

Complementary and alternative drug therapy versus science-oriented medicine

Abstract

This opinion deals critically with the so-called complementary and alternative medical (CAM) therapy on the basis of current data. From the authors' perspective, CAM prescriptions and most notably the extensive current endeavours to the "integration" of CAM into conventional patient care is problematic in several respects.

Thus, several CAM measures are used, although no specific effects of medicines can be proved in clinical studies. It is extensively explained that the methods used in this regard are those of evidence-based medicine, which is one of the indispensable pillars of science-oriented medicine. This standard of proof of efficacy is fundamentally independent of the requirement of being able to explain efficacy of a therapy in a manner compatible with the insights of the natural sciences, which is also essential for medical progress. Numerous CAM treatments can however never conceivably satisfy this requirement; rather they are justified with pre-scientific or unscientific paradigms.

The high attractiveness of CAM measures evidenced in patients and many doctors is based on a combination of positive expectations and experiences, among other things, which are at times unjustified, at times thoroughly justified, from a science-oriented view, but which are non-specific (context effects). With a view to the latter phenomenon, the authors consider the conscious use of CAM as unrevealed therapeutic placebos to be problematic. In addition, they advocate that academic medicine should again systematically endeavour to pay more attention to medical empathy and use context effects in the service of patients to the utmost.

The subsequent opinion discusses the following after an introduction to medical history: the definition of CAM; the efficacy of most common CAM procedures; CAM utilisation and costs in Germany; characteristics of science-oriented medicine; awareness of placebo research; pro and contra arguments about the use of CAM, not least of all in terms of aspects related to medical ethics.

Keywords: complementary alternative therapy, CAM, science-oriented medicine, placebo research, medical ethics, homeopathy, anthroposophic medicine, phytotherapy

Manfred Anlauf¹

Lutz Hein²

Hans-Werner Hense³

Johannes Köbberling⁴

Rainer Lasek⁵

Reiner Leidl^{6,7}

Bettina Schöne-Seifert⁸

1 Medical Care Centre
Cuxhaven GmbH, Medical
Office for Internal Medicine,
Cuxhaven, Germany

2 Albert-Ludwigs-Universität
(University), Institute for
Experimental and Clinical
Pharmacology and
Toxicology, Department 2,
Freiburg i. Br., Germany

3 University of Münster,
Institute for Epidemiology
and Social Medicine,
Münster, Germany

4 Wuppertal, Germany

5 Bergisch Gladbach, Germany

6 Ludwig-Maximilians-
Universität (University),
Institute for Health
Economics and Health Care
Management, Munich,
Germany

7 Helmholtz Research Centre,
Institute for Health
Economics and Health Care
Management, Munich,
Germany

8 University of Münster,
Institute for Ethics, History
and Theory of Medicine,
Münster, Germany

Introduction

The Drug Commission of the German Medical Association published an opinion for evaluating methods of medical therapy “outside scientific medicine” in 1998 [1]. Since then, this topic, which affects central issues as to the appropriate standards and criteria of pharmacotherapy has become even more important. This is shown by the ongoing and controversial discussions in public and in different committees and professional organisations. Therefore, a work group of the Drug Commission has decided for an updated opinion.

Medical treatment has been committed to the well-being of patients ever since the start of medical science. The underlying notions of ailments and their treatment options have undergone numerous changes in the course of time. Although the significance of experimentation and reliance on mathematics for science was already known in the 13th century (Roger Bacon) and ‘new thinking’ that was committed to empirical verifiability of therapy successes, and scientific research was also advocated in medicine in the 16th century with the Enlightenment (René Descartes and Francis Bacon), antique and mediaeval notions of ailment and cure with Galenic humoralism, mythical-spiritual and symbolic meanings were still relevant for medical therapies until the 19th century. In retrospect, treatment successes of doctors of those times are predominantly regarded as contextual (placebo) effects. Except for a few individual cases, like the comparative use of different foods for scurvy in a controlled trial by James Lind (1747), questions were not asked for testing the efficacy of medicinal products in those days [2]. It was only in the 19th century that the required conditions for systematic evaluation of the efficacy of therapeutic interventions were achieved by a modern understanding of ailments and their classifications and the inclusion of statistical methods in evaluating treatment results. Another century however went by until the methods of what we today call evidence-based medicine (EbM) had been established to estimate the benefit for patients, largely independent of the kind of therapeutic intervention. Although there are undeniable successes of modern scientific medicine today and assessments of therapeutic interventions have become the standard for the approval and use of medicinal products, many patients and doctors or other therapists are advocates for so-called complementary and alternative medicine procedures, whose use can mean adherence to or a ‘recidivism’ into pre-science from the view of science [3].

Therefore, complementary and alternative medicine procedures as well as contextual (placebo) effects in the pharmacotherapeutic practice are subsequently critically discussed based on current studies and data.

Definitions

Complementary and alternative medicine procedures

The term “Complementary and Alternative Medicine” has been accepted internationally and is also used here with its abbreviation “CAM” [4]. [The German legislator uses the term of “special therapy approaches” for the medicinal groups primarily discussed below.]

According to an expert estimate [5], currently about 400 CAM procedures are practiced, that vary from anthroposophy and aromatherapy via Bach flower therapy, homeopathy, naturopathy, phytotherapy all the way to Tai Chi and Yoga. An indisputably positively formulated definition of CAM appears impossible. None of the positive criteria for characterisation strived for in [6], [7], [8] (see also Table 1), apply to all complementary medicine procedures uniformly, since their methodical approaches partially overlap or contradict each other.

Depending on the perspective, the procedures concerned are not always given the same collective headings (see Table 2). Some of them primarily stress the nonconformist origin or methodology; others the comparably limited side effects (“softness”), even others place the “holistic” approach of CAM measures in the foreground. Finally, other terms underline the distance to science-oriented medicine and try to devalue the latter with the term “academic medicine” (“Schulmedizin”).

CAM procedures can primarily be defined via their distance to science-oriented medicine. This is also intended by the majority of their exponents. Several CAM advocates in fact appear not to be interested in scientific explanation and testing with a view to the mentioned procedures, and are not ready to question their own therapeutic or diagnostic strategies if they do not prove to be successful (see Figure 1, therapy group 2c). Exponents of some procedures also principally abstain from testing their therapy forms; others dispute the applicability of statistical procedures with reference to the required individualisation of their therapeutic strategies (see Figure 1, therapy group 2a). On the other hand, the need for research is also increasingly being called for even from the CAM-side and reference is being made to already available test results from clinical studies, systematic reviews and meta-analyses [9], [10], [11], [12]. However, even if these studies and systematic reviews do not certify any relevant therapeutic effect to the medicinal CAM procedures, often no conclusions are drawn about their use. The attempt to achieve acceptance through scientific seriousness is a clear loser to lobbying which takes place at the national and international level [8], [9], [10], [13].

In summary, thus, the CAM definition, be it from the internal or the external perspective, is dominated by two important aspects. One stresses the soft or “nonconformist” origin or methodology, the other the “anti-scientific” basis of the procedures accompanying this camp. In this background, the suitable choice of terms already poses

Table 1: Different criteria for characterising complementary or alternative medical methods

▪ Holistic approach (e.g., anthroposophy)
▪ Individualised procedure (e.g., homeopathy)
▪ Naturalness (e.g., phytotherapy)
▪ Freedom from side effects (e.g., naturopathy)
▪ Long tradition (e.g., Ayurveda, traditional Chinese medicine)
▪ Significance of the personalities of healers (Hildegard von Bingen, Samuel Hahnemann, Rudolf Steiner)

Table 2: Designations for alternative therapy and diagnosis procedures, according to [81]

Designations:
▪ Alternative medicine, alternative methods of cure
▪ Nonconformist methods/medicine, unestablished medicine, paramedicine
▪ Special therapeutic approaches
▪ Experiential medical science, experiential medicine
▪ Holistic medical science, holistic medicine
▪ Complementary medicine, complementary and alternative medicine (English: "CAM")
▪ Naturopathic treatment, (traditional) naturopathy, natural medicine
▪ Unrecognised treatment methods
▪ Soft medicine, green medicine, biological medicine
▪ Charlatanism, quackery
▪ Unconventional examination and treatment methods, unconventional medical orientations
▪ Folk medicine, traditional medicine, ethnic medicine

(The table presents an overview of the variety of terms, a scientific claim to completeness and a systematic approach is not associated with it).

a significant problem [14]. Understanding CAM as that domain of treatment which is outside science-oriented medicine according to the self-concept of its exponents and opponents is offered as a pragmatic solution. This definition represents the predominant parlance today and is also used by us subsequently. Thus CAM remains an indistinct (fuzzy) heuristic term. It is basically not to be precluded that measures attributed today to CAM may tomorrow belong to science-oriented medicine after corresponding proof of efficacy. Such a switch from individual CAM procedures to science-oriented medicine would not however prove the therapeutic value of other CAM procedures, leave alone all CAM procedures.

Academic medicine as science-oriented medicine

The convictions that the onset and treatment of ailments are principally explicable causally as part of a scientific view of the world, and that treatment successes must be able to be generalised and measured, belong to the basic self-concept of contemporary conventional medicine. This requirement for coherence of explanation and methodological rationality however in no way reduce medicine *itself* to a science. Rather, it is primarily involved in the interests of patients according to extensive opinion as a "practical science" [15], [16]. It uses scientific methods

and insights, which are not limited to the sciences, but also include psychology, social sciences or anthropology for promoting itself. In addition, it requires value orientations, serves cultural expectations and follows social understanding, which may themselves not be scientifically justified. Since treatment with and in medicine ever so often needs to be done *without* having satisfactorily (validated or even scientifically explained) ready therapies, etc., it would be exaggerated to speak of existing academic medicine as "scientific medicine". The latter is in fact an ideal, to which academic medicine is oriented. This should therefore more correctly be designated as "science-oriented medicine" and thus should not refer to each and every one of its exponents and certainly not to each of its practices, but to the undertaking with its basic orientation.

Even when there are ongoing controversies among scientific theoreticians about what precisely is to be understood as science, there are consensual minimum standards. This scientifically minimum standard for medicine, as practical science, exists in four basic assumptions which should be specified in greater detail below.

(I): The first feature of scientific medicine consists in the requirement of being able to prove empirically that medical interventions (here medicinal products) provide clinical benefit for patients. More precisely, this means proving treatment successes in both patient-relevant

target dimensions of the life extension or improvement of the health-related quality of life (due to positive influence of the condition and complications) as well as the absence of intolerable undesired effects. In individual cases, such dramatically high and usually life-saving effects may occur with new treatments, that their validation does not require any further controlled test conditions and it would not be ethical to represent them (by way of example: insulin for diabetic coma, vitamin B12 for perniciousa, streptomycin for tuberculous meningitis, penicillin G for streptococcus infections) [17]. However, proof of benefit is normally obtained by gathering and evaluating aggregated patient data in clinical studies using suitable biometric methods. Thus, chances of benefit and risks of harm are identified, strictly speaking. How a therapy works is not supposed to and cannot primarily be answered by such stochastic experiments (e.g., randomised controlled trials), rather only the fact that it does work [18]. These experiments with random allocation of treatment options contribute to resolving the question of whether the change in the course of an illness occurred only in temporal correlation with a treatment (post hoc) or is also causally determined by it (propter hoc).

As controversial as individual questions may be when choosing evidence specifications within science-oriented medicine, this fact does not in the slightest affect their basic requirement for critical evaluation of medicinal measures according to the best possible standard. In addition, it is required to draw consequences from such outcomes for therapeutic recommendations. This in particular means excluding therapeutic procedures if they prove to be ineffective or too harmful.

(II): Systematic endeavour towards rational explanations for the development, prevention and treatment of ailments is the second essential feature of science-oriented medicine. According to its self-concept, understanding medically relevant cause-effect relations using theory formation and systematic experimental backup of hypotheses is neither just a wish nor one of the several possible ways to effective medicine. This endeavour is much rather supposed to act in favour of a step-wise improvement of medical practice and is a part of an educated world view that considers medicinal phenomena and not the least therapeutic successes to be understandable in principle. In addition to its main requirement for empirical validation of medicinal interventions, scientific medicine rejects therapy forms which contradict the basic knowledge of sciences, as is the case with homeopathy.

The basic credo expressed in (I) and (II) applies regardless of the fact that even today there continue to be many ailments which cannot be explained at all or can be explained only unsatisfactorily, and that there are numerous controversial views within science-oriented medicine. After all, a large part of treatment rules of scientific medicine are characterised by the fact that they can rely on plausible, although falsifiable deterministic models and stochastic results. It should be stressed once more that the deterministic and stochastic paths to knowledge are principally independent of each other, although there

is a strong correlation between the two of them. Model assumptions do not commonly prove themselves in stochastic therapeutic attempts. On the other hand, stochastic experiments may be successful before an adequate model assumption exists for the efficacy mechanism of a therapy.

With a view to CAM and placebo treatments (see below), it should be stressed that the stochastic path to knowledge gives even such medicinal products an option to prove their efficacy for which there are no efficacy models with fundamental scientific hypotheses. Efficacy tests that rest upon evidence-based medicine do not basically require any explanation models for the effects to be tested.

(III): There can be no adequate alternatives to scientific medicine. Scientific pharmacotherapy does not need any addition or complement. Scientific medicine is developed by elimination of therapy forms which lack efficacy or have unacceptable risk/benefit ratios and while integrating new methods of different origins.

In summary, based on (I)–(III), there are recommended uses for therapeutic procedures (Figure 1, [19]). Firstly, procedures with a plausible efficacy model and positive evidence (1a of the Figure) are recommended. A possible application may arise if the evidence is positive even if a plausible efficacy model is (still) missing (1b), just as in case of a plausible efficacy model but (as yet) missing evidence (1c), a not uncommon status in science-oriented medicine. Decision criteria are the lack of alternatives as per 1a and therapeutic exigency. On the contrary, therapy forms with negative evidence regardless of the plausibility of the efficacy model (2a, 2b) are advised against, as are those with a missing model and missing evidence (2c). [The confusion due to the linguistic closeness of negative evidence (= there are valid studies with negative outcomes) and lack of evidence (= there are no valid studies) needs to be noted.]

(IV): In addition to its self-commitment to a scientific basis in the choice of its methods, medicine is a patient-related, practical discipline [20], [21]. This requires consideration of psychological, sociological and economic insights. In particular, one wonders to what extent the development of modern medicine considers the postulated unity of body and mind and is in line with its patient orientation. Medical experience is not only in agreement with the fact that bodily ailments have an entire spectrum of accompanying spiritual symptoms and consequences, but also with the fact that this spectrum may vary considerably with the same bodily ailment. Accompanying spiritual symptoms and consequences of bodily ailments thus also require “understanding insight” just like bodily dysfunctions [22].

Modern science-oriented medicine commonly does not comply with this dimension despite this undisputed medical insight. The currently applicable rules of economisation contribute significantly to this. The time pressure under which many doctors need to work, the relative disregard for “talking medicine” in the education and reimbursement system and the dominance of technical

	Evidence			Effectiveness model*		Application
	positive	negative	missing	available	missing	
1a	X			X		recommended
1b	X				X	possible
1c			X	X		possible
2a			X		X	not advisable
2b		X		X		not advisable
2c		X			X	not advisable

* consistent with science, deterministic

Figure 1: Recommended use and justification of therapies in medicine [19]

methods are viewed negatively by many patients. Disregard for personal attention, individualised view, non-technical perspectives of individual patients and their very own illness experiences may lead to deficits and make science-oriented medicine unattractive in the view of patients.

Complementary and alternative medicine procedures of drug therapy – a closer look

Therapy forms and approaches with special legal status

In Germany, phytotherapeutic, homeopathic and anthroposophic procedures are more commonly used than in other countries. This is explained, among other things, by the exceptional legal position for so-called “Special Therapy Approaches”, which were introduced in 1974 in the German Medicines Act (AMG) and in social legislation (SGB V). In addition, health insurers have been legally allowed to offer non-prescription pharmaceuticals, but only those available at the pharmacy, remedies and aids and services of unauthorised service providers such as “optional benefits” since 2012, as long as they were not excluded by the Joint Federal Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss). Many insurers are using this option due to competitive reasons, among others. Compared with pharmaceuticals of science-oriented medicine, for which valid results of controlled studies have to be submitted, the aforementioned CAM procedures are thus allowed simplified approval provided they are endorsed in the internal consensus of committees of their own therapy approach (“Binnenanerkennung”). The “explicit consideration” of these therapy approaches is justified by the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) with “scientific pluralism in the area of drug therapy” [23], as if it involved selecting the offer best suited to the context from among theoretically equivalent

offers. Scientific and non-scientific can however not be combined as elements of a “scientific pluralism” due to logical semantics.

Phytotherapy

Herbal medicinal products historically belong to the longest used medicinal products and are a part of many traditional medicinal approaches in folk medicine not only in Europe, such as Traditional Chinese Medicine (TCM) or traditional Indian medicine (Ayurveda). Originally, only unmodified plants or plant parts were used for treatment, which may have partly been explained practically, and partly corresponded to antique and mediaeval notions, according to which plants as a whole had qualities which promote healing. The hope already articulated in the 14th century by Paracelsus of isolating the “Quinta essentia” which promote healing from the entire plant was only implemented in the 19th century with the pure presentation of plant contents which are even today used as medicinal products.

With this, it was possible to employ a chemically identified substance in defined and reproducible dosage without simultaneous administration of accompanying substances which were unnecessary or possibly caused side effects. Examples for chemically defined substances of established pharmacotherapy, developed from historical phytotherapy, are for example isolated morphine in 1805 and artemisinin, a more recent anti-malaria drug [24], [25]. They are however no longer designated as phytotherapeutics in the strict sense of the word due to their scientific validation [26].

