

Plazebos und Plazeboreaktionen in der Medizin

Zusammenfassung: Plazebos sind Scheinarzneimittel ohne nachgewiesene spezifische Effekte in der betreffenden Indikation (Definitionen s. Tab. 1). Sie werden in der Wissenschaft im Vergleichsarm klinischer Prüfungen angewendet, um die Wirksamkeit und Nebenwirkungen eines Verums zu quantifizieren, denn auch diese enthalten immer Plazeboeffekte. Unkontrolliert werden Plazebos auch im klinischen Alltag bei vielen Erkrankungen und Funktionsstörungen verwendet, zumeist in Form von Pseudoplazebos. Das Ausmaß einer Plazeboreaktion ist sehr variabel: bei Erkrankungen mit starken subjektiven Komponenten, wie chronische Schmerzen, Schlafstörungen oder Übelkeit, kann sie 50% und mehr betragen. Bei anderen Erkrankungen wiederum ist sie kaum nachweisbar. Die Plazeboreaktion beruht auf einer Vielzahl von Mechanismen, wie etwa der Erwartungshaltung gegenüber der Behandlung, der Verabreichungsform und auf Konditionierungseffekten. Zudem spielen auch unspezifische Effekte im Rahmen der Behandlung, wie Aufmerksamkeit und Zuwendung eine wichtige Rolle. Eine ungünstige Plazeboreaktion, also eine Verschlechterung der Symptome durch eine Behandlung ohne nachgewiesene spezifische Effekte in der betreffenden Indikation, wird als Nozoboreaktion bezeichnet. Diese Phänomene zu kennen, ist wichtig, um vergleichende klinische Studien, aber auch viele Heil- und Misserfolge im Alltag zu verstehen.

Historisches: Der Begriff **Plazebo** (lateinisch placebo: „ich werde gefallen“) taucht erstmals im 18. Jahrhundert in der medizinischen Literatur auf. Der schottische Arzt und Pharmakologe William Cullen beschreibt 1772, wie einem Kranken äußerlich Senfpulver aufgetragen wird. Cullen war von der pharmakologischen Wirkung dieses Heilmittels nicht überzeugt und schrieb: „I own that I did not trust much to it, but I gave it because it is necessary to give a medicine, and as what I call a placebo“ (1). In der medizinischen Wissenschaft taucht das Plazebo als Komparator in klinischen Studien erstmals Mitte des 19. Jahrhunderts auf (2). 1955 veröffentlichte Henry Knowles Beecher den Artikel „The Powerful Placebo“ (3). Darin quantifizierte er erstmals die Plazeboreaktion. Nach Auswertung von 15 plazebokontrollierten Studien (PCS) zur Behandlung von Kopfschmerzen, Übelkeit und postoperativen Schmerzen schätzte er den Plazeboanteil der Wirkung auf 35%, wobei er davon ausging, dass nicht alle, sondern nur ein kleiner Teil der Patienten auf Plazebos ansprechen. Ab den 1960er Jahren wurden Arzneimittelstudien immer häufiger als PCS durchgeführt, und sie wurden schließlich zum Goldstandard in der Evidenzbasierten Medizin (vgl. 4). Selbst in der Chirurgie werden hin und wieder solche Studien durchgeführt. Ein bekanntes Beispiel ist der Nachweis von Dimond et al., dass die bis in die 1960er Jahre durchgeführte beidseitige operative Ligatur der A. mammaria bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung die Angina-pectoris-Symptome nicht bessert (5). Hierzu wurden fünf Patienten nur scheinbar operiert. Sie erhielten lediglich einen Hautschnitt und hatten eine vergleichbare Symptomlinderung wie die tatsächlich operierten Patienten. Weitere Schein- bzw. „Sham-Operationen“ wurden später auch in der Neurochirurgie (operative Zell-Transplantationen bei M.

Parkinson; 6), der HNO-Heilkunde (Shunt-OP bei M. Menière; 7) und v.a. in der Orthopädie durchgeführt (arthroskopisches Kniegelenk-Debridement, Kyphoplastie; s.a. 8). Für viele neue operative Verfahren und Medizinprodukte würden wir uns solche Sham-Kontrollen wünschen; wahrscheinlich würden sie dann rasch verlassen. Auch in der Akupunktur sowie der Physio- und Psychotherapie werden zum Vergleich Interventionen mit Placebo bzw. Sham-Prozeduren durchgeführt. Jedoch gibt es hierbei sehr häufig erhebliche methodische Probleme, beispielsweise mit der Wahl der Scheinintervention und der häufig nicht zu gewährleistenden Verblindung.

