirkungsmechanismus und die bisher vorliegenden Therapieansätze. Es wäre ein schlimmer Irrtum, würde man meinen, daß man für die Beurteilung einer Therapie mit einem Scheinpräparat die Kenntnis der Fakten einfach außer acht lassen könnte, weil hier doch das „Ethische“ oder „Praktische“ ganz im Vordergrund stünde. Eine so weit über dem Boden der Tatsachen schwebende Ethik wird dann auch schwerlich ihre Geltung im Bereich des Tuns und Lassens durchsetzen können. Wie für jede Therapie so gilt auch für das Placebo, daß eine optimale Kenntnis des Instrumentes durch den Arzt die wünschenswerte Voraussetzung ist.

### Wirkungen und Nebenwirkungen des Placebos

Auf die Wirkungen und Nebenwirkungen kann hier nur in wenigen Sätzen eingegangen werden; sie sind andernorts ausführlicher dargestellt (6). Bekannt ist, daß nahezu alle Organe auf einen Placebo-reiz reagieren können, daß Schmerzen in den verschiedensten Körperarealen und der unterschiedlichsten Genese sich auf Placebo hin bessern können und

daß man überraschende Effekte u. a. bei der Behandlung des Asthma bronchiale, der Hypertonie, vieler Hauterkrankungen, rheumatischer Leiden und seelischer Störungen beobachtet hat. Bereits früher (7) und jetzt erneut (8) wurde auch über *Placeboeffekte* bei Tieren berichtet, wobei nach Konditionierung mit einem Immunsuppressivum (Saccharin plus Cyclophosphamid) später durch die Placeboträgersubstanz (Saccharin) nicht nur die bewußt werdenden unangenehmen gastrointestinalen Nebenwirkungen hervorgerufen werden konnten, sondern ebenfalls die unbewußt ablaufende immunsuppressorische Reaktion. Konditionierte Tiere zeigten dabei nach Injektion fremder Milzzellen ein signifikant geringeres Lymphknotengewicht als nichtkonditionierte Tiere bzw. Ratten, die ursprünglich zwar konditioniert gewesen waren, aber nach der Fremdzellimplantation nicht erneut einer Reexposition mit der Saccharinlösung ausgesetzt worden waren.

*Nebenwirkungen der Placebotherapie* treten mit 30 bis 40 Prozent praktisch genauso häufig auf wie die erstrebten positiven Effekte.

Schläfrigkeit und Konzentrationsstörungen rangieren ebenso darunter wie Kopfweh, gastrointestinale Beschwerden, Herzklopfen und selbst angioneurotische Ödeme. Begemann (9) berichtet über eine Studie, in der das Tuberkuloseheilmittel Streptomycin mit einem Placebo verglichen wurde und in der bei 61 Prozent der Placebogruppe Hörstörungen auftraten, wie sie beim Streptomycin bekannt sind. Und Döring (10) berichtet über Untersuchungen von Pincus über die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Gabe von Ovulationshemmern und Placebos, denenzufolge Nebenwirkungen nach Ovulationshemmern „ohne Warnung“ in 6,3 Prozent der Fälle auftraten, nach Placebo „mit Warnung“ in 17,1 Prozent und nach Ovulationshemmern „mit Warnung“ in 23,3 Prozent der Fälle. Auch über *psychische Ab-*

## EDITORIAL

**Das Problem Placebo: Theoretische und praktische Aspekte**

Mindestens seit Balints „Droge Arzt“ und seit der prospektiven randomisierten Arzneimittelprüfung spielt das „Placebo“ eine immer größere Rolle in der Medizin.

In zahlreichen Untersuchungen wurde inzwischen nachgewiesen, daß die mit einem Placebo, das heißt einer naturwissenschaftlich unwirksamen Substanz oder Dosierung, zu erzielenden Wirkungen nicht nur die Psyche tiefgreifend beeinflussen, sondern auch zu meßbaren somatischen Veränderungen

gen führen können. Da das „gefällige“ Wort Placebo heute in aller Munde ist, haben wir einen besonderen Kenner der Materie, Dr. Piechowiak von der Medizinischen Poliklinik in München, gebeten, für das DEUTSCHE ARZTEBLATT einen Beitrag zu einigen theoretischen und praktischen Aspekten dieses Themas zu schreiben. Dabei sollten einerseits die Begriffe schärfer definiert, andererseits positive und negative Aspekte der Placebowirkung herausgestellt werden.