Herbal medicinal products, on the contrary, consist, in the actual sense of the word, of preparations of entire plants or herbal parts and are thus always mixtures of many substances. With the intention of organising phytotherapy more rationally, industrial plant extracts standardised on the basis of active or main substances are predominantly used today (so-called “Rational Phytotherapy”). Evidence often stated for confirmation of the efficacy of phytotherapy as therapy approach generally relate to such preparations. Thoroughly positive

efficacy evidence exists for some of them, e.g., *Colchicum* (late bloomer) extract for acute treatment of gout [27], [28], [29]. For others, like mistletoe preparations, no conclusively recognisable proof for the benefit in cancer treatment could be ascertained until now (see below). Overall, however, the database is very limited even for monoextract preparations, be it due to the bad quality of studies or the fact that the companies manufacturing preparations, which are not subject to patent protection, have only limited interest in extensive tests for relevant clinical endpoints [30], [31].

Besides ascertained proof of benefit, data about the safety or harmlessness is additionally often lacking for herbal medicinal products. Because, contrary to the widespread notion that the natural origin of herbal preparations guarantees their “soft” effect, herbal medicinal products can be accompanied by considerable side effects (e.g.: market withdrawal of *Kava Kava* due to hepatotoxicity, nephrotoxicity of aristolochic acid) or interactions (e.g., hypericum preparations) and in addition may hide significant risks due to variations in authenticity, purity and active ingredient content [32], [33], [34], [35], [36], [37].

The database for probabilities of benefit and risks of harm of so-called traditional herbal medicinal products include those of Far East origin which are partly propagated as a recourse to antique and mediaeval spiritual or popular medicinal notions (e.g., “Hildegard medicine”, Ayurveda). In this regard, a treatment with mixtures of many substances from which only one or some are responsible for the effect, while the others are dispensable or entail potential risks is considered to be a historically established therapy form which nonetheless requires substantiation [16]. Exponents of these procedures however propagate that a curative plant could be more than the sum of its contents (synergy of effects, neutralisation of side effects), which would however need to be concretely proved from the perspective of science-oriented medicine.

Homeopathy

Homeopathy was developed by Samuel Hahnemann at the end of the 18th century, thus at a time of progressive medical-scientific theory formation, but with as yet predominantly pre-scientific practices in actual patient treatment. Thus, the frequently practiced blood-letting or the administration of herbal or mineral remedies from the still predominantly mediaeval apothecary was usually ineffective and not rarely fraught with drastic side effects. In this background, the preference of many patients at that time for the new “soft” treatments, which precluded such side effects, was thoroughly understandable. However, the basic principles of homeopathy could not be explained plausibly even according to the scientific standards existing at that time.

These requirements for explanation were the cause for criticism then and in subsequent decades not only by science-oriented doctors, but also by “unorthodox” supporters of homeopathy. Still, homeopathy won sympathy

among large parts of the population, especially in influential circles of bourgeoisie and noblemen, which certainly contributed to its societal legitimacy and also to the later national promotional measures [“New German Medical science” (“*Neue Deutsche Heilkunde*”), “Internal Recognition” in the 2nd SHI Reorganisation Act (*GKV-Neuordnungsgesetz*) of 1997].

Currently, the undisputed popularity of homeopathy and other CAM procedures, as it can be determined in surveys (e.g. [38]), has been elevated to the level of surrogate parameter for its efficacy. But the actual core question of whether the positive effect of these therapy forms are sufficiently proven mostly remains unanswered in public presentations. Yet, it is precisely due to the fact that the basic principles of homeopathy, i.e., the “simile principle” (like heals like) or the “potency/dynamisation” procedure, cannot be explained scientifically that a stringent proof of efficacy is especially required.

Hahnemann’s drug tests were not efficacy tests, but determinations of drug symptoms (“drug image”) on healthy people, which were often conducted as self-experiments [2]. Neither did subsequent drug examinations on the order of the national socialist Reich’s Ministry of Health nor did corresponding investigations by Paul Martini, who was sceptical about it, provide relevant differences to placebo administration [39], [40], [41], [42], [43], [44]. Whereas only few and sporadic observations are available on the therapeutic efficacy of homeopathic products from the time before the 2nd World War, numerous clinical studies have appeared since, which are however often unsatisfactory methodically. Evaluating these studies with methods of evidence-based medicine, thus by meta-analyses and systematic reviews did not result in any superiority of homeopathic products over placebo administration after a high degree of international consensus [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67].

Since this alternative medicine therapy approach plays a significant role in practice and in public observation, a few summaries will be cited. Thus

- the Drug Commission of the German Medical Association wrote in its opinion of 1998: “Since over 140 years of existence of and experiences with homeopathy including the evaluation of its results with modern meta-analyses were not capable of making its efficacy probable ... it raises concern, if further costly studies are still required, instead of drawing consequences from present knowledge” [1], similar to [68].
- the House of Commons of the British Parliament in the year 2005: “... there is no credible evidence of efficacy for homeopathy, which is an evidence based view. ... To maintain patient trust, choice and safety, the Government should not endorse the use of placebo treatments, including homeopathy. Homeopathy should not be funded on the NHS and the MHRA should stop licensing homeopathic products” [69].

- the National Center for Complementary and Alternative Medicine in the year 2013: “Most rigorous clinical trials and systematic analyses of the research on homeopathy have concluded that there is little evidence to support homeopathy as an effective treatment for any specific condition” [70].
- and most recently the Australian Regulatory Institution National Health and Medical Research Council (NHMRC): “Conclusions: Based on the assessment of the evidence of efficacy of homeopathy, NHMRC concludes that there are no health conditions for which there is reliable evidence that homeopathy is effective” [71].

Anthroposophic medicine

Anthroposophic medicine is based on the spiritual philosophy of life of its developer Rudolf Steiner (1861–1925). It looks upon itself as scientific extension of medicine to dimensions of the spiritual world, whose discovery goes beyond the one-sidedness of just the knowledge of nature. Only the physical body is accessible to scientific knowledge from amongst the postulated levels (“elements of being”) of physical body, etheric body, astral body and ego-organisation. The other levels, on the contrary, required the development of especially capable people through imagination, inspiration and intuition. Illness and its cure are understood as a disturbed and respectively restored relation of the above-mentioned elements of being.

The use of anthroposophic remedies, which can be of vegetal, mineral or animal origin, is defined by the affinity between human beings and nature and is supposed to exert an influence on the mentioned elements of being. The application of mistletoe for tumour therapy is founded on phenomenal analogy (parasitic autonomous growth in mistletoe like tumour) and is supposed to lead to the transmission of etheric forces from the tree and mistletoe onto the human being. Since Steiner explicitly rejects the experiment as basis of knowledge for drug therapy, it is not astonishing that the measurability of anthroposophic therapies with the instruments of evidence-based medicine is often disputed by its exponents and that there are only insufficient efficacy studies for anthroposophic remedies [72], [73], [74], [75], [76]. This also applies for the treatment of tumour patients with mistletoe preparations, for which there do exist controlled trials, but neither an effect on the tumour progression nor on the survival time is ensured, while references to a possible improvement of the life quality in breast cancer patients require testing [77], [78], [79], [80].

Seen scientifically, there is no reason to deviate from the evaluation of the German Medical Association (Bundesärztekammer) in summaries, which writes in its memorandum of 1993 on medical treatment as part of “special therapy approaches”:

“It is characteristic for objectively effective treatment procedures that they are compatible with the generally recognised notions of aetiology and pathogenesis of ail-

ments and are based on a concept that is supported either experimentally or by the independent, reproducible experience of the respective therapists. This does not correspond to the procedures of special therapy approaches of homeopathy and anthroposophy.” [39]

Use

Systematic investigations of these questions were first published in 2002 in the report “Utilisation of alternative methods” in medicine [81] which appeared as part of the health monitoring of the federation and subsequently in model projects of some state health insurers [82]. The projects and surveys conducted since the mid of the 1990s resulted in the fact that just about three-quarters of adult Germans had had experiences with nature cure remedies, and that this percentage was clearly higher than at the time of comparison in 1970 [81]. The unanimous conclusion was that the use of CAM procedures was much more common in women than in men and moreover that it was positively correlated with the increase in the level of education. The 2002 Health Monitor confirmed the increasing popularity of alternative medicine and identified similar figures [83]. A representative study showed that about 70 percent of women and 54 percent of men in the age group of people aged between 18 to 69 years had used at least one CAM procedure in the twelve months before the survey. The most common related to phytotherapy, homeopathy and acupuncture and higher education was correlated to higher degree of use [84]. Similar results were provided by comparable questionnaires for the city of Lübeck [85] and for the members of a private health insurance [86], [87]. CAM procedures like homeopathy and phytotherapy play a role even in children, as shown by a study on two German cohorts published in 2012. Thus, 24% of the examined children had taken homeopathic medicinal products and 11.5% had taken phytotherapeutic medicinal products in the four week period prior to the survey, where the latter utilisation was positively associated with a higher level of education of the mothers [88].

The 2002 Health Monitor already addressed the patient perspective on CAM [83]. It was shown that women were often more sympathetic to complementary medicine than men; similar findings were observed for human beings with a higher level of education, while age differences hardly had any influence. Self-classification of one's own health condition hardly appeared to have any significance. Whosoever indicated that they were very strongly concerned with their health on a day to day basis were clearly also supporters of CAM methods more often. Personal experiences with these procedures exerted a positively reinforcing effect more or less independent of whether the hoped medicinal success took place or not.

This latter finding is ascribed to the fact that CAM procedures and CAM therapists create effects which cannot be ascribed to clinical benefits in the strict sense of the word, but rather to meeting the needs for communication, to social and emotional support and even to give sickness

a meaning. Thus, positive features of CAM measures were stressed to be the fact that causes of spiritual illness were included and that therapists took more time for the patients. However, many people surveyed simultaneously also pointed out to the risks and limited indications of CAM procedures which were to be used especially in unclear or long drawn-out conditions. The fact that CAM could compete or even replace science-oriented medicine did not appear meaningful to most of them [83]. Other representative surveys displayed similar results [84], [85], [86], [87].

Comparable data are reported by newer doctor surveys. Thus, about 60 percent of doctors surveyed in a representative general practitioner survey conducted in 2009 reported that they use CAM procedures regularly in their practice [89]. Similar results that 51 percent use CAM methods [90] were provided by a telephone survey of 516 German general practitioners published in 2008.

Costs

The German Medicines Manufacturers' Association (Bundesverband der Arzneimittelhersteller) regularly reports about apothecary sales of homeopathic and herbal medicinal products. Accordingly, in the year 2013, 1.78 billion Euros were spent for both categories together, where just about three quarters of the payments were allocated to herbal medicinal products (Figure 2). A doctor's prescription was submitted in a fifth of the earnings with homeopathic medicinal products, in about a sixth with herbal medicinal products. However, a doctor's prescription does not automatically lead to an assumption of payments by the statutory health insurance (SHI). According to data of the German Pharmaceutical Industry Association (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie), the SHI assumption of payments has been decreasing for both drug categories since 2004 (Figure 3); the percentage of both of them in the drug payments of SHI overall, which rose considerably, thus has fallen to less than half since 2004 and was 0.27% in 2013 [91].

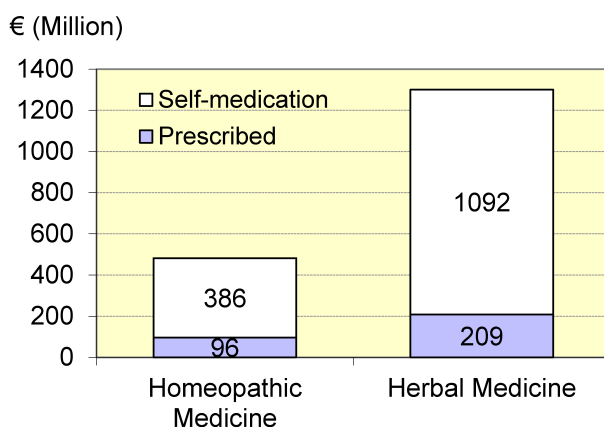


Figure 2: Pharmacy revenues for homeopathic and herbal medicinal products in Germany in 2013, information of the German Medicines Manufacturers' Association (2014)

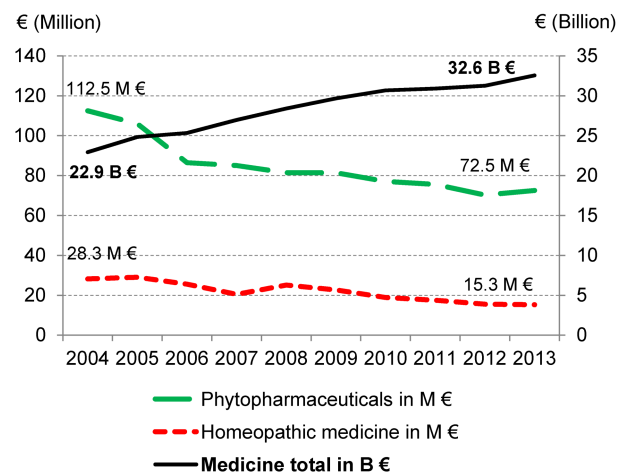


Figure 3: Benefit payments of statutory health insurance (SHI) for homeopathic products and herbal medicinal products as well as pharmaceuticals overall during 2004–2013, information of the German Pharmaceutical Industry Association, different years

However, in this statistic, the expenses for homeopathic and herbal medicinal products are not included as optional benefits (since 2012) and administrative modifications cannot be excluded. Overall, the expense of SHI due to both drug categories constitutes a very small percentage. Moreover, private health insurers paid just about 40 million Euros in the year 2011 overall for medicinal products of the “special therapy approaches”. From the total expenses for medicinal products of private health insurance (PHI), around 1.1% are allocated to homeopathy, 0.5% to anthroposophy and 2.7% to phytotherapy [Scientific Institute of PHI (Wissenschaftliches Institut der PKV); personal communication]. The predominant share of CAM costs is borne privately.

Placebo treatment: observed in greater detail

General information

Psychosocial and contextual factors can play a big role in the therapy success of a medication. Medical history and the daily experience of doctors and evidence from scientific investigations show this. Expectations of patients, doctor's empathy and attention as well as the therapeutic ritual of medical prescription and application belong to the important factors in this regard. The therapeutic main role is in fact attributed to them in case of placebos without active drugs. This can also be assumed for the predominant part of CAM therapies.

There is a broad consensus within the medical scientific community that placebos are allowed to be used under specific conditions in biomedical research, more precisely in the control groups of clinical studies, even if some details are disputed [92]. On the contrary, there are principally very controversial opinions about the justifiability of placebos in therapeutic practice. Pursuing with

this subject thus appears to be important where not only “pure” placebos (without any active substance), but even so-called “impure” or “pseudo placebos”, need to be involved, i.e., actual drugs which are however not specifically effective for the respective illness condition when considering existing and justified practices.

Since the highly acclaimed work “The Powerful Placebo” by Henry Beecher in 1955, the assumption that in many conditions about 30 % of the patients are responsive to a placebo administration or that it is responsible for more than 30 % of the observed effects is widespread [93], [94], [95], [96].

In this regard, several other questions which are dealt with by pharmacology in researching, developing and clinically using drugs arise: Which diseases do placebos work for? How do placebos work? Is there a uniform work mechanism or are there different ones? Who responds to placebos? Can their effect be predicted and reproduced? How long do placebos work? Does the placebo effect depend on dosage? Do placebos have undesired side effects? How often are placebos used in daily practice?

Efficacy contexts

Placebo effects were described in treatment attempts of very different diseases which accompany psychological strain, especially aches, but also anxiety, depression, Parkinson’s disease, gastro-intestinal discomfort or angina pectoris [97], [98], [99]. In this regard, clinical end-points to be collected subjectively, like pain or sensitivity, appear to be particularly “placebo sensitive” [96], [98]. This does not preclude making physiological correlations objective, such as EEG changes, e.g., in case of improvement in insomnia. On the contrary, placebos do not demonstrate any or only comparatively low efficacy to objective illness-specific (“hard”) end-points like tumour growth or survival time [100]. Patients under anaesthesia or Alzheimer patients with difficult cognitive deficits also demonstrate no to clearly weakened placebo responses [101], [102]. These findings suggest that placebo effects operate via consciousness and influence the feeling of illness more than the illness itself [96], [98], [103], [104], [105].

The specific drug effect, but not the placebo effect itself, can be determined in normal two-armed clinical comparative studies, with a verum and a placebo group, since it cannot be separated from other context effects and distortions (see below). Quantifications of the placebo effects on the basis for comparison of verum effects thus lead to error and are at best of limited practical value. In order to identify the actual placebo effect, the two-armed study may be inserted into a third arm, in which the patients obtain no treatment. The placebo effect then possibly consists of improving the group treated with placebo in contrast to untreated patients [106]. Low to moderate effects of placebo administration were found in an extensive Cochrane review containing 200 such studies on different indications, especially in studies with continuous

and patient-reported end-points, such as in case of pain, for example [94], [107], [108], [109]. However, the administration of placebo is, otherwise than often assumed, not associated overall with a general and clinically significant advantage, according to the summary. Patient-reported effects, for instance about influencing aches are prone to error, very variable and dependent on context. Another meta-analysis of the same studies by another author group determined that verum therapy was only considered superior in the 37 studies with binary end-points of the placebo treatment, which did not apply to the 111 studies with continuous end-points [110].

A procedure for calculating the placebo share of a treatment effect is the application of drugs (or even a placebo) in open versus hidden form. E.g., analgesics can be administered by an automatic infusion pump for this purpose, at times with and at times without the current knowledge of the (informed consent giving) patient. Analgesics work in both forms, with open and hidden application, but the dosage required for hidden administration for equivalent pain inhibition is significantly higher [111]. Such observations make it clear that alleged “placebo effects” can be explained less by individual factors such as the administration of a placebo medicine and much rather by aspects of the overall treatment context. The expectations of the patient, doctor’s attention and empathy, type and scope of the education about the measure or kind and form of applying the placebo are included herein (see also Table 3) [98], [112]. Several other phenomena may just simulate a placebo effect, e.g., spontaneous improvement, regression to the mean and personal features or behavioural changes while participating in a study [95], [98]. Thus, the supposedly observed placebo effect may be composed of a true placebo effect, other non-specific effects and statistical distortions in different forms [106].