Plazeboreaktion und Placeboeffekt: Bei Schmerzen, z.B. im Rahmen einer aktivierten Gonarthrose, wird üblicherweise ein nichtsteroidales Antiphlogistikum verschrieben. Das Ausmaß der Wirkung hängt ab von den pharmakologischen Eigenschaften (vgl. 9), der eingenommenen Dosis, der Behandlungsdauer, den zu Grunde liegenden pathologischen Veränderungen, der Intensität sowie Dauer des Schmerzes und der Begleittherapie. Darüber hinaus gibt es aber auch eine Reihe von „weichen“ Faktoren, die den Therapieerfolg erheblich beeinflussen können:

- die persönlichen Erfahrungen mit dem verwendeten Arzneimittel,
- die allgemeine Einstellung des Kranken gegenüber Arzneimitteln,
- seine Angst vor Nebenwirkungen,
- die Überzeugungskraft des Therapeuten,
- die Form, Farbe und der Preis des Arzneimittels (vgl. 10),
- der Applikationsweg,
- die Behandlungsumgebung (Krankenhaus, Spezialpraxis, Hausarztpraxis),
- die Therapietreue (Adhärenz) des Patienten,
- und sein kultureller und soziologischer Hintergrund (2).

Diese vielen Einflüsse erklären die teilweise großen Standardabweichungen in klinischen Studien. Aber sie erklären auch, warum ein Patient, der von der Wirksamkeit eines Arzneimittels fest überzeugt ist (oder überzeugt wurde), einen messbaren positiven Therapieeffekt haben kann, auch wenn das eingenommene Mittel gar keine pharmakologisch nachzuweisende Wirkung auf die Erkrankung hat. Dieses Phänomen wird als *Plazeboreaktion* (engl. placebo response) bezeichnet (vgl. Abb. 1). Sie beruht im Wesentlichen auf drei Komponenten: 1. Unspezifische Effekte (Interaktion zwischen Behandler und Patient durch Aufmerksamkeit, Zuwendung u.a.), die im Rahmen der Behandlung auftreten; 2. Spontane Besserungen und 3. Veränderungen, die durch das Placebo als Scheinbehandlung selbst ausgelöst werden (*Placeboeffekt* im engeren Sinn). Es ist wichtig, den spezifischen Placeboeffekt von der Plazeboreaktion abzugrenzen, weil die unspezifischen Effekte bei jeder Art der Behandlung auftreten, also auch in jedem Therapieerfolg mit einem Verum (vgl. Abb. 1). Dies wird oft vergessen und eine Besserung oder Genesung allein dem Wirkstoff oder der/dem Behandelnden zugeschrieben. Dadurch wird nicht selten das aktive Therapieprinzip erheblich überschätzt.

Die Größe bzw. Stärke der Einzelkomponenten einer Plazeboreaktion wurde in einer Analyse von 37 sehr heterogenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit drei Behandlungsarmen (übliche Therapie vs. übliche Therapie plus Placebo vs. übliche Therapie plus Verum) auf ca. 45% geschätzt.

Davon wurden ca. 24% der spontanen Besserung im Rahmen der Studie zugeordnet und ca. 20% dem Placeboeffekt (11). Starke Placeboreaktionen sind besonders dann nachweisbar, wenn zur Beurteilung der Wirksamkeit subjektive Endpunkte verwendet werden, d.h. wenn Therapieeffekte von den Probanden/Patienten an Hand kontinuierlicher Variablen (z.B. Schmerz- und Depressionsskalen) selbst erfasst werden (12; 13). Wir haben kürzlich über ein RCT zur medikamentösen Migräneprophylaxe bei Jugendlichen berichtet (14). Die 2-17 Jahre alten Patienten erhielten doppelblind entweder Amitriptylin, Topiramate oder Placebo. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil sich beim primären Studienendpunkt (Halbierung der Kopfschmerztage, Erfassung mittels Kopfschmerz-Tagebuch) kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen fand. Besonders bemerkenswert war die hohe Wirksamkeit des Placebos (61%). Aber auch bei Stoffwechselerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 2 gibt es starke Hinweise auf Placeboeffekte bei Behandlung mit GLP-1R-Agonisten und Inhibitoren von DPP4 und SGLT2 sowohl bei den wirkstoffspezifischen positiven Wirkungen, z.B. Senkung des Körpergewichts und des HbA1c, als auch bei den Nebenwirkungen (15).