Leser, die sich an einzelnen Sätzen stoßen könnten, sollten den Gesamttenor der Übersicht nicht außer acht lassen. Rudolf Gross

*hängigkeit von Placebo* und erfolgreiche *Entwöhnung* wurde berichtet (11).

Die Nebenwirkungen nach Placebo haben einen wichtigen praktischen Aspekt. Angesichts der Häufigkeit der unspezifischen Nebenwirkungen könnte es für die Beipackzettel der Arzneimittel naheliegen, nur die Nebenwirkungen zu deklarieren, die im Rahmen einer placebokontrollierten Studie nur in der Verumgruppe (oder dort doch zumindest in einer auffälligen Häufung) aufgetreten sind. Dies würde die Ängstlichkeit mancher Patienten reduzieren und dadurch möglicherweise seine Compliance bei der Einnahme verbessern. Dies würde aber auch ein regelmäßiges und sorgfältiges Monitoring aller subjektiven und objektiven Nebenwirkungen im Rahmen klinischer Arzneimittelprüfungen voraussetzen.

Zwar hat man eine große Zahl von Einzelfaktoren als mögliche Ursachen positiver Placeboantworten

eruiert – von der Erwartungshaltung des Patienten über die situativen Umstände bis zur Person des Arztes und der Charakteristika des Placebos selbst –, doch zeichnet sich eine naturwissenschaftlich akzeptable Theorie bisher lediglich für das Verständnis der analgetischen Potenz des Placebos ab. So gibt es inzwischen eine Reihe von Hinweisen, daß Placebos die Ausschüttung körpereigener Opiate, der sogenannten Endorphine, stimulieren können (12).

**Placeboanwendung zu therapeutischen Zwecken**

Darf man ein solches potentes „Pharmakon“ nun nutzen, oder muß man wegen seiner Nebenwirkungen – auch wegen seiner sekundären Folgewirkungen auf das Arzt-Patienten-Verhältnis – auf seinen Einsatz verzichten? Daß sein Einsatz nicht erlaubt sei, weil es sich dabei um ein Betrugsmanöver handele, ist eine oft gehörte Behauptung, die gleichwohl in

## Schein-Heilung

dieser Form nicht geeignet ist, das Problem zu lösen. Selbstverständlich ist es moralisch nicht erlaubt, bewußt und absichtlich einen Menschen zu betrügen, aber genauso steht doch fest, daß die gesamte traditionelle Moralphilosophie solchen „Betrug“ zugelassen hat, wenn dieser Betrug „eigentlich“ – aus moralischer Perspektive – auch gar keiner war, weil er nicht *intendierter Hauptzweck*, sondern nur als Sekundärfolge zugelassener Nebeneffekt einer Handlung war. So gibt es z. B. für die Notlüge in lebensgefährlicher Bedrohung einen rechtfertigenden Grund. Analog dazu ist denkbar, daß es auch für die Placeboverabreichung rechtfertigende (aber ihre *allgemeine* Anwendung eben doch begrenzende) Umstände gibt, die im Sinne einer „Indikation“ zu beachten sind (13). Der hier zu nennende erste und wesentlichste Gesichtspunkt ist der, daß das Placebo ausschließlich zur Heilung oder Linderung von Beschwerden verabreicht wird, nicht aber mit dem unausgesprochenen Ziel, einen Empfindsamen zu beruhigen oder gar einen Nörgler zu disziplinieren, was wohl in der Praxis nicht gar so selten sein dürfte. Auch die Zielsetzung, die „nichtorganische“ Natur bestimmter Beschwerden zu „beweisen“, um sich so der Richtigkeit der eigenen „Diagnose“ zu versichern, muß als rechtfertigender Grund für den Placeboeinsatz ausscheiden. G. Kuschinsky hat in dem schon genannten Artikel weiterhin zu Recht gefordert, daß das Placebo selbst unschädlich sein muß, daß die Diagnose soweit wie möglich gesichert sein soll und daß zur Linderung der Beschwerden kein gesichert wirksames Medikament zur Verfügung stehen darf.