Effect mechanisms

Since placebo effects are missing in unconscious patients and diminish in case of hidden application (see above and [101], [102]) they can be understood as psychophysiological reactions to factors of the treatment context. Two psychological mechanisms are essentially postulated as the basis for such placebo effects: expectation and conditioning [113], [114]. According to the expectation theory, the patient is prepared for a positive effect of the placebo, since this was explicitly projected to them (“I am now giving you a strong remedy against your pains”) or is to be expected in the treatment context. Moreover, phenomena of the traditional conditioning according to Pawlow can prepare a placebo response: If the patient has had positive experiences during previous treatments with an analgesic, thus a pain reliever, this can trigger a conditioning. If the effective analgesic tablets had a certain colour or taste, these characteristics can act as a conditioned stimulus, and result in pain reduction as a placebo even without an active agent [113], [114], [115]. The more often both the attractions, the positive effect

Table 3: Possible context factors according to Windeler [166]

Patient variables Biography, life experiences, gender, age, cultural appurtenance, marital status, education, profession, personality, approach, competencies/deficits
Environmental and social influences Social relations, family conditions, housing situation, financial/economic status, education, professional status, social class, socio-political factors
Syndrome properties Current state of health, general health/illness status, condition/diagnosis, symptom anamnesis, treatment anamnesis, psychological strain, disease control, therapy motivation, subjective exigency, treatment compliance, readiness for change, expectation for change, frustration tolerance, treatment expectations
Setting variables Institutional framework, (e.g., practice, hospital), institutional atmosphere, mode of payment, frequency and duration of the doctor's contacts, demand characteristics of the application situation (treatment, therapy experiment), and others
Doctor's variables Biography, socio-demographic variables, (gender, age), personality, attitude, reliability/trustworthiness/credibility, degree of health, education specialisation and understanding of one's role, experiences, professionalism, prestige, competency, interest (in patients), own expectations from the (placebo) therapy effect, and others
Doctor-patient relationship Suitability of different variables (personality, approach, appearance, socio-demographic characteristics), similarity, trust, transference phenomena
Treatment variables Diagnosis, treatment ritual, effort, preparation (fluid, solid, gaseous, sensory properties), method of application (swallowing, sucking, drinking, inhaling, infection, uvula), dosage amount, application frequency and duration, information about supposed verum, explanation of the mode of action, prediction about effect, and others

of a verum treatment and the conditioning attraction of the method of application (tablet properties, injections, etc.), are combined, the higher the probability that the placebo will later have the same effect as the verum. These principles may apparently also apply to immunological drug reactions if only the taste of a verum is imitated by a placebo, for example [116], [117]. The fact that placebo effects also occur in invasive therapy procedures, e.g., acupuncture or arthroscopic interventions, is only mentioned in passing as part of these medicinal therapeutic considerations [118], [119].

Mechanisms of the placebo effect with aches

Levine was the first to show in 1978 that endogenous opioids can play a role in the analgesic effect of the placebo [120]. Thus, the analgesic placebo effect was nullified by the administration of the opioid receptor antagonist naloxone. These results were later confirmed and broadened [120], [121]. Recently, Benedetti has additionally proved that the analgesic effect of placebo is dependent on the activation of the endogenous can-

nabinoid system [122]. The conditioning of the subjects allowed continuing a previous positive experience of taking a pain reliever by a placebo administration. It was however worth noting that the blinded administration of rimonabant, a cannabinoid receptor antagonist, nullified this placebo effect again [122]. These and other studies performed with imaging procedures like Positron Emission Tomography (PET) and functional Magnetic Resonance Tomography (fMRI) could prove that the application of placebo is associated with an activation of neurotransmitter systems which are also responsible for physiological pain processing in the brain [123], [124].

A placebo-induced influencing of central transmitter systems, e.g., endorphines, cannabinoids, cholecystokinin or dopamine and their accompanying brain structures is also observed for other disorders or diseases and considered overall as a neurobiochemical correlate of conditioning and expectation [98], [125]. These neurophysiological measurable changes allow further decoding of individual phenomena which accompany the placebo effect. They however do not represent any general proof of clinical efficacy for placebo.

Response rate, dosage and effective period

Pharmacological aspects like response rate, dosage and effective period were also studied for placebos. The percentage of patients that show a significant effect as part of a placebo treatment depends on treatment context and kind of disease [93], [126]. Huge variability was also observed for the potency of placebo [98]. A generalisation has not been possible for both parameters, i. e., incidence and potency of placebo effects. A certain reference dose may also apply to placebo: thus it was observed that two placebo tablets can act more strongly than one tablet. Placebo effects are however apparently dependent to a much greater extent on numerous factors from the overall treatment context than verum effects. The complexity of influence factors on the placebo effect also entails that reproducibility of placebo responses is only present if all details of the treatment context are held constant. Even the smallest detail changes, like a name change of the placebo can eliminate the placebo effect [98]. However, not all of these investigations satisfy the above mentioned stringent criteria for determining the placebo effect (see above section "Efficacy contexts"). The effective period of placebo is usually shorter than that of verum, as it was shown for the effect of placebo vs. apomorphine on muscle rigidity in Parkinson's disease [127].

Side effects

An important question from the pharmacological area concerns side effects triggered by placebos. Placebos can indeed trigger not only positive but also harmful effects as per expectation [99], [128], [129]. If the negative effects predominate, a placebo becomes a nocebo ("I will be harmful"). Even nocebo effects have an important significance in clinical day-to-day life. They may be involved in adverse drug effects, e.g., occurrence of sexual function disorders in case of betablockers [129].

A principally different risk of adverse effects accompanies the use of real active ingredients, which are consciously administered as "pseudo placebos". This practice, by no means rare, is naturally afflicted with the inherent risks of side effects of the relevant active ingredients. E.g., if antibiotics are consciously desired to be used for virus infections for their hoped (additional) placebo effects, risks of the development of allergies and resistance exist.

Prescription frequency

The use of placebos does not appear to be rare in daily practice. 70 up to about 80% of general practitioners and about 40 to 50% of clinicians or specialist doctors domestically and internationally indicate in different surveys that they have used placebos in the respective previous year [130], [131], [132], [133], [134], which does not allow any conclusion about the percentage of placebo treatments in all or given treatment situations. Primarily

phytotherapeutics, homeopathic products and vitamins, but also antibiotics, sedatives and analgesics are prescribed as pseudo placebos here; pure placebos are prescribed much more rarely. According to a study from the USA published in 2008, only 4% of the patients were explicitly informed about the placebo nature of the medication. They were much rather told that the medication may help, but does not harm; it acts in a non-specific or unclear manner [133].

Medicinal CAM and placebo therapies: Pro and Contra arguments

Every patient has a right to the best possible therapy; this motto is mentioned quite often as a core element of a doctor's ethos and also regarding the fairness in the allocation of medicinal resources. Even if this guiding principle clearly remains an idealisation, considering the limited funds and fallible therapists even in affluent societies with publicly financed health care (German social insurance law speaks of "services" that must be "sufficient, purposeful and economical" [135]), it nevertheless sets an important benchmark for treatment standards. If justified or visibly unchangeable external factors, like shortage of funds in the health system, are prejudicial to satisfying this benchmark, this fact can eventually be accepted or influenced politically. If individual doctors are not trained in the latest technique, this fact may be countered by structural measures. However, if their standard of best possible therapy is itself questioned from the perspective of science-oriented medicine, this requires a public and critical debate about ethical, scientific and action-theoretical questions. Precisely this situation appears to be occurring if medicinal products are prescribed without proven (specific) efficacy for the present illness as is the case with CAM procedures and placebo therapies.

What CAM and placebo preparations have in common is that they lack definite evidence of clinically relevant efficacy, although both have access to assessments via the instruments of evidence-based medicine. Their effects may essentially be explained as context effects. For this reason, CAM preparations from the domains of homeopathy and anthroposophy are often classified as impure or pseudo placebos, whereas other preparations, e.g., high potency homeopathic products may more easily be associated with pure placebos [69], [73], [92], [136], [137], [138], [139].

Differences between CAM and placebo can however be found in the theories underlying their prescription. Exponents of CAM procedures generally invoke paradigms established outside science-oriented medicine, while it is attempted to explain the placebo effects on the basis of scientific medicine. It has not yet been sufficiently verified whether CAM preparations act better if both doctor and patient are convinced about a specific healing

power of the method, and if they are not administered only as an impure or pseudo placebo.

It has been advocated in a current paper to minimise placebo effects in developing medicines, but to maximise them in the clinical use of effective medicinal products, without however misusing them for using ineffective medicines. It is expected that individual ("customised") placebo responses will play a bigger role in therapeutic practice in the future while considering genetic disposition, individual medical history and other factors [140].

About the use of CAM preparations

A series of arguments [141] and justifications are proposed in favour of CAM therapies which will be critically tested below.

The argument of the holistic approach

Some CAM exponents invoke "holistic form recognition" as a therapeutic principle. In a certain interpretation, its plausibility is immediately evident and it also has its place in science-oriented medicine. "Form recognition" then means a holistic view of symptoms replete with experiences, as experienced nursing staff and doctors practice, who can literally "smell" a diagnosis, before other parameters are compiled. If "form recognition" however simultaneously involves criticism in meaningful "reductionist" diagnostic and therapeutic accesses, as is the case in isolating and exterminating bacteria or viruses as triggers of traditional acute infection illnesses, the principle is dogmatically excessive. The same applies to a supposed "holistic control on bodily regulation systems" or an "upset life force" as it is propagated by other CAM exponents: these mechanisms may sound elucidatory to lay people, but are neither proven at a pathophysiologic level nor in terms of clinical efficacy.

As stressed above, holistic consideration and attention are not specific features of alternative medicine. If there are deficits in science-oriented medicine in this regard, this is unfortunate and must be changed. Such negative developments may however never be used as an argument in favour of an "alternative" therapy approach.

The argument of therapy success ("the one who cures is right")

Curative successes claimed by CAM exponents are generally of a casuistic-anecdotal nature. The conclusiveness of such sporadic and subjective, i.e., "unregulated" observations were quite rightly already questioned by Francis Bacon (1561–1627). His unease led to the requirement for a "regulated experience" (*experientia ordinata*), i.e., a methodical approach to the planned experiment [142]. Modern Evidence-based Medicine is based on this principle. Precisely the individuality in medicine also emphasized by CAM exponents requires the stochastic approach [143]. The claim of "the one who cures is right" must thus be complemented by methodically clean evidence to

prove a causal relation between cause (treatment) and effect (cure) and to prevent the confusion of a "post hoc" conclusion with a "propter hoc" conclusion (see above).

The argument of partial dispensability of EbM standards

A series of objections are raised and possible weaknesses are stressed by CAM exponents regarding the orientation of practical medicine to the results of stochastic analyses (EbM) for answering the question of whether a therapy is effective. In addition, it is not rare that CAM exponents deny the competence of science-oriented medicine to evaluate CAM procedures [144].

Dispensing with the maintenance of conventional efficacy evidence in medicine would be a big step backwards which cannot be seriously discussed. But what does it mean to accept a second standard as part of "integration concepts" for CAM methods within established medicine besides the EbM standard, especially that of the (alternative) "internal knowledge"? The first answer is that in actual fact such an addition actually questions the first standard. A detailed answer can be discussed at different levels:

It is (a) claimed that there are therapeutically relevant effects which cannot be measured with EbM standards. If this is correct, it must however also apply to standards of science-oriented medicine. This would imply that the basic scientific axioms of observability, controllability, repeatability and principal explicability of causal effects and their stochastic implementations would be abandoned.

The doubt is (b) established by the fact that many methods and standards in the daily clinical experience of science-oriented medicine do not satisfy EbM standards so that it is no necessary condition to professionally accept it as established therapeutic measures. This claim is correct. However, it can't be the basis for arbitrary for efficacy tests, but for an imperative for step-wise checking of all procedures not yet sufficiently evaluated, which would be dismissed in case of negative results. Many CAM exponents however want to prevent precisely this procedure for their therapies.

Finally, the doubt can be linked to the argument (c) that even science-oriented medicine cannot really explain very many of its curative results (e.g., the effect of lithium as anti-depressive agent; see also Figure 1: 1b). This applies especially to complementary medicine that the surrogate parameters cannot (yet?) be determined in therapeutic comparison. This argument now confuses the (desirable, but clinically dispensable) explicability of a curative success with a stochastically conducted efficacy proof (see above) and plays down the fact that parameters of the life extension or health-related quality of life must be utilized for evaluating all therapy procedures, at least the first is clearly measurable for groups. Moreover, we know of no study, which proves the potential for life extension which has been proven for numerous scientific therapy forms, for a CAM measure (Figure 4).

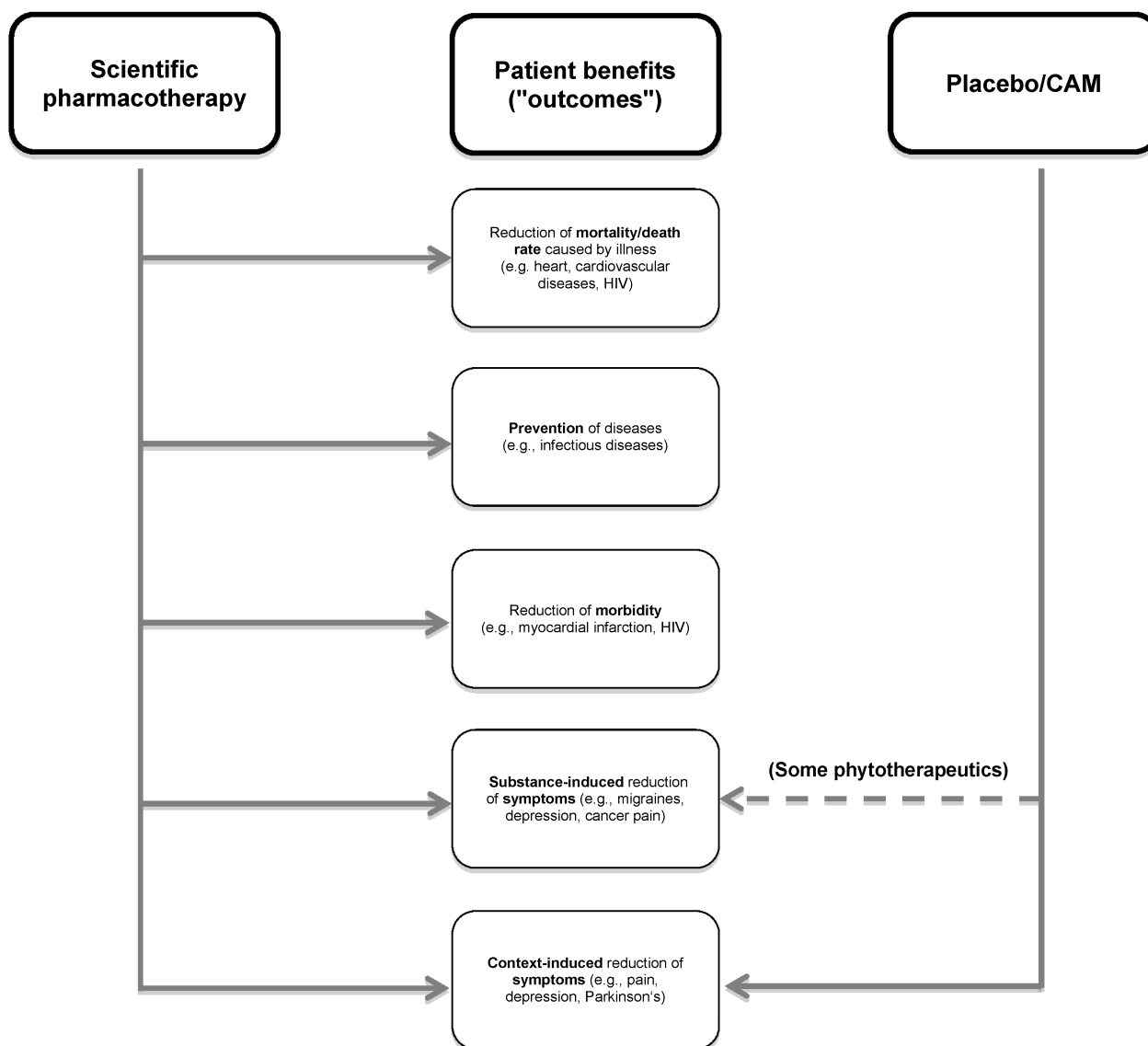


Figure 4: Successes specific to patients of scientific pharmacotherapy in comparison with medicinal procedures of complementary/alternative medicine or placebo administration

The requirement for being based on evidence applies to medicine overall. Even if it pursues other intervention approaches, CAM may not be excluded from it. Doctors who give up the basic requirement, that apart from individual curative attempts only proven standards with self-evident efficacy chances are introduced or carried out with a view to CAM, open up the keys to irrational medicine. The imperative of science, which requires advancing medical progress by ever stricter checking of previous procedures, is precisely the inverse. If the criterion of testing the efficacy is given up, it becomes difficult to fight against the entry of charlatanry and any possible ideologically founded procedures in medicine.

The argument of patient preferences

Demand for CAM procedures by patients and their relatives has increased in the last 20 years (see above). Many CAM measures are considered to be effective and simul-

taneously, precisely in contrast to science-oriented medicine, harmless, human, holistic, forward-looking and legitimately critical of technology. This especially also applies to “exotic” procedures like those of Traditional Chinese medicine or Ayurveda: their thousands of years old culture, diverse repertoire and claim to individuality suggest that they have also stood the test of time and also offered hopes for a completely different culture group [145].