Placebos in der Wissenschaft: Bei klinischen Studien, die Verum mit Placebo vergleichen, sind mehrere Aspekte zu beachten. Das Ausmaß der Placeboreaktion wird u.a. signifikant beeinflusst durch die Größe der Studiengruppen, die Zahl der Patienten pro Studienzentrum, die Durchführung einer Placebo-Run-In-Phase, die Art der Aufklärung und die Häufigkeit der Nachkontrollen (16). Besonders bei Studien mit Psychopharmaka ist von großer Bedeutung, ob das verwendete Placebo bei dem Probanden spürbare Wirkungen erzeugt oder nicht. Viele Psychopharmaka verursachen charakteristische Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit oder Herzklopfen. Wenn das verwendete Placebo keinerlei subjektive Wirkungen verursacht („reines Placebo“), kann es vom Probanden und/oder dem Untersucher leicht als solches erkannt werden. In dieser Situation ist die Verblindung der Studie aufgehoben. Dies kann darüber entscheiden, ob ein Wirkungsunterschied zwischen Verum und Placebo erkannt oder irrtümlich behauptet wird (16). Kritiker fordern bei Arzneimittelstudien zu Psychopharmaka schon lange den konsequenten Vergleich mit aktiven Placebos (17). Das sind pharmakologisch aktive Substanzen mit typischen Nebenwirkungen, die aber keine spezifischen Effekte in der untersuchten Indikation auslösen (z.B. atropinhaltige Pillen).

Eine weitere interessante Beobachtung bei PCS ist, dass sich das Ausmaß der Placeboreaktion mit der Zeit verändern kann. So fanden Rutherford et al. in einer Metaanalyse von > 100 PCS zur Behandlung von Schizophrenie und schizoaffektiven Erkrankungen, dass der Unterschied zwischen Verum (diverse Antipsychotika) und Placebo über die Jahre (1960-2013) kontinuierlich kleiner wurde (18). Während die Effektstärke in den Verumgruppen etwa gleich blieb, nahm diese in den Placebogruppen zu. Die Erklärung der Autoren war, dass in die jüngeren Studien mehr Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung eingeschlossen wurden. Sie stellten die Hypothese auf, dass es – zumindest bei den untersuchten Erkrankungen – eine inverse Beziehung zwischen Erkrankungsintensität und Placeboreaktion gibt. Als weitere mögliche Erklärungen wurden Veränderungen bei der Durchführung der Studien diskutiert (kleinere Gruppen, fehlende Placebo-Run-In Phasen, zu kurze Nachbeobachtungszeiten u.a.) sowie eine zunehmende Skepsis gegenüber den Wirkungen und Nebenwirkungen der verwendeten Arzneimittel (stärkerer Nozeboeffekt (s.u.) in den Verumgruppen).

Eine weitere (theoretische) Erklärung wäre, dass die begleitende Standardbehandlung über die Jahre immer wirksamer geworden ist und weniger Spielraum für Verbesserungen zulässt als früher.

Nach unserer Beobachtung wird der Behandlung in den Placebogruppen in vielen Studien zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt sowie Art und Weise der Placebobehandlung in Publikationen überhaupt nicht oder nur sehr vage beschrieben (19). Analysen von Publikationen, in denen das Placebo und der Umgang damit detailliert beschrieben wird, ergaben, dass bei 44% Probleme im Umgang mit dem Placebo erkennbar sind, die das Studienergebnis beeinflusst haben könnten, beispielsweise Unterschiede beim Geschmack oder der Farbe von Verum und Placebo (20).