Auf der Basis der Placeboforschung der vergangenen Jahre wird man die zuletzt genannte Einschränkung jedoch etwas modifizieren dürfen. Angesichts der Tatsache, daß die Placebowirkung in Abhängigkeit von Erkrankung, äußeren Gegebenheiten und Arztper-

sönlichkeit großen Schwankungen unterliegt, aber durchaus auch 80 bis 100 Prozent betragen kann, wie Shapiro hervorhebt, scheint es durchaus zulässig, z. B. bei langdauernder Morphintherapie die möglichen Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen und intermittierend eine Placebogabe zu versuchen. Da jede Therapie immer auch in gewisser Weise Heilversuch ist und bleibt und da ja eine ganze Reihe von Patienten auch unter der Standarddosis eines Morphinpräparates nicht schmerzfrei wird, scheint – zur Minimierung des Schadens – bei ausreichender Therapiewahrscheinlichkeit eine Placebogabe ethisch durchaus vertretbar zu sein, freilich nur, solange ihre Wirksamkeit auch kontrolliert wird. Ferner ist als Prima-facie-Regel festzuhalten, daß das Risiko des Vertrauensverlustes, das nur durch indizierte Verordnungspraxis niedrig gehalten werden kann, insbesondere dann *nicht* eingegangen werden sollte, wenn das bestehende Arzt-Patienten-Verhältnis ohnehin nicht stabil ist, wenn also bereits Mißtrauen, Angst und Vorurteile die Beziehungen belasten.

Intermediäre Placebos, also „echte“ Medikamente enthaltende Präparate, könnten – was bisher noch nicht ausreichend untersucht, aber aufgrund der vielen positiven Erfahrungen der naturheilkundlichen Ärzte denkbar ist – vielleicht deshalb tatsächlich wirksamer sein als „wahre“ Placebos, weil als machtvoller Determinator der Glaube des Arztes – z. T. natürlich aufgrund wirklich mit dem betreffenden Medikament gemachter Heilerfahrungen – in die Behandlung eingeht. Daß die Meinung des Arztes über die von ihm eingesetzten Medikamente für den Heilerfolg eine große Rolle spielt, wird in der Literatur immer wieder hervorgehoben. Die größere Wirksamkeit beweist aber noch nicht die *Spezifität des Pharmakons* im naturwissenschaftlichen Sinne; vielmehr ist sie ein Indiz für die Steigerungsfähigkeit der Placeboreak-

tion als ganzer und speziell des typischen Placeboeffektes. Andererseits erhellt dadurch, daß Placebo nicht gleich Placebo ist, obwohl die zum Einsatz kommenden Verschreibungen inhaltlich – gewissermaßen pharmakodynamisch betrachtet – identisch sind.

Die Schattenseite solcher nebenwirkungsarmer und oft frei käuflicher Heilmittel ist vor allem, daß sie eine allfällige Pillenbehandlung nahelegen und dabei den gesellschaftlichen *Irrtum* nähren, daß die Medizin nicht nur alles heilen *könnte*, sondern daß sie mit den ihr zur Verfügung stehenden Mitteln auch alles behandeln *sollte*. Vor allem bei banalen, sich selbst limitierenden Erkrankungen kommt es dann schnell zu einer langen positiven Placeboanamnese, die auch in der Zukunft den Griff zum Medikament begünstigt.