These evaluations, which are also represented remarkably often by scientifically trained citizens, intellectuals and opinion leaders, are all questionable from the perspective of science-oriented medicine since they consider suitably marketed aspects of the alternative medical practice, however underestimate to what extent these procedures do not satisfy established and practical efficacy standards in this regard. The changed understanding of medicine by the population, which tries to extend the hitherto predominantly indication-related and curative use in the

sense of “medicine that fulfils desires” for self-realisation and life planning, has certainly contributed to the increased attractiveness of alternative medical procedures to a large extent [146].

The discussion is moreover rendered difficult by understanding and communications problems, which are not seldom the result of too narrow a commitment against the convenience of undisciplined thinking [147]. The medical historian Tröhler correctly criticises: “The exponents of objectivity, doctors who represent a methodically validated, therapeutic experience, and subjectivity, thus in advance for patients, speak different languages which are mutually becoming ever more difficult to understand [3].” Doctors are however responsible, like everywhere else in medicine, to pursue explanations, instead of easily and conveniently fulfilling the desires of their often insufficiently informed patients.

The argument of naturalness and softness

CAM is commonly equated with naturalness and softness of the treatment. This misrepresents the fact that naturalness is in no way a guarantee of harmlessness. Rather, anthroposophics and homeopathic products besides components from plants, animals and salts may contain even thoroughly risky toxicological metals, e. g., arsenic, lead, cadmium and mercury. Reference has already been made above to side effects of complex herbal medicinal products, also caused by the additions of undesired substances. The fact that side effects from this area are rather seldom observed overall would only apply as a relevant pro argument if efficacy was actually proven and a positive benefit-risk ratio justified the use.

The argument of patient attention

An undisputed advantage of CAM consists of the mostly much stronger practice of providing attention to the concerned patients. Sufficient time for patient consultations and examinations, engaged listening, communicative competencies and a true and patient interest for the subjective aspects of the illness belong to the self-understanding of every human medicine, but are increasingly explained as the virtually unique feature of CAM. It was shown in a clinical study that clinical improvements in patients with rheumatoid arthritis are associated not with the homeopathic medication, but with elaborate homeopathic consultations [148].

Science-oriented medicine, on the contrary, has precisely neglected this doctor's virtue in the decades of its technical equipment, and must undoubtedly set new courses, extend its knowledge and press for other time and economic boundary conditions, which enable a further revaluation of the “talking medicine” (see above).

It however needs to be stressed once again that linking patient attention to CAM and delinking it from science-oriented medicine is not associated with obeying any necessary rule or necessary different human being images, roles of doctors or notions of illness. Individual pa-

tients and their cares must be the centre of all activities also for doctors who consider themselves to be committed to science-oriented medicine. CAM procedures cannot in any way be justified only for these reasons, which nonetheless are a plausible partial explanation for the huge demand for CAM by patients.

The factuality argument

Patients may be encouraged in their demand for CAM by the fact that trained doctors offer these measures to an increasingly greater extent and thus effectively “ennoble” them. These doctors however possibly predominantly react to the observed patient preferences with their offers. Thus, not only a problematic spiral, but additionally a sneaking habituation to the non-observance of scientific medical standards, is created [149]. The existing integration of CAM procedures in the training and continuing education of doctors in Germany is also problematic from this point of view, e.g., by the additional designation of “homeopathy”, due to which they are given considerable pseudo legitimacy [1], as well as due to the reimbursement of costs by health insurers.

The argument of low costs

It is not seldom stated in favour of CAM that with regard to existing or supposed indications these procedures are for the most part considerably less expensive than standards of science-oriented medicine. Although cost savings in the health system are undoubtedly important and will continue to be so in the future, any isolated consideration and evaluation of costs still appears meaningless. Costs incurred for conducting ineffective procedures are always too high. A comprehensive systematic review for the cost effectiveness of CAM procedures, which also considered the design of the underlying effectiveness studies, found mostly additional costs and cost reductions in about 30% of the studies; in this regard, reference was made to the substantial heterogeneity of the quality of studies, as in other reviews [150], [151]. Integrating CAM procedures without consideration of their efficacy because they are more cost-effective than science-oriented medicine and because this introduction therefore does not carry much weight or could lead to savings does not correspond to the social law and ethical requirements of medical care. Moreover, procedures of CAM are commonly applied in addition to existing therapy.

About the use of placebo preparations

The prescription of placebo preparations in therapeutic practice and the few recommendations existing for this purpose ignore formal criteria and essential principles of scientifically justified medical therapy.

The “formal” criterion for approval

Recommendations for pharmaceutical prescriptions are usually associated with several conditions. These entail formal requirements derived from the properties of medicinal products and created using study results for the approval. Approval applies to specific, tested fields of application (indications). No approved preparations with a “placebo indication” exist. The more commonly practiced use of active ingredients in the sense of impure or pseudo placebos, e.g., antibiotics in case of non-bacterial infections, thwarts the approved indication. It is moreover fraught with dangers (see above).

Efficacy and benefit proof

Intentional use of preparations with inert contents or in idle, unapproved indication requires special justification. The best possible evidence of efficacy and benefit of a therapy consist of clinically relevant results of randomised controlled studies and corresponding meta-analyses. Contrary to many modern medicinal products, no such studies are available for placebo preparations. No clinically relevant advantage of a placebo medication was found for objectively assessable end-points in a multiply updated meta-analysis of three-armed studies, which also enabled a comparison of placebo for “non-treatment” besides the verum [94], [107], [109], [152]. Furthermore, sufficient data about different parameters like response rate, potency, effective period, and reproducibility, are missing. Robust evidence which would authorise the general recommendation of placebo preparations therefore does not exist [136], [152], [153].

Undesired effects

Nocebo effects may occur depending on context. Since pseudo placebos are used more often than pure placebos as per epidemiological data, side effects depending on substance need moreover to be taken into account.

Ethical concerns

Explanation and information with the objective to design the treatment by mutual agreement with the patients are part of the doctor’s obligations of every pharmacotherapy. Since placebo effects benefit from the subjective confidence in the administered medication, patients are generally not told about the “exclusively” placebo nature, precisely not to take away from the suggestive and expectation effects (by or of a supposedly authentic treatment procedure). Many authors, but also committees of professional medical associations see a serious and potent ethical problem in this delusion about the nature of medication besides the objection of missing efficacy evidence [94], [98], [136], [153], [154], [155], [156], [157]. More placebo friendly positions, on the other hand, as currently represented by the German Medical Association [92], are justified with the argument that placebo

administrations do however represent the most appropriate patient treatment in certain constellations.

Hopes of circumventing this dispute are based on some more recent studies about the efficacy of “open” placebo treatments. Thus, results of some smaller studies on psychiatric diseases such as anxiety disorders and ADHS, as well as irritable bowel syndrome, a disease observed with subjective measurement parameters and episodically occurring migraines, points to the fact that a placebo effect may also possibly occur if the patient was previously told about the placebo character of the medication [112], [158], [159], [160]. A recommendation to “openly” administer placebos in therapeutic practice cannot however (yet) be derived from these studies, which are partially fraught with methodical shortcomings [159], [160] or present results of a pilot study in a singular indication which are to be confirmed [158].

The above considerations are very generally related to the administration of hidden therapeutic placebos. However, from our viewpoint, there is an important specific problem if doctors use CAM measures of all things as hidden placebos. Such a practice is currently occurring to a large extent whenever doctors recommend CAM measures as potentially effective treatments, although they do not have any specific effect as per scientific standards (see above). The explanation for this practice is evident: either therapists themselves, uninformed or sceptical to science, believe in the efficacy of their measures or they consciously use them as placebos. In the second case, the CAM affinity of many patients and the widespread “charisma” of these standards promise especially reliable placebo effects. At the same time, however, and here we see a serious problem: there is an (apparent) recognition and even ennoblement of ineffective CAM methods by exponents of science-oriented medicine, who finally question its standards and the exponents of such standards (also see [161]). We consider such signals to be highly problematic.

Importance of context effects (“contextual healing”)

The discussion on the importance of non-specific effects of the overall therapeutic environment is commonly narrowed to the administration of an administrable placebo preparation. It has long been known, in this regard, that “therapeutic manipulations, impressive equipment, the entire environment, but primarily the doctor’s personality and his/her association with the patients: all these elements in the individual highly complex patient/doctor relationship, are designated by Martini as the magical part of therapy,” also contribute to treatment success of conventional medicines [16]. It is attempted to clarify this “magical” part better with neurobiological, epidemiological and clinical studies.

According to the results of the already cited Cochrane Reviews of Hrobjartsson et al., also the rather limited unassured advantages of a placebo medication for most indications in comparison with untreated groups which

Table 4: Five behaviours and discussion techniques for inducing non-specific positive effects according to Jamison [167]

▪ Commitment:	Friendly greeting, regulated eye contact, open discussion situation
▪ Empathy:	Reading documents of patients; showing understanding; considering thoughts and feelings of patients as comprehensible
▪ Education:	Asking if information was understood; information about next steps
▪ Involvement:	Enumerate alternatives; develop priorities
▪ End:	Summarising; outlook; expressing confidence and hope

experienced no medication, but comparable attention as part of the study, promote the fundamental importance of the overall treatment context [94], [153]. Thus, the formation of the doctor-patient relationship, although examined insufficiently until now using clinically relevant parameters, certainly holds potential to improve results of therapies through conscious use of non-specific effects [112], [140].

A possible catalogue of behaviours and discussion techniques for inducing non-specific positive effects in therapeutic practice is shown in Table 4.

These properties basically belong to the indispensable skills of each and every doctor, especially the general practitioner. In times of high-technology and measurement result-oriented medicine, under time and performance pressure, such qualities are unfortunately often neglected. Particularly in functional and somatoform diseases the general practitioner's consultation or psychotherapeutic treatment [162] needs to be preferred over medication, even with placebos, depending on the severity of the illness.

The relationship of the use of specific and non-specific measures related to efficacy, side effects and costs should moreover be reconsidered in case of chronic diseases, especially in functional disorders and advanced incurable physical diseases. For example, increasingly greater time resources of the doctor and financial resources of the health system are consumed for limited gains in life time through specific oncological treatments with potentially higher risks for the patients [163]. The time consumed for specific measures is not available for patient discussions, e.g., about the psychosocial consequences of the illness. The current fee structure of medical services incorrectly gives incentives for implementing specific measures and omitting counselling in somatic medicine [164]. The talk with patients including discussing life impairment and impending death is transferred to the psychosocial specialities or even to CAM with the risk of loss of orientation.

In order to prevent a further "exodus" of patients with functional disorders and chronic physical ailments to the area of complementary and alternative medicine, stronger consideration and activation of non-specific action factors like time, understanding and compassion are necessary. Greater weight must be placed on learning interpersonal skills (empathy, conversation) in medical studies and in the doctor's training and continuing education. The most recent inclusion of doctor's conversation as a study and

test subject in the regulation for licensing doctors is an important step in this regard [165].

The task of professional organisations and the legislator is to create the administrative, organisational and financial pre-conditions for patient care that allow more intensive patient attention without loss of quality of care. Efforts to promote the requirement for increased attention and stronger consideration of patient desires through facilitating the access to therapeutic standards, whose only effect is based on context effects, but not on evidence of efficacy of scientific medicine, do not however offer any acceptable solution. In this regard, one is guilty of arbitrariness in choosing the paradigm and deviating from scientifically justified medicine, under whatever guise it may be. "Striving for harmony may be politically, even professionally, opportune, but cannot be sustained from a point of view of scientific theory" [16].

In this regard, doctors have the responsibility to strive for explanation, training and fortifying their patients for a responsible contact with their own health and illness, instead of comfortably and pseudo-empathically "letting the customer be king" and even satisfying wishes of uninformed patients ("requested medicine") frivolously. In general, the danger is additionally present that a frivolous readiness to administer placebos strengthens the widespread behaviour that every illness or sensitivity disorder must absolutely be treated with medicinal measures (there is a pill for every ill; disease mongering) [136], [152], regardless of practical benefit/harm considerations, almost as a substitute for care or required explanation about the nature of the disorder.

Summary and recommendations

1. Ideal standard for patient care is the best possible treatment. In medical therapy, this is the sum of the specific effects of a demonstrably effective drug and the "non-specific" positive effects of the overall therapeutic context for the correspondent existing indication.
2. It is of paramount importance to recommend therapeutic procedures based on a plausible efficacy model whose specific effects and positive benefit-risk ratio could be proved with the methods of Evidence-based Medicine. Use of a treatment procedure is possible if either a plausible, i.e., scientifically explicable efficacy model or relevant results from clin-

ical studies is/are available. Therapeutic procedures for which both conditions are missing are to be advised against.

3. Even CAM or placebo procedures are essentially amenable to efficacy testing with instruments of Evidence-based Medicine.
4. Medicinal products of complementary and alternative medicine (CAM) are founded with paradigms of pre- or non-scientific medicine in many cases.
5. Evidence of a clinically relevant efficacy as per the standards of evidence-based, science-oriented medicine, which could justify therapeutic use, is not generally available for CAM methods, and also not for placebo medication. Their effects are predominantly conditioned by treatment context. The patient needs to be informed about this.
6. A multitude of negative study results for the efficacy of medicinal CAM procedures question the respective methods on the whole, so that in this regard other research projects are commonly not justifiable.
7. As in science-oriented medicine, consequences should also be drawn for CAM treatments from available results of valid studies. Medicines and methods, whose efficacy does not exceed that of placebos, should not have any place in therapeutic practice.
8. Combined use of scientifically justified and complementary medicine procedures as part of the so-called integrative medicine negates contradictory paradigms and contradicts the principle according to which every component of a therapy has to provide an individual and provable contribution.
9. Utilizing the charisma of CAM measures to consciously employ them as just therapeutic placebos ennobles the scientific scepticism of many CAM exponents fatally.
10. Not every treatment requires medication. A placebo prescription promotes medicalisation with questionable efficacy. Primarily in case of functional and somatoform disorders, depending on the degree of severity, non-medicinal measures and a general practitioner's, or, if required, also a guideline compliant psychotherapeutic/psychosomatic treatment can be recommended.
11. Doctor's empathy and attention are essential elements of patient-oriented medicine as a part of scientifically justified treatment. They are also partly scientifically attestable and form the basis for the optimal efficacy of science-oriented medicine. This task which cannot easily be provided in the doctor's daily routine should not be delegated to CAM or a placebo administration due to confidence in context effects.

Notes

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authorship

The names of authors are listed in alphabetical order. All aforesaid authors are current or former (Leidl R) members of the Drug Commission of the German Medical Association.

Acknowledgements

Our acknowledgements for criticism and suggested improvements go to

- Dr. phil. Daniel R. Friedrich, Münster
- PD Dr. med. Jutta Hübner, Berlin
- Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Weiterstadt
- Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich, Münster
- Prof. Dr. med. Rudolf Wilhelm Christian Janzen, Frankfurt/M.
- Prof. Dr. med. Thomas Kühlein, Erlangen
- PD Dr. med. Martina Pitzer, Karlsruhe
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen
- Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe, Lübeck
- Dr. phil. Jan-Ole Reichardt, Münster
- Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg
- Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe, Basel
- Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Trampisch, Bochum
- Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, Köln
- Translation of the German script: Sandra Huth, Cologne, Germany

References

1. Hausteil KO, Höffler D, Lasek R, Müller-Oerlinghausen B. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie. Dt Ärztebl. 1998; 95(14): A-800-5. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=10368>
2. Stille G. Der Weg der Arznei: von der Materia Medica zur Pharmakologie. Der Weg von Arzneimittelforschung und Arzneitherapie. Karlsruhe: G. Braun Verlag; 1994.
3. Tröhler U. Therapeutische Erfahrungen. In: Köbberling J, editor. Die Wissenschaft in der Medizin. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
4. Porzolt F, Linde K, Witt C, Mühlhauser I, Runkel F, Habs M. Studienvalidität: Gibt es Unterschiede zwischen Schul- und Komplementärmedizin? [Validity of clinical trials: are there differences between conventional and complementary alternative medicine?]. Dtsch Med Wochenschr. 2010; 135(30):1503-6. DOI: 10.1055/s-0030-1262440