Placebos in der Praxis/Klinik: Nach einer Umfrage unter Haus- und Kinderärzten im Kanton Zürich verwenden mehr als zwei Drittel der Ärzte in ihrem klinischen Alltag Placebos, ganz überwiegend Pseudoplacebos und nur selten „reine Placebos“ (21; vgl. Tab. 1). Pseudoplacebos sind pharmakologisch wirksam, aber nachweislich nicht in der betreffenden Indikation. Pseudoplacebos dienen also allein dem Zweck, eine Placeboreaktion hervorzurufen – mit oder ohne Wissen des Behandlers oder des Patienten. Die Liste der verwendeten Pseudoplacebos ist lang und beinhaltet u.a. Vitamine, Mineralstoffe und heterogene Substanzgruppen wie Tonika, Rheologika und Nootropika. Aber auch viele technische, manuelle und psychologische Interventionen müssen als Pseudoplacebos angesehen werden. Oft ist eine Placebobehandlung auch mit einem weltanschaulichen Hintergrund verknüpft und sie wird nicht wissenschaftlich, sondern vorrangig ideologisch diskutiert (vgl. 22).

Die Anwendung von Placebos im klinischen Alltag ist umstritten. So schlussfolgerten Hróbjartsson und Gøtzsche in ihrer 2001 publizierte Metaanalyse „Is Placebo powerless?“, dass es außerhalb von klinischen Studien keine Rechtfertigung gebe, Placebos zu verwenden, da ein bedeutsamer Nutzen nicht nachweisbar sei (12). Trotz dieser Bedenken werden Placebos mit oder ohne Wissen der Behandelten bei bestimmten Erkrankungen immer wieder eingesetzt. Oft steht dahinter die Idee, Patienten eine Behandlung anzubieten, ohne ihnen zu schaden.

Voraussetzungen für die Anwendung eines reinen Placebos oder eines Pseudoplacebos in der täglichen Praxis ist nach der Deklaration von Helsinki: 1. dass dem Patienten kein Schaden zugefügt wird durch Vorenthalten einer anderen wirksamen Therapie oder durch hohe Therapiekosten, 2. dass mit dem Patienten über den Therapieversuch offen gesprochen wird, d.h. dass ihm klar gemacht wird, dass es keine Evidenz für eine spezielle Wirksamkeit dieser Behandlung gibt, und 3. dass sich der Patient mit der Anwendung eines Placebos einverstanden erklärt. Hierzu gibt es auch eindeutige Rechtsnormen (2).

Erstaunlicherweise scheint der ehrliche, offene Umgang mit einer Placebobehandlung die Placeboreaktion nicht abzuschwächen. Dies konnte z.B. an Patienten mit chronischer Lumbago nachgewiesen werden (23). Die Probanden wurden über öffentliche Werbung zu einer „neuartigen Mind-Body-Studie“ rekrutiert. Sie wurden darüber informiert, dass sie drei Wochen lang entweder weiter ihre übliche Therapie erhalten sollten oder zusätzlich noch eine Kapsel Placebo („add on“). Die übliche Therapie bestand in erster Linie aus den gängigen Analgetika. Dosiserhöhungen oder neue Therapieformen, inklusive Physiotherapie oder Veränderungen des Lebensstils waren während der

Studie nicht erlaubt. Nach der Einwilligung und Randomisierung wurden alle Probanden geschult. Sie lernten, dass: 1. der Placeboeffekt sehr stark ausgeprägt sein kann, 2. der Körper mit Automatismen auf die Einnahme von Pillen reagieren kann (Erläuterung des Pawlowschen Reflexes), 3. eine positive Einstellung gegenüber der Behandlung hilfreich, aber nicht notwendig ist, und 4. dass eine gewissenhafte Einnahme für die bevorstehenden 21 Tage für die Aussage der Studie sehr wichtig ist. Außerdem wurde allen ein Film gezeigt, in dem Patienten mit Colon irritabile berichten, wie ihnen durch Placebo geholfen werden konnte. Die Probanden in der offenen Placebogruppe (n = 42) erhielten eine Dose, die eindeutig mit „Placebo-Pillen“ beschriftet war und orangefarbene Kapseln enthielt, gefüllt mit mikrokristalliner Zellulose. Den „Kontrollen“ (n = 41) wurde angeboten, dass sie nach drei Wochen ebenfalls Placebopillen einnehmen konnten, wenn sie dies wünschten. Das Ergebnis war eindeutig: Mit Placebo kam es zu einer signifikanten Besserung in zwei verschiedenen Selbstbewertungs-Scores zur Schmerzintensität und dem Grad der Behinderung um 28 bzw. 29% (Absolutwert für Schmerzen: -1,49 Punkte auf einer Skala zwischen 0-10). In der Kontrollgruppe wurden keine Besserungen erzielt (5 bzw. 0%, Absolutwert: -0,24 Punkte). In der Kontrollgruppe nutzten 31 Probanden nach drei Wochen die Möglichkeit, Placebopillen einzunehmen. Auch bei diesen kam es nun zu einer Besserung von Schmerz und Behinderungsgrad um 36% bzw. 40% im Vergleich zur Situation nach den ersten drei Wochen.