Wenn ein amerikanisches Lehrbuch der Pharmakologie vor einigen Jahren behauptete, daß ungefähr 35 bis 45 Prozent aller Verschreibungen Substanzen betreffen, die bei der zugrundeliegenden Krankheit als wirkungslos zu gelten hätten, so macht dies die *ökonomische* Problematik vor allem der „falschen“ Placebos deutlich. Die Behauptung deutet sogar nicht nur eine Möglichkeit der Kostensenkung an, sie legt zusätzlich aus wissenschaftlicher Perspektive die Forderung nach besserer Indikationsstellung der Verordnungen und damit nach exakterer Diagnosestellung nahe. Hinzu kommt aus arztethischer Perspektive die Forderung, durch eine Reduzierung dieser nichtindizierten Verordnungen möglichen Schaden von dem Patienten und der Allgemeinheit fernzuhalten, so z. B. die Gefahren einer Allergisierung und zunehmender Keimresistenz bei gedankenloser Antibiotikaverordnung. Hinsichtlich der Digitalisierung konnte im Rahmen einer klinischen Studie an der Medizinischen Poliklinik der Universität München gezeigt werden (14), daß von 28 Patienten mit einem wirksamen Digitalisspiegel 27

nicht digitalispflichtig waren, was der über mehrere Monate kontrollierte Absatzversuch eindrucksvoll bestätigt.

Falsche Placebos, die nicht selten auch auf das Drängen von Patienten oder Angehörigen gegeben werden („weil das Kind doch so furchtbar hustet“), zeigen noch einen weiteren unspezifischen Wirkungsverstärker, der das eine Placebo „signifikant“ wirksamer machen kann als ein anderes. Kommt nämlich zum Glauben des Arztes noch der (durch die Verordnung schon partiell bestätigte) Glaube des Patienten an die „Potenz“ des Heilmittels hinzu, dann ist es tatsächlich wahrscheinlicher, daß dieses Mittel auch als falsches Placebo wirksamer ist, als es ein wahres oder ein intermediäres Placebo in derselben Situation wäre. Trifft jedoch dieses falsche Placebo auf ganz andere Umstände, z. B. auf einen Patienten, der lieber naturheilkundlich behandelt werden möchte, so kann eine solche Verschreibung sich natürlich auch als Inhibitor unspezifischer Heilungsvoraussetzungen erweisen (15). Die Wirksamkeit des Mittels selbst, so zeigt sich auch hier, ist eine für Pharmakologie und Medizin völlig irreal große. Sie wird immer von den Umständen mitbestimmt, denn kein Medikament, auch nicht das beste, ist ohne Placeboeffekt – und oft ist dies sogar die einzige Wirkung, die de facto genutzt wurde.

### Placebo-Anwendung in der klinischen Forschung

Eine quantitativ bedeutsamere Rolle spielt das „wahre“ Placebo in der klinischen Forschung, wo es mit dem Ziel eingesetzt wird, die Nullhypothese der spezifischen Wirksamkeit eines zu testenden Verums auszuschließen oder zu bestätigen. Da es zu dieser Thematik jedoch im DEUTSCHEN ARZTEBLATT eine lange und intensive Diskussion gegeben hat (16), soll auf die dort dargestellten Aspekte verzichtet werden. Auch

andernorts wurden die Wichtigkeit der umfassenden Aufklärung und das Problem der Risiken, das für den Patienten durch Nichtbehandlung entsteht, detailliert besprochen (17).

Dennoch sollten wir die Tatsache, daß Patienten aus *methodischen* Gründen im Rahmen der Wirksamkeitssicherung eines Testpräparates keine *spezifische* Therapie erhalten, nicht allzu selbstverständlich hinnehmen, da die Zahl solcher Studien ständig wächst und damit dann auch die Zahl der zumindest zeitweise unbehandelten Patienten der Kontrollgruppen ständig zunimmt. Placebo-kontrollierte Studien werden vor allem dann zum Problem, wenn die wissenschaftliche Aussagekraft solcher Untersuchungen abnimmt.

So ist es nicht ausgeschlossen, daß es vor allem bei großen Langzeitstudien mit einigen Tausend Patienten trotz optimaler Planung in der Durchführungsphase zu Pannen kommt, wenn Teile der behandelnden Ärzteschaft ihre Stelle wechseln oder wenn für die durchführenden Ärzte an der „Basis“ die Motivation zur Sorgfalt deshalb fehlt, weil sie wissenschaftlich und akademisch von dieser Arbeit nicht profitieren werden oder weil die Distanz vom Ziel ganz einfach ursprüngliches Engagement zur lustlosen Routine werden läßt.