5. Ernst E. Komplementärmedizin - eine kritische Analyse [Complementary Medicine - a critical analysis]. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(7-8):218-21. DOI: 10.1007/s10354-007-0505-8
6. National Center for Complementary and Integrative Health. Credentialing: Understanding the Education, Training, Regulation, and Licensing of Complementary Health Practitioners. 2010 Jun [updated 2013 Sep, cited 2014 Nov 4]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/decisions/credentialing.htm>
7. Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? *BMJ.* 1999 Sep 11;319(7211):693-6. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.693
8. European Committee for Homeopathy (ECH); European Council of Doctors for Plurality in Medicine (ECPM); International Council of Medical Acupuncture and Related Techniques (ICMART); International Federation of Anthroposophic Medical Associations (IVAA). Complementary Medicine (CAM) – Its current position and its potential for European healthcare. Brüssel: ECH, ECPM, ICMART, IVAA; 2008 Mar [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.homeopathyeurope.org/downloads/CAMPotentialEuropeanhealthcare.pdf>
9. CAMbrella: Roadmap for future CAM research. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.cambrella.eu/home.php?il=77&suchhigh=roadmap&l=deu>
10. Gerst T. Dialogforum Pluralismus in der Medizin: Politische Absicherung des Erreichten. *Dtsch Arztebl.* 2010 Nov 19;107(46):A-2286. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=79326>
11. Jobst D. Die komplementäre Medizin erfüllt Wünsche der Patienten nach einer komplementären Versorgung. *ZFA (Stuttgart).* 2011;4:165-6. Available from: <https://www.online-zfa.de/article/die-komplementaere-mezizin-erfuellt-wuensche-der-patienten-nach-einer-komplementaeren-versorgung/kommentar-meinung-commentary-opinion/y/m/1043>
12. Arthritis Research UK. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.arthritisresearchuk.org/~media/Files/Arthritis-information/Additional-items/CAM%20Report.ashx>
13. Ernst E. Homeopathy: promotion versus evidence. *J Soc Integr Oncol.* 2006;4(3):113-5.
14. Schöne-Seifert B, Reichardt J-O, Friedrich DR, Hucklenbroich P. Komplementär- und Alternativmedizin. der Begriff im Licht wissenschaftstheoretischer und -ethischer Überlegungen [The concept of complementary and alternative medicine from the perspective of the philosophy of science and bioethics]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2015 Mar 21. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.01.015
15. Gerok W. Grundlagen und Grenzen der wissenschaftlichen Medizin. In: Köbberling J, editor. *Die Wissenschaft in der Medizin.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
16. Bock KD. Wissenschaftliche und alternative Medizin. Paradigmen – Praxis – Perspektiven. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1993.
17. Anlauf M. Methoden und Urteilsbildung: Nicht-statistische Verfahren. In: Bock KD, editor. *Arzneimittelprüfungen am Menschen.* Braunschweig: Vieweg und Teubner Verlag; 1980.
18. Walter E, editor. *Statistische Methoden.* Berlin: Springer; 1970. (Lecture notes in operations research and mathematical systems).
19. Anlauf M. Grundlagen der wissenschaftlichen Pharmakotherapie – stochastische Evidenz und Wirksamkeitsmodelle. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2015 [forthcoming]. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.05.001
20. Gethmann CF. Heilen: Können und Wissen. Zu den Grundlagen der wissenschaftlichen Medizin. In: Beckmann JP, editor. *Fragen und Probleme einer medizinischen Ethik.* Berlin: de Gruyter; 2012.
21. Kliemt H. Zur Methodologie der praktischen Wissenschaften. In: Deppert W, editor. *Wissenschaftstheorie in der Medizin.* Berlin: De Gruyter; 1992. p. 97-114.
22. Jaspers K, editor. *Die Idee des Arztes.* München-Gräfelfing: Werk-Verlag; 1967.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Besondere Therapierichtungen und traditionelle Arzneimittel. *BfArM;* 2013 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/besTherap/_node.html
24. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007483. DOI: 10.1002/14651858.CD007483.pub2
25. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868
26. European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. London: EMA; c2006 [published 2006 Mar 30; cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf
27. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3
28. Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed.* 2009 Jun;16(3):146-55. DOI: 10.1159/000209290
29. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006190. DOI: 10.1002/14651858.cd006190
30. Ernst E. The efficacy of herbal medicine – an overview. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005 Aug;19(4):405-9. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00335.x
31. Linde K, ter Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D. Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2001;1:5. DOI: 10.1186/1472-6882-1-5
32. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 2007; 282:154-67. DOI: 10.1002/9780470319444.ch11
33. Ernst E. Safety issues in complementary and alternative medicine. In: Ernst E, Pittler MH, Wider B, editors. *The Desktop guide to complementary and alternative medicine. An evidence-based approach.* 2nd ed. Mosby, Elsevier; 2010. p. 520.
34. Lasek R, deSmet PAGM. UAWs von Phytopharmaka. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, editors. *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.* München, Jena: Urban & Fischer; 1999. p. 650-64.
35. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):295-307. DOI: 10.1007/s00228-012-1353-z
36. Ernst E. Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr.* 2003 Feb;162(2):72-80. DOI: 10.1007/s00431-002-1113-7

37. Gökmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, Simmonds MS, Cook HT, Vanherweghem JL, Nortier JL, Lord GM. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2013 Mar;158(6):469-77. DOI: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00006
38. Institut für Demoskopie. Homöopathische Arzneimittel in Deutschland: Verbreitet genutzt und geschätzt. 2009 [cited 2014 Nov 14]. (Allensbacher Berichte; 14). Available from: http://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx_reportsndocs/prd_0914.pdf
39. Bundesärztekammer. Arzneibehandlung im Rahmen „besonderer Therapierichtungen“. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 1993.
40. Donner F. Der Donner Bericht – Bemerkungen zu der Überprüfung der Homöopathie durch das Reichsgesundheitsamt 1936 bis 1939. 2008 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.kwakzalverij.nl/699/Der_Donner_Bericht
41. Jütte R. Geschichte der alternativen Medizin. Von der Volksmedizin zu den unkonventionellen Therapien von heute. München: Verlag C. H. Beck; 1996.
42. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1938;191(2-4):141-71. DOI: 10.1007/BF01998818
43. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1939;192(2-5):131-40. DOI: 10.1007/BF01924806
44. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1939;192(2-5):425-46. DOI: 10.1007/BF01924830
45. Altunç U, Pittler MH, Ernst E. Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):69-75. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60969-5
46. Becker C. Lage zur Evidenz der Wirksamkeit homöopathischer Medikamente bei Kindern - Systematische Übersichtsarbeit [Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin]. Homburg/Saar: Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes; 2008. Available from: http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2008/1660/pdf/Dissertation_Becker_Carmen_25Feb08.pdf
47. Cooper KL, Relton C. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. *Sleep Med Rev.* 2010 Oct;14(5):329-37. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.11.005
48. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. *HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Apr;56(1):27-33. DOI: 10.1007/s002280050716
49. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Dec;54(6):577-82. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x
50. Ernst E. Homeopathy: what does the “best” evidence tell us. *Med J Aust.* 2010 Apr;192(8):458-60.
51. Ernst E. Homeopathy for eczema: a systematic review of controlled clinical trials. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1170-2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10994.x
52. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med.* 2003 Mar 4;138(5):393-9. DOI: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00009
53. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ.* 1991 Feb 9;302(6772):316-23. DOI: 10.1136/bmj.302.6772.316
54. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet.* 1997 Sept 20;350(9081):834-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02293-9
55. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med.* 1998;4(4):371-88. DOI: 10.1089/acm.1998.4.371
56. Linde K. Gibt es gesicherte Therapien in der Homöopathie? [Are there proven therapies in homeopathy?]. *Internist (Berl).* 1999 Dec;40(12): 1271-4. DOI: 10.1007/s001080050466
57. McCarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R. Homeopathy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003803. DOI: 10.1002/14651858.CD003803
58. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000353. DOI: 10.1002/14651858.cd000353.pub2
59. Milazzo S, Russell N, Ernst E. Efficacy of homeopathic therapy in cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):282-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.025
60. O'Meara S, Wilson P, Bridle C, Wright K, Kleijnen J. Homeopathy. *Qual Saf Health Care.* 2002 Jun;11(2):189-94. DOI: 10.1136/qhc.11.2.189
61. Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):457-64. DOI: 10.1007/s10067-009-1361-2
62. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy.* 2005 Jul;94(3):153-63. DOI: 10.1016/j.homp.2005.04.003
63. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for anxiety and anxiety disorders: a systematic review of the research. *Homeopathy.* 2006 Jul;95(3):151-62. DOI: 10.1016/j.homp.2006.05.005
64. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2
65. Smith CA. Homeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003399. DOI: 10.1002/14651858.cd003399
66. Vickers AJ, Smith C. WITHDRAWN: Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes [Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD001957. DOI: 10.1002/14651858.CD001957.pub4
67. Heirs M, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2
68. Ernst E. The truth about homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Feb;65(2):163-4. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03007.x
69. House of Commons, Science and Technology Committee. Evidence Check 2: Homeopathy. Fourth Report of Session 2009-10. The Stationary Office Limited. 2010 Feb 22. Available from: <http://www.parliament.uk/business/committees/committees-archive/science-technology/s-t-homeopathy-inquiry/>
70. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Homeopathy: An Introduction. 2009 Jul [cited 2014 Nov 4] Available from: <https://nccih.nih.gov/health/homeopathy>

71. National Health and Medical Research Council. NHMRC Information paper: Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions. Canberra: National Health and Medical Research Council, c Commonwealth of Australia; 2015 Mar [cited 2015 Apr 15]. Available from https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cam02a_information_paper.pdf
72. Ernst E. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Feb 28;116(4):128-30. DOI: 10.1007/BF03040749
73. Ernst E. Anthroposophische Medizin. Eine kritische Analyse [Anthroposophic medicine: a critical analysis]. *MMW Fortschr Med*. 2008 Apr 10;150 Suppl 1:1-6.
74. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophische Medizin: Health Technology Assessment Bericht - Kurzfassung [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version]. *Forsch Komplementmed*. 2006;13 Suppl 2:7-18. DOI: 10.1159/000093481
75. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. Klinische Forschung zur Anthroposophischen Medizin - Update eines «Health Technology Assessment»-Berichts und Status Quo [Clinical research on anthroposophic medicine: update of a health technology assessment report and status quo]. *Forsch Komplementmed*. 2011;18(5):269-82. DOI: 10.1159/000331812
76. Steiner R. Anthroposophische Menschenkenntnis und Medizin. Dornach, Schweiz: Rudolf Steiner Verlag; 1924.
77. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die Mistel in der Krebstherapie: Standardverfahren oder alternative Methode? 2011 Jun 8 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/mistel.php>
78. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD003297. DOI: 10.1002/14651858.CD003297.pub2
79. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 2007 Mar 26;12(3):103-19.
80. Lange-Lindberg AM, Velasco-Garrido M, Busse R. Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. Köln: DIMDI; 2006. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 44) Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta117_bericht_de.pdf
81. Marstedt G, Moebus S. Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. Berlin: RKI; 2002. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 9). Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/alternative_methoden_inhalt.html
82. Weidenhammer P. Forschung zu Naturheilverfahren und Komplementärmedizin: Luxus oder Notwendigkeit. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(44):A2929-30. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/53300/Forschung-zu-Naturheilverfahren-und-Komplementaermedizin-Luxus-oder-Notwendigkeit>
83. Marstedt G. Alternative Medizin: Eine Bilanz aus Patiensicht. Gesundheitsmonitor, ein Newsletter der Bertelsmann-Stiftung. 2003 Juni;(2/03):2-5.
84. Härtel U, Volger E. Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie [Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany - findings of a representative population-based survey]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004 Dec;11(6):327-34. DOI: 10.1159/000082814
85. Bückner B, Groenewold M, Schoefer Y, Schäfer T. The use of complementary alternative medicine (CAM) in 1 001 German adults: results of a population-based telephone survey. *Gesundheitswesen*. 2008 Aug-Sep;70(8-9):e29-36. DOI: 10.1055/s-2008-1081505
86. Büssing A, Ostermann T, Neugebauer EA, Heusser P. Adaptive coping strategies in patients with chronic pain conditions and their interpretation of disease. *BMC Public Health*. 2010;10:507. DOI: 10.1186/1471-2458-10-507
87. Büssing A, Ostermann T, Heusser P, Matthiessen PF. Usage of complementary and alternative medicine interventions by German older adults. *J Altern Complement Med*. 2011 Jun;17(6):487-9. DOI: 10.1089/acm.2011.0154
88. Italia S, Batscheider A, Heinrich J, Wenig C, Bauer CP, Koletzko S, Lehmann I, Herbarth O, von Berg A, Berdel D, Hoffmann B, Schaaf B, Wolfenstetter SB. Utilization and costs of conventional and alternative pharmaceuticals in children: results from the German GINIplus and LISAplus birth cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Oct;21(10):1102-11. DOI: 10.1002/pds.3323
89. Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practices in Germany: results of a national survey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:495813. DOI: 10.1093/ecam/nep019
90. Stange R, Amhof R, Moebus S. Complementary and alternative medicine: attitudes and patterns of use by German physicians in a national survey. *J Altern Complement Med*. 2008 Dec;14(10):1255-61. DOI: 10.1089/acm.2008.0306
91. Bundesverband der pharmazeutischen Industrie. Pharma-Daten 2010. Berlin: BPI; 2010 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.bpi.de/daten-und-fakten/pharmadaten/>
92. Bundesärztekammer. Placebo in der Medizin. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2011.
93. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec;159(17):1602-6. DOI: 10.1001/jama.1955.02960340022006
94. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003974. DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3
95. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*. 1997 Dec;50(12):1311-8. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00203-5
96. McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgrad Med J*. 2005 Mar;81(953):155-60. DOI: 10.1136/pgmj.2004.024737
97. Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology*. 2008 Aug;71(9):677-84. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324635.49971.3d
98. Oeltjenbruns J, Schäfer M. Klinische Bedeutung des Placeboeffektes [Clinical significance of the placebo effect]. *Anaesthesist*. 2008 May;57(5):447-63. DOI: 10.1007/s00101-008-1370-6
99. Weihrauch TR. Placebowirkungen und -nebenwirkungen in klinischen Studien [Placebo effect in clinical trials]. *Med Klin (Munich)*. 1999 Mar;94(3):173-81. DOI: 10.1007/BF03044850
100. Meissner K, Linde K. Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten – Expertise für die Bundesärztekammer. Berlin: BÄK; 2013 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Placeboeffekte-Linde.pdf>
101. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003 May;23(10):4315-23.

102. Sinclair R, Cassuto J, Höglström S, Lindén I, Faxén A, Hedner T, Ekman R. Topical anesthesia with lidocaine aerosol in the control of postoperative pain. *Anesthesiology*. 1988 Jun;68(6):895-901. DOI: 10.1097/0000542-198806000-00010
103. Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jan;95(1):19-29. DOI: 10.1093/jnci/95.1.19
104. Schönabächler G. Psychonalyse und Placebo. *Forum Psychoanal*. 2002;18(2):142-9. DOI: 10.1007/s00451-002-0122-5
105. Skrabanek P, McCormick J. Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin. Mainz: Kirchheim Verlag; 1991.
106. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995 Aug;311(7004):551-3. DOI: 10.1136/bmj.311.7004.551
107. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med*. 2004 Aug;256(2):91-100. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x
108. Kamper SJ, Machado LA, Herbert RD, Maher CG, McAuley JH. Trial methodology and patient characteristics did not influence the size of placebo effects on pain. *J Clin Epidemiol*. 2008 Mar;61(3):256-60. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.017
109. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001 May;344(21):1594-602. DOI: 10.1056/NEJM200105243442106
110. Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, Perera R, Fleming S, Heneghan C. Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62599. DOI: 10.1371/journal.pone.0062599
111. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 2001 Feb;90(3):205-15. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00486-3
112. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014 Jan;6(218):218ra5. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006175
113. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010 Feb;375(9715):686-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61706-2
114. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565-90. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
115. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999 Jan;19(1):484-94.
116. Wirth T, Ober K, Prager G, Vogelsang M, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Repeated recall of learned immunosuppression: evidence from rats and men. *Brain Behav Immun*. 2011 Oct;25(7):1444-51. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.05.011
117. Albring A, Wendt L, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49477. DOI: 10.1371/journal.pone.0049477
118. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002 Jul;347(2):81-8. DOI: 10.1056/NEJMoa013259
119. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1444-53. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3654
120. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep;2(8091):654-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92762-9
121. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996 Mar;64(3):535-43. DOI: 10.1016/0304-3959(95)00179-4
122. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011 Oct;17(10):1228-30. DOI: 10.1038/nm.2435
123. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002 Mar;295(5560):1737-40. DOI: 10.1126/science.1067176
124. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001 Jul;293(5528):311-5. DOI: 10.1126/science.1060952
125. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):339-54. DOI: 10.1038/npp.2010.81
126. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010 Jan;14(1):5-10. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.01.006
127. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014 Nov;84(3):623-37. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.10.023
128. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun;147(2):260-71. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.020
129. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(26):459-65. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0459
130. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:144. DOI: 10.1186/1472-6963-9-144
131. Hróbjartsson A, Norup M. The use of placebo interventions in medical practice—a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Eval Health Prof*. 2003 Jun;26(2):153-65. DOI: 10.1177/0163278703026002002
132. Meissner K, Höfner L, Fässler M, Linde K. Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany. *Fam Pract*. 2012 Feb;29(1):79-85. DOI: 10.1093/fampra/cmr045
133. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med*. 2008 Jan;23(1):7-10. DOI: 10.1007/s11606-007-0332-z
134. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ*. 2008;337:a1938.

135. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB V – Gesetzliche Krankenversicherung, § 12 Wirtschaftslichkeitsgebot, BGBl. I (1988 Dec 20) [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_12.html
136. Braillon A. Placebo is far from benign: it is disease-mongering. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):36-8. DOI: 10.1080/15265160903234078
137. Ernst E. Homeopathy, a "helpful placebo" or an unethical intervention? *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Jan;31(1):1. DOI: 10.1016/j.tips.2009.10.005
138. Ernst E. Homeopathy, non-specific effects and good medicine. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1007-8. DOI: 10.1093/rheumatology/keq265
139. Nunn R. Placebo effects without placebos? More reason to abandon the paradoxical placebo. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):50-2. DOI: 10.1080/15265160903234151
140. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Mar;12(3):191-204. DOI: 10.1038/nrd3923
141. Köbberling J, Seifert J. Die Argumentationsstrukturen von Anhängern paramedizinischer Verfahren. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen.* 2015. Forthcoming. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.05.001
142. Tröhler U. To improve the evidence of medicine: the 18th century british origins of a critical approach. Edinburgh: The Royal College of Physicians of Edinburgh; 2000.
143. Trampisch HJ. Stochastisches Denken als unverzichtbare Grundlage für wissenschaftliche Kenntnis und praktisches Handeln in der Medizin. In: Köbberling J, editor. *Die Wissenschaft in der Medizin – Selbstverständnis und Stellenwert in der Gesellschaft.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
144. Matthiessen PF, editor. *Patientenorientierung und Professionalität – Festschrift.* 2nd ed. Bad Homburg: VAS; 2011.
145. Unschuld PU. Die erstaunliche Wiederkehr der Traditionellen Chinesischen Medizin. *Spektr Wissenschaft.* 2013;3:56-61.
146. Kettner M. *Wunscherfüllende Medizin.* Frankfurt am Main: Campus; 2009.
147. Bleuler E. *Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1962.
148. Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1070-82. DOI: 10.1093/rheumatology/keq234
149. Köbberling J. Der Wissenschaft verpflichtet. Eröffnungsvortrag des Vorsitzenden des 103. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 6. April 1997 [Science entails responsibility. Opening address of the president of the 103rd Congress of the German Society of Internal Medicine, Wiesbaden, 6 April 1997]. *Med Klin (Munich).* 1997 Apr;92(4):181-9. DOI: 10.1007/BF03043253
150. Herman PM, Poindexter BL, Witt CM, Eisenberg DM. Are complementary therapies and integrative care cost-effective? A systematic review of economic evaluations. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii: e001046. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001046
151. Viksveen P, Dymitr Z, Simoens S. Economic evaluations of homeopathy: a review. *Eur J Health Econ.* 2014 Mar;15(2):157-74. DOI: 10.1007/s10198-013-0462-7
152. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):39-47. DOI: 10.1080/15265160903316263
153. Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med.* 2008 May;101(5):222-5. DOI: 10.1258/jrsm.2008.070466
154. Kleinman I, Brown P, Librach L. Placebo pain medication. Ethical and practical considerations. *Arch Fam Med.* 1994 May;3(5):453-7. DOI: 10.1001/archfam.3.5.453
155. Peck P. AMA: Ethics council's stance on placebo therapy stirs unease [Internet]. 2006 Jun 16 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AMA/3555>
156. Sullivan M, Terman GW, Peck B, Correll DJ, Rich B, Clark WC, Latta K, Lebovits A, Gebhart G; The American Pain Society Ethics Committee. APS position statement on the use of placebos in pain management. *J Pain.* 2005 Apr;6(4):215-7. DOI: 10.1016/j.jpain.2005.01.347
157. Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Register 041/001). Stand: 21.05.2007, Änderungen: 20.04.2009, gültig bis 01.04.2014 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025I_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgelaufen.pdf
158. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15591. DOI: 10.1371/journal.pone.0015591
159. Park LC, Covi L. Nonblind placebo trial – An exploration of neurotic patients' responses to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry.* 1965 Apr;12:36-45.
160. Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev.* 2008 Jan;34(1):104-10. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2007.00797.x
161. Schöne-Seifert B, Friedrich DR, Reichardt JO. CAM-Präparate als therapeutische Placebos: wissenschaftstheoretische und medizinethische Überlegungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen.* 2015. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.zefq.2014.12.001
162. Hausteiner-Wiehle C, Schäfer R, Häuser W, et al. S3-Leitlinie: Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden (AWMF-Register 051/001). 15.04.2012 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>
163. Malin JL. When hope hinders science and patient-centered care. *J Clin Oncol.* 2012 Dec;30(35):4283-4. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.4660
164. Marschall U, Arnold B, Häuser W. Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland: Eine Analyse der Daten der Barmer Ersatzkasse des Jahres 2008-2009 [Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]. *Schmerz.* 2011 Aug;25(4):402-10. DOI: 10.1007/s00482-011-1079-3
165. Erste Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Ärzte. 17. Juli 2012. *Bundesgesetzblatt.* 2012;Teil I(34). Available from: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl112s1539.pdf [cited 2014 Nov 4]
166. Windeler J. Ausmaß von Placebo-Effekten. In: Eich W, Bauer AW, Haux R, Herzog W, Rüegg JC, editors. *Wissenschaftlichkeit in der Medizin.* Frankfurt: VAS; 1998. p.60-81.
167. Jamison RN. Nonspecific treatment effects in pain medicine. *Pain Clinical Updates.* 2011;19(2):1-7.

Corresponding author:

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Friedrich-Plettke-Weg 12, 27570 Bremerhaven, Germany,
Phone: 0471/22679
manfred.anlauf@t-online.de

Please cite as

Anlauf M, Hein L, Hense HW, Köbberling J, Lasek R, Leidl R, Schöne-Seifert B. Complementary and alternative drug therapy versus science-oriented medicine. GMS Ger Med Sci. 2015;13:Doc05.
DOI: 10.3205/000209, URN: urn:nbn:de:0183-0002094

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000209.shtml>

Received: 2015-05-20

Published: 2015-06-23

Copyright

©2015 Anlauf et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Komplementäre und alternative Arzneitherapie versus wissenschaftsorientierte Medizin

Zusammenfassung

Diese Stellungnahme setzt sich, auf der Grundlage aktueller Daten, kritisch mit der sogenannten komplementär-alternativen Arzneitherapie (CAM) auseinander. Aus der Perspektive der Autoren sind CAM-Verordnungen und erst recht die gegenwärtig verbreiteten Bestrebungen zur „Integration“ von CAM in die schulmedizinische Patientenversorgung in mehrfacher Hinsicht problematisch.

So werden etliche CAM-Maßnahmen eingesetzt, obwohl sich in klinischen Studien keinerlei spezifische Arzneimittelwirkungen nachweisen lassen. Die hierbei angewandten Methoden der evidenzbasierten Medizin sind, so wird ausführlich erläutert, eine der unverzichtbaren Säulen wissenschaftsorientierter Medizin. Dabei ist dieser Standard des Wirksamkeitsnachweises grundsätzlich unabhängig von der für den medizinischen Fortschritt ebenfalls essentiellen Forderung, die Wirksamkeit einer Therapie auf eine mit den Einsichten der Naturwissenschaften verträgliche Weise erklären zu können. Zahlreiche CAM-Behandlungen können allerdings auch diese Forderung absehbar niemals erfüllen, sondern werden mit vor- oder unwissenschaftlichen Paradigmata begründet.

Die nachgewiesene hohe Attraktivität von CAM-Maßnahmen bei Patienten und bei vielen Ärzten beruht u.a. auf einer Mischung aus positiven Erwartungen und Erfahrungen, die aus wissenschaftsorientierter Sicht teils unberechtigt, teils durchaus berechtigt, aber unspezifisch (Kontexteffekte) sind. Mit Blick auf das letztgenannte Phänomen halten die Autoren den bewussten Einsatz von CAM als verdeckte therapeutische Placebos für problematisch. Zudem plädieren sie dafür, dass die Schulmedizin sich wieder systematisch um mehr Zuwendung, ärztliche Empathie und den maximalen Einsatz patientendienlicher Kontexteffekte bemühen müsse.

Die nachfolgende Stellungnahme diskutiert nach einer medizinhistorischen Einleitung: die Definition von CAM; die Wirksamkeiten häufigster CAM-Verfahren; die CAM-Inanspruchnahme und -Kosten in Deutschland; die Charakteristika wissenschaftsorientierter Medizin; die Erkenntnisse der Placebo-Forschung; die Pro- und Kontraargumente zur Anwendung von CAM, nicht zuletzt unter medizinethischen Aspekten.

Schlüsselwörter: komplementär-alternative Therapie, CAM, wissenschaftsorientierte Medizin, Placebo-Forschung, Medizinethik, Homöopathie, Anthroposophische Medizin, Phytotherapie

Manfred Anlauf¹

Lutz Hein²

Hans-Werner Hense³

Johannes Köbberling⁴

Rainer Lasek⁵

Reiner Leidl^{6,7}

Bettina Schöne-Seifert⁸

1 Medizinisches Versorgungszentrum Cuxhaven GmbH, Internistische Praxis, Cuxhaven, Germany

2 Albert-Ludwigs-Universität, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung 2, Freiburg i. Br., Deutschland

3 Universität Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Münster, Deutschland

4 Wuppertal, Deutschland

5 Bergisch Gladbach, Deutschland

6 Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, München, Deutschland

7 Helmholtz Zentrum, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, München, Deutschland

8 Universität Münster, Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Münster, Deutschland

Einleitung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat 1998 eine Stellungnahme zur Bewertung „außerhalb der wissenschaftlichen Medizin“ stehender Methoden der Arzneitherapie veröffentlicht [1]. Seither hat dieses Thema, das zentrale Fragen nach den angemessenen Standards und Kriterien der Pharmakotherapie berührt, an Aktualität eher noch gewonnen. Das zeigen die anhaltenden und kontroversen Diskussionen in der Öffentlichkeit wie in verschiedenen Gremien und berufsständischen Organisationen. Daher hat sich eine Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission zu einer aktualisierten Stellungnahme entschlossen.

Seit den Anfängen der Heilkunde ist ärztliches Handeln dem Wohl der Patienten verpflichtet. Die dabei zugrunde gelegten Vorstellungen von Krankheiten und ihre Behandlungsmöglichkeiten haben im Laufe der Zeit zahlreiche Wandlungen erfahren. Obwohl bereits im 13. Jahrhundert die Bedeutung von Experiment und Mathematisierung für die Wissenschaft erkannt wurde (Roger Bacon) und im 16. Jahrhundert mit der Aufklärung (René Descartes und Francis Bacon) auch in der Medizin ein ‚neues Denken‘ einsetzte, das der empirischen Überprüfbarkeit von Therapieerfolgen und der naturwissenschaftlichen Forschung verpflichtet war, blieben antike und mittelalterliche Vorstellungen von Krankheit und Heilung mit humoralistisch-galenischen, mythisch-spirituellen und symbolischen Deutungen noch bis in das 19. Jahrhundert maßgeblich für ärztliche Therapien. Im Rückblick werden Heilerfolge damaliger Ärzte überwiegend kontextuelle (Placebo-)Effekte gewesen sein. Mit Ausnahme weniger Einzelfälle, wie etwa die vergleichende Anwendung unterschiedlicher Nahrungsmittel bei Skorbut in einem kontrollierten Versuch durch James Lind (1747), wurden damals Fragen zur Wirksamkeitsprüfung von Arzneimitteln nicht gestellt [2]. Erst ein modernes Verständnis von Krankheiten und ihren Einteilungen sowie der Einzug statistischer Methoden bei der Beurteilung von Behandlungsergebnissen schafften im 19. Jahrhundert die notwendigen Voraussetzungen für eine systematische Bewertung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen. Es dauerte jedoch noch ein weiteres Jahrhundert, bis sich die Methoden dessen, was wir heute Evidenzbasierte Medizin (EbM) nennen, etabliert hatten, die weitgehend unabhängig von der Art der therapeutischen Intervention in der Lage sind, den Nutzen für Patienten abzuschätzen. Obgleich heute unbezweifelbare Erfolge der modernen wissenschaftlichen Medizin vorliegen und die Überprüfung therapeutischer Interventionen zum Standard für die Zulassung und Verwendung von Arzneimitteln geworden ist, halten viele Patienten und Ärzte oder andere Therapeuten an sogenannten komplementär- und alternativmedizinischen Verfahren fest, deren Verwendung aus der Sicht der Wissenschaft ein Festhalten oder einen ‚Rückfall‘ in die Vorwissenschaftlichkeit bedeuten kann [3].

Nachfolgend sollen daher komplementär- und alternativmedizinische Verfahren ebenso wie kontextuelle (Placebo-)Effekte in der pharmakotherapeutischen Praxis vor dem Hintergrund aktueller Studien und Daten kritisch diskutiert werden.

Definitionen

Komplementär- und alternativmedizinische Verfahren

International hat sich für diese Verfahren der Begriff „Complementary and Alternative Medicine“ durchgesetzt und wird mit seiner Abkürzung „CAM“ auch hier verwendet [4]. [Der deutsche Gesetzgeber verwendet für die unten schwerpunktmäßig besprochenen Medikamentengruppen den Begriff der „Besonderen Therapierichtungen“.]

Nach einer Expertenschätzung [5] gibt es etwa 400 gegenwärtig praktizierte Verfahren der CAM, die von der Anthroposophie und Aromatherapie über Bachblütentherapie, Homöopathie, Naturheilkunde, Phytotherapie bis zu Tai Chi und Yoga reichen. Eine unstrittige positiv formulierte Definition der CAM scheint unmöglich. Keines der positiven Kriterien, die zur Charakterisierung bemüht werden [6], [7], [8] (vgl. auch Tabelle 1), trifft auf alle komplementärmedizinische Verfahren gleichermaßen zu, da sich deren methodische Ansätze zum Teil überschneiden oder widersprechen.

Je nach Perspektive wird für die in Rede stehenden Verfahren eine Vielzahl nicht immer bedeutungsgleicher Sammelbezeichnungen verwendet (siehe Tabelle 2). Manche von ihnen betonen vor allem die außenseiterhafte Provenienz oder Methodik, andere die vergleichsweise geringen Nebenwirkungen („Sanftheit“), wieder andere stellen den „ganzheitlichen“ Ansatz von CAM-Maßnahmen in den Vordergrund. Andere Begriffe schließlich betonen einen Abstand zur wissenschaftlich orientierten Medizin und versuchen, diese mit dem Begriff „Schulmedizin“ abzuwerten.

In erster Linie lassen sich die Verfahren der CAM über ihre Distanz zur wissenschafts-orientierten Medizin definieren. Dies ist auch von der überwiegenden Zahl ihrer Vertreter intendiert. In der Tat scheinen nicht wenige CAM-Verfechter mit Blick auf die genannten Verfahren uninteressiert an wissenschaftlicher Erklärung und Überprüfung und nicht dazu bereit, die eigenen therapeutischen oder diagnostischen Strategien in Frage zu stellen, wenn sich diese nicht als erfolgreich erweisen (siehe Abbildung 1, Therapiegruppe 2c). Vertreter einiger Verfahren verzichten auch grundsätzlich auf eine Überprüfung ihrer Therapieformen, andere bestreiten die Anwendbarkeit statistischer Verfahren mit dem Hinweis auf die erforderliche Individualisierung ihrer therapeutischen Strategien (siehe Abbildung 1, Therapiegruppe 2a). Andererseits wird zunehmend auch von CAM-Seite Forschungsbedarf angemahnt und auf bereits vorhandene Untersuchungsergebnisse aus klinischen Studien, systematischen Re-

Tabelle 1: Unterschiedliche Kriterien zur Charakterisierung von komplementär- bzw. alternativmedizinischen Methoden

▪ Ganzheitlichkeit (z.B. Anthroposophie)
▪ Individualisiertes Vorgehen (z.B. Homöopathie)
▪ Natürlichkeit (z.B. Phytotherapie)
▪ Nebenwirkungsfreiheit (z.B. Naturheilverfahren)
▪ Lange Tradition (z.B. Ayurveda, traditionelle chinesische Medizin)
▪ Bedeutung von Heilerpersönlichkeiten (Hildegard von Bingen, Samuel Hahnemann, Rudolf Steiner)

Tabelle 2: Bezeichnungen für alternative Therapie- und Diagnoseverfahren, nach [81]

Bezeichnungen:
▪ Alternative Medizin, alternative Heilmethoden
▪ Außenseitermethoden/-medizin, nicht etablierte Medizin, Paramedizin
▪ Besondere Therapierichtungen
▪ Erfahrungsheilkunde, Erfahrungsmedizin
▪ Ganzheitsmedizin, holistische Medizin
▪ Komplementärmedizin, Komplementär- und Alternativmedizin (englisch: „CAM“)
▪ Naturheilverfahren, (klassische) Naturheilkunde, naturgemäße Heilweisen
▪ Nicht anerkannte Behandlungsmethoden
▪ Sanfte Medizin, grüne Medizin, biologische Medizin
▪ Scharlatanerie, Quacksalberei
▪ Unkonventionelle Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (UUB), Unkonventionelle Medizinische Richtungen (UMR)
▪ Volksmedizin, traditionelle Medizin, Ethnomedizin

(Die Tabelle vermittelt eine Übersicht über die Begriffsvielfalt, ein wissenschaftlicher Anspruch auf Vollständigkeit und Systematik ist damit nicht verbunden).

views und Metaanalysen hingewiesen [9], [10], [11], [12]. Doch selbst wenn diese Studien und systematischen Reviews den medikamentösen CAM-Verfahren keine relevante therapeutische Wirkung bescheinigen, werden daraus oft keine Konsequenzen für deren Verwendung gezogen. Anerkennung wird weniger auf dem Wege wissenschaftlicher Seriosität zu erreichen versucht als durch Lobbyarbeit, die auf nationaler und internationaler Ebene stattfindet [8], [9], [10], [13].

Zusammenfassend also wird die CAM-Definition – sei es aus der Binnen-, sei es aus der Außenperspektive – von zwei wesentlichen Aspekten dominiert. Der eine betont die sanfte oder auch „außenseiterhafte“ Methodik und Provenienz, der andere die „anti-wissenschaftliche“ Grundlage der diesem Lager zugehörigen Verfahren. Vor diesem Hintergrund stellt bereits die geeignete Begriffswahl ein erhebliches Problem dar [14]. Als pragmatische Lösung bietet sich an, CAM als diejenige Behandlungsdomäne zu verstehen, die nach dem Selbstverständnis ihrer Vertreter und Opponenten außerhalb der wissenschaftlich orientierten Medizin steht. Diese Definition bildet den heute überwiegenden Sprachgebrauch ab und wird auch von uns im Folgenden verwendet. Damit bleibt CAM ein unscharfer (fuzzy) heuristischer Begriff. Grundsätzlich wird nicht ausgeschlossen, dass Maßnahmen, die heute CAM zugerechnet werden, nach entsprechenden Wirksamkeitsbelegen morgen der wissenschaftlich orientierten Medizin zugehören. Ein solcher Wechsel einzelner CAM-Verfahren in die wissenschaftlich orientierte Medizin

würde jedoch nicht den therapeutischen Wert anderer, geschweige denn aller CAM-Verfahren belegen.

Schulmedizin als wissenschaftsorientierte Medizin

Zum grundlegenden Selbstverständnis der neuzeitlichen konventionellen Medizin gehören die Überzeugungen, dass Entstehung und Behandlung von Krankheiten prinzipiell im Rahmen eines naturwissenschaftlichen Weltbildes kausal erklärbar sind, und dass Behandlungserfolge generalisierbar und messbar sein müssen. Diese Verpflichtung auf Erklärungskohärenz und methodologische Rationalität reduzieren nun aber keineswegs die Medizin selbst auf eine Naturwissenschaft. Vielmehr geht es ihr nach verbreitetem Dafürhalten als „Handlungswissenschaft“ [15], [16] primär um die gesundheitlichen Interessen von Patienten. Zu deren Beförderung bedient sie sich wissenschaftlicher Methoden und Einsichten, die nicht auf die Naturwissenschaften beschränkt sind, sondern etwa auch Psychologie, Sozialwissenschaften oder Anthropologie umfassen. Zudem benötigt sie Wertorientierungen, bedient kulturelle Erwartungen und hängt an sozialen Übereinkünften, die selbst nicht wissenschaftlich begründet werden können.