Ärzte, die regelmäßig mit (Pseudo-)Placebos arbeiten, sollten also gegenüber Patienten offen damit umgehen und ihr Tun kritisch reflektieren, schon um sich klar von Scharlatanerie abzugrenzen. Sie müssen wissen, dass eine Behandlung mit Placebo durchaus auch zu erheblichen negativen Effekten führen kann, wie aus vielen Studien mit Placebogruppen bekannt ist. Diese Nebenwirkungen durch pharmakologisch inaktive Substanzen werden als *Nozeboaktion* bezeichnet (vgl. Abb. 1). Auch die Nozeboaktion ist komplex. Sie setzt sich aus allen negativen Effekten einer Therapie zusammen, also auch aus denen, die nicht unmittelbar durch die Wirkung des Placebos hervorgerufen werden, z.B. Angst vor Nebenwirkungen (24, 25). Eine Behandlung mit Placebo ist also nicht prinzipiell harmlos. Definitionen der Begriffe um Placebo und Nozebo sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Offene Fragen und Placeboforschung: Eine systematische Placeboforschung gibt es erst seit wenigen Jahren (26). Als wesentliche Mechanismen für die Entstehung einer Placeboaktion werden Konditionierung („assoziativer Ansatz“) und Erwartungseffekt („mentalischer Ansatz“) angesehen. Unter Konditionierung versteht man, dass eine Tablette oder eine Spritze mit Wirkstoff, die eine bestimmte psychische oder physische Reaktion bewirkt hat, diese auch dann wieder auslöst, wenn die Tablette gar keinen Wirkstoff enthält oder wenn sich der Patient in das gleiche Umfeld begibt, in dem ihm das Arzneimittel verabreicht wurde (z.B. Schmerzlinderung beim Betreten der Praxis). Dieser Effekt ist auch bei Tieren nachweisbar (26). Unter dem Erwartungseffekt wird verstanden, dass die erwartete oder versprochene Wirkung auch tatsächlich eintritt. Hierbei scheint eine lineare Beziehung zwischen der Höhe der Erwartung und der tatsächlichen Wirkung zu bestehen.

Die Placeboaktion ist auch biochemisch nachweisbar. So führt beispielsweise eine Schmerzbehandlung mit Placebo zu einer Aktivierung von endogenen Opiaten. Ihre Wirkung kann teilweise oder ganz durch Opiatantagonisten (Naloxon) aufgehoben werden (s. 26). Auch die Ausschüttung anderer Neurotransmitter und -modulatoren kann nach Einnahme eines Placebos

nachgewiesen werden, ein weiterer Beleg dafür, dass die Placeboreaktion ein reales Phänomen ist.

Wichtige Fragen der Placeboforschung sind u.a., ob Placeboreaktionen im klinischen Alltag größer oder kleiner sind als in Studien, ob das Ausmaß voraussagbar ist und wie nachhaltig diese Phänomene sind. Besonders wichtig erscheint uns die Frage, wie sich Placeboreaktionen in das Konzept der rationalen Arzneimitteltherapie integrieren lassen. In Deutschland hat sich vor einigen Jahren eine überregionale Forschergruppe etabliert, die sich u.a. zum Ziel gesetzt hat, die Behandlung von Patienten mit Hilfe von Erkenntnissen aus der Placeboforschung zu optimieren (27).

Wichtige Aspekte der Behandlung mit Placebo, wie Auswirkungen auf die Beziehung Arzt und Patient, ethische Überlegungen (z.B. Einsatz von Placebos bei Kindern oder nicht einwilligungsfähigen Menschen) und die zahlreichen juristischen Aspekte (Aufklärungspflicht, Unterlassen einer Behandlung mit Verum, Einschränkungen bei klinischen Studien usw.) werden ausführlich in dem von der Bundesärztekammer herausgegebenen Buch „Placebo in der Medizin“ besprochen (2).