Es bleibt auch offen, ob sich z. B. bei den multifaktoriell bedingten Zivilisationskrankheiten wie der Arteriosklerose oder den bösartigen Tumoren wirklich alle bekannten oder vermuteten Einflußfaktoren über längere Zeit hin ausreichend kontrollieren lassen. Und schließlich wird man auch bei größeren Untersuchungen das Problem nicht los, wie man denn nun einander widersprechende Ergebnisse zu bewerten habe, obwohl die Studien ordnungsgemäß geplant waren – wie dies z. B. bei den Studien über die systemische Streptokinaseanwendung beim Herzinfarkt der Fall war (18).

Die wissenschaftliche Qualität der Doppelblindstudien leidet aber auch, wenn sie nicht mehr „doppelblind“ sind, weil, wie Hill et al. berichteten, die mangelnde Übereinstimmung zwischen Verum und Placebo zu echter Kritik berechtigt, da insbesondere hinsichtlich Gewicht, Geruch und Geschmack gravierende Unterschiede vorhanden sein können.

Dann merkt der Patient im Cross-over-Versuch zumindest den Moment des Präparatewechsels. Dies passiert auch dann, wenn, wie mir von einem Kollegen berichtet wurde, Patienten gewohnt sind, den Kapselinhalt auf einen Teelöffel zu schütten, weil sie die großen Kapseln nicht schlucken konnten, und dann in der ersten, äußerlich neutralen Kapsel eine zweite ihnen bekannte Kapsel vorfinden, die vorher nicht da war und in deren Pulver dann zusätzlich noch ein kleines grünes Kügelchen . . .!

Die Blindheit der Untersucher, die arglos mit „blinder“ Einnahme der Testkapseln durch den Patienten rechnen, könnte sich dann recht bald als die einzige Blindheit der gesamten Untersuchung erweisen.

Kritische Anfragen zu medizinischen „Experimenten mit Menschen“ kommen schließlich auch von medizinstatistischer Seite. Berichtet wurde z. B., daß ungefähr die Hälfte der wissenschaftlichen Arbeiten in den Zeitschriften „Circulation“ und „Circulation Research“, bei denen statistische Berechnungen angewendet worden waren, aus der Sicht der Biostatistiker moniert werden mußten, zumeist deshalb, weil eine falsche Methode der Signifikanzberechnung gewählt worden war (20). Wenn diese Angabe stimmt und auch für andere Zeitschriften repräsentativ sein sollte, muß nicht nur eindringlich an die Ethik des Umgangs mit Kranken erinnert werden, sondern mehr noch an das wissenschaftliche Ethos, da dann Patienten unbehandelt bleiben, ohne daß eine wissen-

## Schein-Heilung

schaftlich verwertbare Aussage zu erwarten ist. Zusätzlich wäre eine kritische Anfrage an das Rezen-sionsteam zu richten, das solche Fehler nicht aufdeckt.

Versagt die wissenschaftliche Qualitätskontrolle, besteht die Gefahr, daß zahllose Patienten aufgrund irriger Berechnungen falsch behandelt werden.

Diese Gefahr liegt vor allem bei in namhaften Zeitschriften publizierten Therapiestudien vor. Unter diesem Aspekt könnte es deshalb durchaus naheliegen, von den wissenschaftlichen Massenversuchen wieder etwas mehr abzurücken zugunsten sorgfältig überwachter und gut dokumentierter Einzelfallstudien.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Beschäftigung mit dem Placebo als Therapeutikum und als Instrument klinischen Erkenntnisgewinns vor allem eins fordert: ein im besten Sinne wissenschaftliches Bewußtsein, das die Vorteile und die Grenzen dieses Mittels kennt und einbezieht.