Weil mit und in der Medizin gehandelt werden muss und dies allzu oft, *ohne* befriedigende (validierte oder gar wissenschaftlich erklärte) Therapien etc. an der Hand zu

haben, wäre es überzogen von der vorfindlichen Schulmedizin als „wissenschaftlicher Medizin“ zu reden. Letztere ist vielmehr ein Ideal, an dem sich die Schulmedizin ausrichtet. Diese sollte man daher richtiger als „wissenschaftlich orientierte Medizin“ bezeichnen und damit nicht jeden einzelnen ihrer Vertreter und gewiss nicht jede ihrer Praktiken, sondern das Gesamtunterfangen mit seiner Grundorientierung meinen.

Auch wenn es unter Wissenschaftstheoretikern anhaltende Kontroversen darüber gibt, was genau unter Wissenschaft zu verstehen ist, bestehen konsensfähige Minimalstandards. Für die Medizin, als praktische Wissenschaft, besteht dieser wissenschaftliche Minimalstandard in vier Grundannahmen, die im Folgenden näher präzisiert werden sollen.

(I): Das erste Merkmal wissenschaftlicher Medizin besteht in der Forderung, für medizinische Interventionen (hier Arzneimittel) empirisch nachzuweisen, dass sie klinischen Patientennutzen bewirken. Genauer bedeutet dies, Behandlungserfolge in den beiden patientenrelevanten Zieldimensionen der Lebenszeitverlängerung oder der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (durch positive Beeinflussung von Beschwerden und Komplikationen) und die Abwesenheit nicht tolerierbarer unerwünschter Wirkungen nachzuweisen. In Einzelfällen können bei neuen Behandlungen so dramatisch große, häufig lebensrettende Wirkungen auftreten, dass ihre Validierung keiner kontrollierten Versuchsbedingungen mehr bedarf und dass diese ethisch nicht zu vertreten wären (exemplarisch: Insulin bei diabetischem Koma, Vitamin B12 bei Perniziosa, Streptomycin bei tuberkulöser Meningitis, Penicillin G bei Streptokokkeninfektionen) [17]. Normalerweise jedoch erfolgt der Nutznachweis durch Sammeln und Auswerten aggregierter Patientendaten in klinischen Studien mithilfe geeigneter biometrischer Methoden. Genau genommen werden also Nutzenchancen und Schadensrisiken ermittelt. Mit solchen stochastischen Experimenten (z.B. randomisierten kontrollierten Versuchen) soll und kann nicht primär beantwortet werden, wie eine Therapie wirkt, sondern nur ob sie es tut [18]. Diese Experimente mit zufälliger Zuteilung von Behandlungsoptionen tragen zur Lösung der Frage bei, ob die Änderung eines Krankheitsverlaufes nur in zeitlicher Korrelation mit einer Behandlung eingetreten (post hoc) oder auch kausal durch dieselbe bedingt ist (propter hoc). So strittig Einzelfragen bei der Wahl der Evidenzanforderungen auch innerhalb der wissenschaftlich orientierten Medizin sind, tangiert dies in keiner Weise deren Grundverpflichtung auf kritische Bewertung medizinischer Maßnahmen nach bestmöglichen Standards. Zudem ist sie darauf verpflichtet, aus solchen Ergebnissen Konsequenzen für therapeutische Empfehlungen zu ziehen. Das heißt insbesondere, therapeutische Verfahren auszuschließen, wenn diese sich als nicht wirksam oder als zu schädlich erweisen.

(II): Das systematische Bemühen um rationale Erklärungen für die Entstehung, Prävention und Behandlung von Krankheiten ist das zweite zentrale Merkmal wissenschaftlich orientierter Medizin. Ihrem Selbstverständnis nach

ist das Verstehen medizinisch relevanter Ursache-Wirkungs-Beziehungen mithilfe von Theoriebildung und systematischer experimenteller Hypothesensicherung weder ein bloßer Wunsch noch einer von mehreren möglichen Wegen zu effektiver Medizin. Vielmehr soll dieses Bemühen einer schrittweisen Verbesserung ärztlichen Handelns dienen und ist Teil einer aufgeklärten Weltsicht, die medizinische Phänomene und nicht zuletzt therapeutische Erfolge für prinzipiell verstehbar hält. Zusätzlich zu ihrer prinzipiellen Forderung nach empirischer Validierung medizinischer Interventionen lehnt die wissenschaftliche Medizin Therapieformen ab, die grundlegenden Erkenntnissen der Naturwissenschaften widersprechen, wie dies etwa die Homöopathie tut.

Das in (I) und (II) zum Ausdruck gebrachte Grundcredo gilt unbeschadet der Tatsache, dass auch gegenwärtig noch sehr viele Krankheiten gar nicht oder unbefriedigend erklärbar sind, und dass innerhalb der wissenschaftlich orientierten Medizin zahllose kontroverse Auffassungen bestehen. Immerhin zeichnet sich ein großer Teil der Behandlungsregeln der wissenschaftlichen Medizin dadurch aus, dass sie sich auf plausible, aber falsifizierbare deterministische Modelle und auf stochastische Resultate stützen können. Prinzipiell, das sei noch einmal betont, sind der deterministische und der stochastische Erkenntnisweg voneinander unabhängig, doch besteht zwischen beiden eine enge Wechselbeziehung. Modellvorstellungen bewähren sich im stochastischen Therapieversuch häufig nicht. Stochastische Experimente können dagegen erfolgreich sein, bevor eine adäquate Modellvorstellung zum Wirkmechanismus einer Therapie besteht.

Mit Blick auf CAM- und Placebo-Behandlungen (s.u.) ist zu betonen, dass der stochastische Erkenntnisweg auch solchen Arzneimitteln eine Nachweismöglichkeit ihrer Wirksamkeit gibt, für die keine Wirksamkeitsmodelle mit naturwissenschaftlichen Grundannahmen vorliegen. Wirksamkeitsprüfungen mit dem Instrumentarium der evidenzbasierten Medizin setzen grundsätzlich keine Erklärungsmodelle für die zu testenden Effekte voraus.

(III): Zur wissenschaftlichen Medizin kann es keine vernünftige Alternative geben. Eine wissenschaftliche Pharmakotherapie bedarf keiner Ergänzung, keines Komplements. Die wissenschaftliche Medizin entwickelt sich unter Elimination von Therapieformen mit fehlender Wirksamkeit bzw. nicht akzeptablem Nutzen-Risikoverhältnis und unter Integration neuer Methoden unterschiedlicher Provenienz.

Zusammenfassend ergeben sich auf der Grundlage von (I)–(III) Anwendungsempfehlungen für therapeutische Verfahren (Abbildung 1, [19]). In erster Linie empfohlen werden Verfahren mit plausiblen Wirksamkeitsmodell und positiver Evidenz (1a der Abbildung). Eine mögliche Anwendung kann sich ergeben, wenn die Evidenz positiv ist, auch dann, wenn ein plausibles Wirksamkeitsmodell (noch) fehlt (1b), ebenso wie im Fall eines plausiblen Wirksamkeitsmodells aber (noch) fehlender Evidenz (1c), eine in der wissenschaftlich orientierten Medizin nicht seltene Situation. Entscheidungskriterien sind das Fehlen von Alternativen nach 1a und therapeutische Dringlich-

	Evidenz			Wirksamkeitsmodell*		Anwendung
	positiv	negativ	fehlend	vorhanden	fehlend	
1a	X			X		empfohlen
1b	X				X	möglich
1c			X	X		möglich
2a			X		X	abzuraten
2b		X		X		abzuraten
2c		X			X	abzuraten

* naturwissenschaftskonsistent, deterministisch

Abbildung 1: Anwendungsempfehlung und Begründung von Therapien in der Medizin [19]

keit. Abzuraten ist dagegen von Therapieformen mit negativer Evidenz unabhängig von der Plausibilität des Wirksamkeitsmodells (2a, 2b) wie auch von solchen mit fehlendem Modell und fehlender Evidenz (2c). [Zu verweisen ist auf die sprachlich naheliegende Verwechslung von negativer Evidenz (= es liegen valide Studien mit negativem Ausgang vor) und fehlender Evidenz (= es liegen keine validen Studien vor).]

(IV): Zusätzlich zu ihrer Selbstverpflichtung auf Wissenschaftlichkeit bei der Wahl ihrer Mittel ist die Medizin eine patientenbezogene, praktische Disziplin [20], [21]. Dies verlangt Berücksichtigung psychologischer, soziologischer und ökonomischer Erkenntnisse. Insbesondere stellt sich die Frage, inwieweit die Entwicklung der modernen Medizin die postulierte Einheit von Körper und Geist berücksichtigt und ihrer Patientenbezogenheit ausreichend gerecht wird. Ärztlicher Erfahrung entspricht nicht nur, dass körperliche Erkrankungen ein ganzes Spektrum seelischer Begleiterscheinungen und Folgen haben, sondern auch, dass bei derselben körperlichen Krankheit dieses Spektrum erheblich variieren kann. Seelische Begleiterscheinungen und Folgen körperlicher Erkrankungen bedürfen ebenso der „verstehenden Einsicht“ wie körperliche Funktionsstörungen [22].

Dieser unbestrittenen ärztlichen Einsicht zum Trotz wird die moderne wissenschaftlich orientierte Medizin gerade dieser Dimension häufig nicht gerecht. Hierzu tragen die zurzeit geltenden Regeln der Ökonomisierung wesentlich bei. Der Zeitdruck, unter dem viele Ärzte arbeiten müssen, die relative Vernachlässigung der „sprechenden Medizin“ im Ausbildungs- und Vergütungssystem und die Dominanz technischer Methoden werden von vielen Patienten negativ wahrgenommen. Die Vernachlässigung der persönlichen Zuwendung, des individualisierten Blicks, der nicht-technischen Perspektive auf den einzelnen Kranken und seine ganz eigene Krankheitserfahrung können zu Defiziten führen und die wissenschaftlich orientierte Medizin in den Augen der Patienten unattraktiv machen.

Komplementär- und alternativmedizinische Verfahren der Arzneitherapie – näher betrachtet

Therapieformen und -richtungen mit besonderem rechtlichen Status

In Deutschland werden phytotherapeutische, homöopathische und anthroposophische Verfahren häufiger in Anspruch genommen als in anderen Ländern. Dies erklärt sich u.a. mit der rechtlichen Sonderstellung für sogenannte „Besondere Therapierichtungen“, die seit 1974 im Arzneimittelgesetz (AMG) und in der Sozialgesetzgebung (SGB V) eingeführt wurde. Zudem ist es den Krankenkassen seit 2012 gesetzlich erlaubt, nicht verschreibungs-, aber apothekenpflichtige Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel sowie Leistungen nicht zugelassener Leistungserbringer als „Satzungsleistungen“ anzubieten, soweit diese nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss ausgeschlossen wurden. Viele Kassen machen von dieser Möglichkeit Gebrauch, u.a. aus Gründen des Wettbewerbs. Verglichen mit den Arzneimitteln der wissenschaftlich orientierten Medizin, für die valide Resultate kontrollierter Studien vorzulegen sind, wird besagten CAM-Verfahren also eine erleichterte Zulassung erlaubt, solange sie im Binnenkonsens von Kommissionen der eigenen Therapierichtung befürwortet werden. Die „ausdrückliche Berücksichtigung“ dieser Therapierichtungen wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit einem „Wissenschaftspluralismus auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie“ [23] begründet – so als gehe es darum, aus theoretisch gleichwertigen Angeboten das im Kontext am besten Geeignete auszuwählen. Wissenschaft und Nicht-Wissenschaft können aber begriffslogisch nicht als Elemente eines „Wissenschaftspluralismus“ zusammengefasst werden.

Phytotherapie

Phytopharmaka gehören – nicht nur in Europa – historisch zu den am längsten verwendeten Arzneimitteln und sind Bestandteil vieler volksheilkundlicher Traditionen wie etwa der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) oder der traditionellen indischen Heilkunst (Ayurveda). Ursprünglich wurden zur Behandlung ausschließlich unveränderte Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt, was teils praktisch begründet gewesen sein mag, teils antiken und mittelalterlichen Vorstellungen entsprach, wonach Pflanzen als Ganzes Träger heilungsfördernder Qualitäten waren. Die bereits im 14. Jahrhundert von Paracelsus artikulierte Hoffnung, die heilungsfördernde „Quinta essentia“ aus der Gesamtpflanze zu isolieren, wurde erst im 19. Jahrhundert mit der Reindarstellung von Pflanzeninhaltsstoffen realisiert, die auch heute noch als Arzneimittel verwendet werden.

Damit wurde es möglich, einen chemisch identifizierten Wirkstoff in definierter und reproduzierbarer Dosis ohne gleichzeitige Gabe unnötiger oder gegebenenfalls nebenwirkungsträchtiger Begleitstoffe zur Behandlung von Krankheiten einzusetzen. Beispiele für die chemisch definierten Substanzen der begründeten Pharmakotherapie, die aus der historischen Phytotherapie entwickelte wurden, sind etwa das 1805 isolierte Morphin sowie Artemisinin, ein Malariamittel der jüngeren Zeit [24], [25]. Aufgrund ihrer wissenschaftlichen Validierung werden sie aber längst nicht mehr als Phytotherapeutika im engeren Sinne bezeichnet [26].

Phytopharmaka im eigentlichen Sinne bestehen hingegen aus Zubereitungen ganzer Pflanzen oder Pflanzenteile und sind daher immer Vielstoffgemische. Mit der Intention, die Phytotherapie rationaler zu gestalten, werden heute zumeist industrielle Pflanzenextrakte eingesetzt, die auf Wirk- oder Leitsubstanzen standardisiert wurden (sogenannte „Rationale Phytotherapie“). Die oft zur Bestätigung der Wirksamkeit der Phytotherapie als Therapierichtung angeführten Belege beziehen sich in der Regel auf derartige Präparate. Für einige von ihnen liegen durchaus positive Wirksamkeitsbelege vor, beispielsweise für Colchicum (Herbstzeitlosen)-Extrakt zur Akutbehandlung der Gicht [27], [28], [29]. Für andere, etwa Mistelpräparate, konnte bislang kein zweifelsfrei anerkannter Beweis für den Nutzen in der Krebsbehandlung gesichert werden (s.u.). Insgesamt ist aber auch bei den Monoextrakt-Präparaten die Datenlage recht spärlich, sei es aufgrund schlechter Studienqualität, sei es, weil die Herstellerfirmen von Präparaten, die nicht dem Patentschutz unterliegen, nur ein geringes Interesse an aufwendigen Prüfungen zu relevanten klinischen Endpunkten haben [30], [31].

Neben gesicherten Nutzenbelegen fehlen für Phytopharmaka zudem häufig Daten zu ihrer Sicherheit oder Unbedenklichkeit. Denn entgegen der weit verbreiteten Vorstellung, dass die natürliche Herkunft pflanzlicher Präparate deren „sanfte“ Wirkung garantiere, können Phytopharmaka mit erheblichen Nebenwirkungen (beispielhaft: Marktrücknahme von Kava Kava wegen Hepatotoxizität,

Nephrotoxizität der Aristolochiasäure) oder Wechselwirkungen (z.B. Hypericum-Präparate) einhergehen und zudem durch Schwankungen in Echtheit, Reinheit und Wirkstoffgehalt erhebliche Risiken bergen [32], [33], [34], [35], [36], [37].

Besonders schlecht ist die Datenlage zu den Nutzenchancen und Schadensrisiken sogenannter traditioneller Phytopharmaka, einschließlich solcher fernöstlicher Provenienz, die zum Teil im Rückgriff auf antike und mittelalterlich-spirituelle oder populärmedizinische Vorstellungen (z.B. „Hildegardmedizin“, Ayurveda) propagiert werden. Dabei muss eine Behandlung mit Vielstoffgemischen, von denen nur einer oder einige Stoffe für die Wirkung verantwortlich sind, während die übrigen entbehrlich oder potentiell risikoträchtig sind, als historisch gewachsene, aber begründungsbedürftige Therapieform angesehen werden [16]. Vertreter solcher Verfahren propagieren demgegenüber, dass eine Heilpflanze mehr sein könne als die Summe ihrer Inhaltsstoffe (Wirkungssynergismus, Neutralisierung von Nebenwirkungen), was aus Sicht der wissenschaftlich orientierten Medizin allerdings konkret zu belegen wäre.

Homöopathie

Die Homöopathie wurde von Samuel Hahnemann ab Ende des 18. Jahrhunderts entwickelt – also in einer Zeit fortschrittlicher medizinisch-naturwissenschaftlicher Theorienbildung, aber überwiegend noch vorwissenschaftlicher Praktiken in der tatsächlichen Patientenbehandlung. So waren etwa der oft praktizierte Aderlass oder die Gabe pflanzlicher oder mineralischer Mittel aus der noch weitgehend mittelalterlichen Apotheke häufig unwirksam und nicht selten reich an drastischen Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund erscheint zwar die Präferenz vieler damaliger Patienten für die neue „sanfte“ Heilmethode, die ohne derartige Nebenwirkungen auskam, durchaus verständlich. Gleichwohl waren die wesentlichen Prinzipien der Homöopathie schon nach damaligen wissenschaftlichen Maßstäben nicht plausibel zu erklären. Diese Erklärungsnot waren damals und in den folgenden Jahrzehnten Anlass für Kritik nicht nur durch naturwissenschaftlich orientierte Ärzte, sondern auch durch „unorthodoxe“ Anhänger der Homöopathie. Dennoch gewann die Homöopathie Sympathien bei weiten Teilen der Bevölkerung, insbesondere auch bei einflussreichen Kreisen in Bürgertum und Adel, was gewiss zu ihrer gesellschaftlichen Legitimation und auch zur späteren staatlichen Fördermaßnahmen („Neue Deutsche Heilkunde“, „Binnenanerkennung“ im 2. GKV-Neuordnungsgesetz von 1997) beitrug.