Literatur

1. <http://www.jameslindlibrary.org/cullen-w-1772/> [Link zur Quelle](#)
2. Placebo in der Medizin. Hrsg.:Bundesärztekammer. Deutscher Ärzteverlag 2011, ISBN 978-3-7691-3491-9
3. Beecher, H.K.: J. Am. Med. Assoc. 1955, **159**,1602. [Link zur Quelle](#)
4. Djulbegovic, B., und Guyatt, G.H.: Lancet 2017, published online. [Link zur Quelle](#)
5. Dimond, E.G., et al.: Am.J. Cardiol. 1960,**5**, 122.[Link zur Quelle](#)
6. Gross, R.E., et al.:Lancet Neurol. 2011, **10**, 509. [Link zur Quelle](#)
7. Bretlau, P., et al.: Am. J. Otol.1984, **5**, 558. [Link zur Quelle](#)
8. AMB 2009, **43**, 88. [Link zur Quelle](#)
9. AMB 2016, **50**, 29b.[Link zur Quelle](#)
10. AMB 2008, **42**, 47b. [Link zur Quelle](#)
11. Krogsbøll, L.T., et al.: BMC Med. Res. Methodol. 2009, **9**, 1. [Link zur Quelle](#)
12. Hróbjartsson, A., und Gøtzsche,P.C.: N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1594. [Link zur Quelle](#)
13. Hróbjartsson, A., und Gøtzsche,P.C.: Cochrane Database Syst. Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003974. [Link zur Quelle](#)
14. AMB 2016, **50**, 84. [Link zur Quelle](#)
15. de Wit, H.M., et al.: Br. J. Clin.Pharm. 2016, **82**, 301. [Link zur Quelle](#) AMB 2016, **50**, 65. [Link zur Quelle](#)
16. Moncrieff, J., et al.: CochraneDatabase Syst. Rev. 2004;(1):CD003012. [Link zur Quelle](#)
17. Bogaard, L., und Zaal, J.: Geneesmiddelenbulletin2016, **50**, 135. [Link zur Quelle](#)
18. Rutherford, B.E., et al.: JAMA Psychiatry 2014, **71**,1409. [Link zur Quelle](#)
19. Hróbjartsson, A., et al.: Int. J.Epidemiol. 2007,**36**, 654. [Link zur Quelle](#)
20. Bello, S., et al.: BMC Med. Res.Methodol. 2016, **16**, 18. [Link zur Quelle](#)
21. Fässler, M., et al.: BMC Health ServRes. 2009, **9**, 144. [Link zur Quelle](#)
22. AMB 2015, **49**, 32. [Link zur Quelle](#)
23. Carvalho, C., et al.: Pain 2016, **157**,2766. [Link zur Quelle](#)

24. Häuser, W., et al.: Dtsch. Arztebl. 2012, **109**,459. [Link zur Quelle](#)
25. Colloca, L., und Finniss, D.: JAMA2012, **307**, 567. [Link zur Quelle](#)
26. Finniss, D.G., et al.: Lancet 2010, **375**,686. [Link zur Quelle](#)
27. <http://www.placeboforschung.de> [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1
Definitionen von Begriffen im Kontext Plazebo in der Arzneimitteltherapie
(nach 2)

Reines Plazebo	Pharmakologisch unwirksame Substanz, keine spezifischen Effekte hinsichtlich des Krankheitsverlaufs
Unreines Plazebo, Pseudoplazebo	Pharmakologisch aktive Substanz, keine spezifischen Effekte in der betreffenden Indikation
Aktives Plazebo	Pharmakologisch aktive Substanz, verursacht typische Nebenwirkungen, jedoch keine spezifischen Effekte in der betreffenden Indikation
Plazeboreaktion, Plazeboantwort	Bruttoeffekt nach Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Plazebos. Neurobiologische und psychophysiologische Reaktion eines Individuums auf eine Behandlung, vermittelt durch viele verschiedene Faktoren
Plazeboeffekt	Nettoeffekt nach Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Plazebos abzüglich unspezifischer Effekte (z.B. Betreuung in Studien) und Spontanheilung
Nozebo	Pharmakologisch unwirksame Substanz, die beim Anwender Befürchtungen weckt, durch die Behandlung krank gemacht zu werden.
Nozeboeffekt	Negativer Plazeboeffekt; Verschlechterung der Krankheit nach Gabe eines reinen, unreinen oder aktiven Plazebos