### Literatur

Zu den medizinischen Aspekten: Piechowiak, H.: Die namenlose Pille. Über Wirkungen und Nebenwirkungen im therapeutischen Umgang mit Placebo-Präparaten, Schweiz. med. Wschr. 111 (1981) 1222 – Zu den ethischen Aspekten: Piechowiak, H.: Die machtvolle Droge. Überlegungen zur Anwendung von Placebo-Präparaten in Therapie und Forschung, Zschr. Evang. Ethik (im Druck) – Weitere Literatur: Doongaji, D. R.; Valhia, V. N.; Bharucha, M. P. E.: On placebos, placebo responses and placebo responders. A Review of psychological, psychopharmacological and psychophysiological factors, Part I und II. J. postgrad. Med. 24 (1978) 91 und 147 – Kuschinsky, G.: Wirkungen und Indikationen von Placebo. DEUTSCHES ARZTEBLATT 72 (1975) 663 – Shapiro, A. K., and Morris, L. A.: The placebo effect in medical and psychological therapies, in: Gartfield, S. L., and A. E. Bergin (Eds.): Handbook of psychotherapy and behaviour change, New York (John Wiley & Sons) (1979) – Simmons, B.: Problems in deceptive medical procedures: an ethical and legal analysis of the administration of placebos, J. med. Ethics 4 (1978) 172

Anschrift des Verfassers:  
Dr. med. Helmut Piechowiak  
Eduard-Schmid-Straße 29  
8000 München 90

## KONGRESS-BERICHT

# Blutdrucksenkung, Durchblutungsverbesserung und Herzentlastung durch Captopril

Bericht über einen klinischen Erfahrungsaustausch im Anschluß an den Europäischen Kardiologen-Kongreß im Juni 1982 in Salzburg

Werner Cremer

Im Anschluß an den Europäischen Kardiologen-Kongreß wurde in Salzburg ein Erfahrungsaustausch über Captopril (Lopirin®), den ersten oralen und jetzt frei ohne Einschränkungen verfügbaren Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Blocker), abgehalten.

Es handelt sich dabei um eine Substanz, die oral sehr schnell resorbiert wird und eine komplette, zeitlich begrenzte kompetitive Hemmung zweier Enzyme – des Angiotensin-Converting-Enzyms sowie der Kininase II – bewirkt.

Die genannte Substanz-Gruppe (Captopril, Enalapril und RHC 3659) beeinflusst somit zwei wichtige Regulationsprinzipien der Herz- und Kreislauf- sowie der Nierenfunktion, nämlich das Renin-Angiotensin-Aldosteron- und das Kallikrein-Bradykinin-Prostata-glandin-System.

Die Aufhebung der normalerweise Angiotensin-II-induzierten Vasokonstriktion sowie der normalerweise Bradykinin-induzierten Vasodilatation führt zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks, daneben aber auch zu einer Senkung der Vorlast des Herzens mit Senkung des Pulmonalarteriendruckes und Anstieg des Herzindex.

Insgesamt wurden zum Thema Captopril und chronische arterielle Hypertonie 11 Referate und zum

Thema Captopril und chronische therapie-resistente Herzmuskelsuffizienz 13 Referate gehalten.

Die eingangs von Taraci, USA, gestellte Frage, ob Captopril nur bei Patienten mit schwerer, bislang therapie-resistenter Hypertonie angewendet werden sollte, wurde einhellig mit „nein“ beantwortet.

Captopril kann demzufolge heute ambulant bei Patienten mit milden Hypertonieformen in Monotherapie eingesetzt werden, und auch dann, wenn die Patienten unter Saluretika stehen.

Die hierfür üblichen Dosen bis höchstens 75 mg/die in zwei Applikationsintervallen senken die subjektiven und objektiven Nebenwirkungsraten auf 3,9 Prozent, wie die „Veterans/administration/co-operative/study/group/on/antihypertensive/agents“ an 384 Patienten zeigen konnte (Illinois, USA).

In dieser randomisierten Studie konnte zudem gezeigt werden, daß Dosierungen von 3 × 12,5 mg, 3 × 50 mg und 3 × 37,5 mg Captopril den gleichen signifikanten Blutdruckabfall erzielten und daß durch zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid eine weitere signifikante Blutdrucksenkung, die in den einzelnen Behandlungsgruppen nicht different war, erzielt werden konnte.

Patienten der weißen Bevölkerung zeigten auf die gleiche Captopril-