Gegenwärtig wird die unbestreitbare Beliebtheit der Homöopathie und anderer CAM-Verfahren, wie sie in Umfragen ermittelt werden kann (etwa [38]) zum Surrogatparameter für deren Wirksamkeit erhoben. Aber die eigentliche Kernfrage, ob der positive Effekt dieser Therapieformen hinreichend belegt ist, bleibt in öffentlichen Darstellungen meist unberücksichtigt. Doch gerade weil die grundlegenden Prinzipien der Homöopathie – das „Simi-

leprinzip“ (Ähnliches heilt Ähnliches) oder das Verfahren der „Potenzierung/Dynamisierung“ – wissenschaftlich nicht erklärt werden können, ist ein stringenter Wirksamkeitsnachweis besonders notwendig.

Die Hahnemannschen Arzneimittelpfahrungen waren keine Prüfungen auf Wirksamkeit, sondern Ermittlungen von Arzneimittelsymptomen („Arzneimittelbild“) am Gesunden, die oft im Selbstversuch vorgenommen wurden [2]. Weder Arzneimittelnachprüfungen im Auftrag des nationalsozialistischen Reichsgesundheitsamtes noch entsprechende Untersuchungen durch den diesbezüglich skeptischen Paul Martini erbrachten relevante Unterschiede zu Placebogabe [39], [40], [41], [42], [43], [44]. Während allerdings aus der Zeit vor dem 2. Weltkrieg nur wenige und sporadische Beobachtungen zur therapeutischen Wirksamkeit von Homöopathika vorliegen, sind seither zahlreiche klinische Studien erschienen, die jedoch oft methodisch unzureichend sind. Die Auswertung dieser Studien mit Methoden der evidenzbasierten Medizin, also durch Metaanalysen und systematische Reviews, ergab nach hoher internationaler Übereinstimmung, für Homöopathika keine der Placebogabe überlegene Wirksamkeit [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67].

Weil diese alternativmedizinische Therapierichtung in der Praxis und in der öffentlichen Wahrnehmung eine erhebliche Rolle spielt, seien einige Resümeees zitiert. So schreiben

- die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme von 1998: „Da über 140 Jahre Existenz von und Erfahrungen mit Homöopathie einschließlich der Auswertung ihrer Ergebnisse mit modernen Metaanalysen nicht in der Lage waren, ihre Wirksamkeit wahrscheinlich zu machen ... ist es bedenklich, wenn dennoch immer weitere kostenträchtige Studien gefordert werden, anstatt Konsequenzen aus dem bisherigen Wissensstand zu ziehen“ [1], ähnlich [68].
- das House of Commons des britischen Parlaments im Jahr 2005: „... there is no credible evidence of efficacy for homeopathy, which is an evidence based view. ... To maintain patient trust, choice and safety, the Government should not endorse the use of placebo treatments, including homeopathy. Homeopathy should not be funded on the NHS and the MHRA should stop licensing homeopathic products“ [69].
- das National Center for Complementary and Alternative Medicine im Jahr 2013: „Most rigorous clinical trials and systematic analyses of the research on homeopathy have concluded that there is little evidence to support homeopathy as an effective treatment for any specific condition“ [70].
- und jüngst die australische Regierungsinstitution National Health and Medical Research Council (NHMRC): „Conclusions: Based on the assessment of the evidence of effectiveness of homeopathy, NHMRC concludes that there are no health conditions for which

there is reliable evidence that homeopathy is effective“ [71].

Anthroposophische Medizin

Die anthroposophische Medizin basiert auf der spirituellen Weltanschauung ihres Entwicklers Rudolf Steiner (1861–1925). Sie versteht sich als wissenschaftliche Erweiterung der Heilkunst um Dimensionen der geistigen Welt, deren Erkundung über die Einseitigkeit der bloßen Naturerkenntnis hinausgehe. Von den postulierten Ebenen („Wesensgliedern“) physischer Leib, Ätherleib, Astralleib und Ich-Organisation sei nur der physische Leib der naturwissenschaftlichen Erkenntnis zugänglich. Die anderen Ebenen hingegen bedürften der Erschließung durch Imagination, Inspiration und Intuition dazu besonders befähigter Personen. Krankheit und ihre Heilung werden als gestörtes bzw. wieder hergestelltes Verhältnis der oben genannten Wesensglieder verstanden.

Der Einsatz anthroposophischer Heilmittel, die pflanzlicher, mineralischer oder tierischer Herkunft sein können, wird über die Wesensverwandtschaft zwischen Mensch und Natur begründet und soll Einfluss auf die genannten Wesensglieder ausüben. Die Anwendung der Mistel für die Tumorthherapie etwa wird über die phänomenale Analogie (parasitär autonomes Wachstum bei Mistel wie Tumor) begründet und soll zur Übertragung ätherischer Kräfte von Baum und Mistel auf den Menschen führen. Da Steiner selbst das Experiment als Erkenntnisgrundlage für die Arzneimitteltherapie ausdrücklich ablehnt, ist nicht verwunderlich, dass die Bewertbarkeit anthroposophischer Therapien mit dem Instrumentarium der Evidenzbasierten Medizin von deren Vertretern oft bestritten wird und dass für anthroposophische Heilmittel nur unzureichende Wirksamkeitsstudien vorliegen [72], [73], [74], [75], [76]. Dies wird auch für die Behandlung von Tumorkranken mit Mistelpräparaten geltend gemacht, für die zwar kontrollierte Versuche vorliegen, aber weder eine Wirkung auf die Tumorprogression noch auf die Überlebenszeit gesichert sind, während Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen der Überprüfung bedürfen [77], [78], [79], [80].

Wissenschaftlich besehen gibt es keinen Anlass, von der zusammenfassenden Beurteilung der Bundesärztekammer abzuweichen, die in ihrem Memorandum von 1993 zur Arzneibehandlung im Rahmen „besonderer Therapierichtungen“ schreibt:

„Für objektiv wirksame Behandlungsverfahren ist kennzeichnend, dass sie mit den allgemein anerkannten Vorstellungen von der Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten kompatibel sind und ihnen ein Konzept zugrunde liegt, das entweder experimentell oder durch vom jeweiligen Therapeuten unabhängige, reproduzierbare Erfahrung gestützt wird. Dies trifft auf die Verfahren der besonderen Therapierichtungen Homöopathie und Anthroposophie nicht zu.“ [39]

Inanspruchnahme

Systematische Untersuchungen zu diesen Fragen wurden erstmals 2002 in einem im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes erschienenen Report „Inanspruchnahme alternativer Methoden“ in der Medizin [81] veröffentlicht sowie nachfolgend in Modellprojekten einiger gesetzlicher Krankenkassen [82]. Die seit Mitte der neunziger Jahre durchgeführten Projekte und Befragungen ergaben, dass knapp Dreiviertel der erwachsenen Deutschen Erfahrungen mit Naturheilmitteln gemacht hatten und dass dieser Anteil deutlich höher lag als zum Vergleichszeitpunkt 1970 [81]. Übereinstimmend zeigte sich, dass die Nutzung von CAM-Verfahren bei Frauen sehr viel häufiger war als bei Männern und zudem positiv mit dem Steigen des Bildungsniveaus korreliert. Der Gesundheitsmonitor 2002 bestätigte die steigende Popularität alternativer Medizin und kam zu ähnlichen Zahlen [83]. Eine repräsentative Studie ergab, dass in der Altersgruppe der 18- bis 69-Jährigen etwa 70 Prozent der Frauen und 54 Prozent der Männer in den zwölf Monaten vor der Befragung mindestens ein CAM-Verfahren genutzt hatten. Am häufigsten waren Phytotherapie, Homöopathie und Akupunktur vertreten und höhere Schulbildung korrelierte mit höherem Nutzungsgrad [84]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten vergleichbare Erfragungen für die Stadt Lübeck [85] und für die Mitglieder einer privaten Krankenversicherung [86], [87]. Auch bei Kindern spielen CAM-Verfahren wie Homöopathie und Phytotherapie eine Rolle, wie eine 2012 publizierte Studie an zwei deutschen Kohorten zeigte. So hatten 24% der untersuchten Kinder in den vier Wochen vor der Befragung homöopathische Arzneimittel und 11,5% phytotherapeutische Arzneimittel eingenommen, wobei letztere Inanspruchnahme positiv mit einem höheren Bildungsniveau der Mütter assoziiert war [88].

Bereits der Gesundheitsmonitor 2002 befasste sich auch mit der Patientenperspektive auf CAM [83]. Es zeigte sich, dass Frauen der Komplementärmedizin öfter mit Sympathie gegenüberstanden als Männer; ähnliches fand sich auch für Menschen mit einem höheren Bildungsniveau, während Altersunterschiede kaum einen Einfluss hatten. Die Selbsteinstufung des eigenen Gesundheitszustandes schien kaum eine Bedeutung zu haben. Wer hingegen angab, im Alltag sehr stark auf seine Gesundheit zu achten, war deutlich häufiger auch Anhänger von CAM-Methoden. Persönliche Erfahrungen mit diesen Verfahren übten einen positiv verstärkenden Effekt aus – und zwar weitgehend unabhängig davon, ob der erhoffte medizinische Erfolg eingetreten war oder nicht.

Dieser letztgenannte Befund wird darauf zurück geführt, dass CAM-Verfahren bzw. CAM- Therapeuten Wirkungen erzeugen, die nicht im engeren Sinne dem klinischen Nutzen zugerechnet werden, sondern eher der Erfüllung des Bedürfnisses nach Kommunikation, nach sozialer und emotionaler Unterstützung und auch danach, dem Kranksein einen Sinn zu geben. So wurden als positive Besonderheiten von CAM-Maßnahmen betont, dass seelische Krankheitsursachen einbezogen würden und

die Therapeuten sich für die Patienten mehr Zeit nähmen. Gleichzeitig wiesen viele Befragte aber auch auf die Risiken und begrenzten Indikationen von CAM-Verfahren hin – die insbesondere bei unklaren oder lang anhaltenden Beschwerden einzusetzen seien. Dass CAM mit wissenschaftlich orientierter Medizin konkurrieren oder diese gar ersetzen solle, erschien den meisten nicht sinnvoll [83]. Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere repräsentative Befragungen [84], [85], [86], [87].

Vergleichbare Daten liefern neuere Ärztebefragungen. So berichteten bei einer 2009 durchgeführten repräsentativen Hausärztebefragung etwa 60 Prozent, dass sie in ihrer Praxis regelmäßig CAM-Verfahren einsetzten [89]. Ähnlich erbrachte ein 2008 publizierter Telefonsurvey bei 516 deutschen Hausärzten, dass 51 Prozent CAM-Methoden anwenden [90].

Kosten

Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller berichtet regelmäßig über Apothekenumsätze von homöopathischen und pflanzlichen Arzneimitteln. Im Jahr 2013 wurden demnach für beide Kategorien zusammen 1,78 Milliarden Euro ausgegeben, wobei knapp drei Viertel der Ausgaben auf die pflanzlichen Arzneimittel entfielen (Abbildung 2). Eine ärztliche Verordnung lag bei den homöopathischen Arzneimitteln bei einem Fünftel des Umsatzes vor, bei den pflanzlichen in knapp einem Sechstel. Allerdings führt eine ärztliche Verordnung nicht automatisch zu einer Leistungsübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Nach Daten des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie geht vielmehr die GKV-Leistungsübernahme für beide Arzneimittelkategorien seit 2004 zurück (Abbildung 3); der Anteil beider an den Arzneimittelausgaben der GKV insgesamt, die deutlich stiegen, hat sich damit seit 2004 mehr als halbiert und lag 2013 bei 0,27% [91].

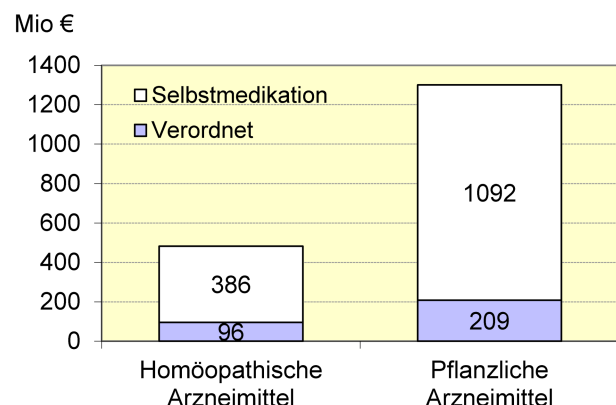


Abbildung 2: Apothekenumsätze für homöopathische und pflanzliche Arzneimittel in Deutschland 2013, Angaben des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (2014)

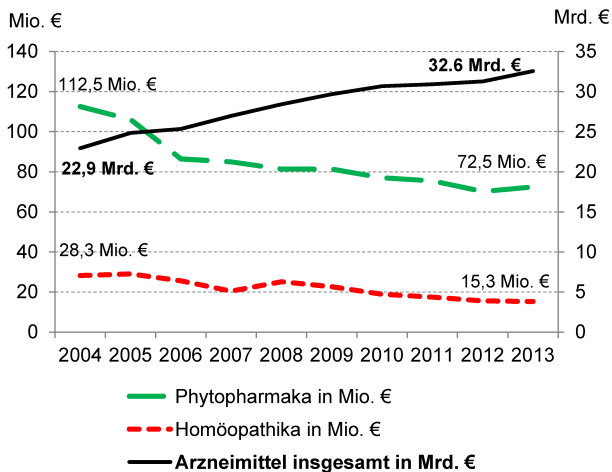


Abbildung 3: Leistungsausgaben der GKV für Homöopathika und Phytopharmaka sowie Arzneimittel insgesamt 2004–2013, Angaben des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie, verschiedene Jahre

Allerdings sind bei dieser Statistik die Ausgaben für homöopathische und pflanzliche Arzneimittel als Satzungsleistungen (seit 2012) nicht einbezogen sowie administrative Anpassungen nicht auszuschließen. Insgesamt macht die Belastung der GKV durch die beiden Arzneimittelkategorien einen sehr kleinen Anteil aus. Ferner gaben die privaten Krankenversicherer für Arzneimittel der „besonderen Therapierichtungen“ im Jahr 2011 insgesamt knapp 40 Mio. Euro aus. Von den Gesamtausgaben für Arzneimittel entfallen bei der PKV gerundet 1,1% auf die Homöopathie, 0,5% auf die Anthroposophie und 2,7% auf die Phytotherapie (Wissenschaftliches Institut der PKV; persönliche Mitteilung). Der ganz überwiegende Anteil an CAM-Kosten wird privat getragen.

Placebobehandlung: näher betrachtet

Allgemeines

Psychosoziale und kontextuelle Faktoren können für den Therapieerfolg einer Medikation eine große Rolle spielen. Das zeigen die Medizingeschichte und die tägliche Erfahrung des Arztes ebenso wie Belege aus wissenschaftlichen Untersuchungen. Zu den hierbei wichtigen Faktoren gehören die Erwartungen des Patienten, ärztliche Empathie und Zuwendung sowie das therapeutische Ritual von Arzneiverordnung und -applikation. Bei Scheinmedikamenten (Placebos) ohne aktiven Arzneistoff kommt ihnen sogar die therapeutische Hauptrolle zu. Dies ist auch für den ganz überwiegenden Teil der CAM-Therapien anzunehmen.

Darüber, dass Placebos unter bestimmten Bedingungen in der biomedizinischen Forschung, nämlich in den Kontrollgruppen klinischer Studien, eingesetzt werden dürfen, besteht innerhalb der medizinischen Wissenschaftlergemeinschaft weitgehender Konsens, wenngleich manche Details strittig sind [92]. Über die Vertretbarkeit von Pla-

cebos in der therapeutischen Praxis existieren hingegen grundsätzlich sehr kontroverse Auffassungen. Eine Beschäftigung mit dieser Thematik erscheint daher wichtig, wobei es mit einem Blick auf bestehende und vertretene Praktiken nicht nur um „reine“ Placebos (Scheinmedikamente ohne jeden aktiven Wirkstoff) gehen muss, sondern auch um sogenannte „unreine“ oder „Pseudo-Placebos“, d.h. um tatsächliche Arzneistoffe, welche aber für den jeweiligen Krankheitszustand nicht spezifisch wirksam sind.

Seit der vielbeachteten, 1955 veröffentlichten Arbeit „The Powerful Placebo“ von Henry Beecher ist die Annahme weit verbreitet, dass bei vielen Beschwerden etwa 30% der Patienten auf eine Placebogabe ansprechen bzw. dass diese für über 30% der beobachteten Effekte verantwortlich ist [93], [94], [95], [96].

Dabei stellen sich jedoch zahlreiche weitere Fragen, mit denen sich auch die Pharmakologie bei der Erforschung, Entwicklung und klinischen Anwendung von Arzneistoffen befasst: Bei welchen Erkrankungen wirken Placebos? Wie wirken Placebos? Gibt es einen einheitlichen oder gibt es verschiedene Wirkmechanismen? Wer spricht auf Placebos an? Ist ihre Wirkung vorhersehbar und reproduzierbar? Wie lange wirken Placebos? Ist die Placebowirkung dosisabhängig? Haben Placebos unerwünschte Nebenwirkungen? Wie oft werden Placebos in der täglichen Praxis eingesetzt?

Wirksamkeitskontexte

Placeboeffekte wurden bei Behandlungsversuchen ganz verschiedener Erkrankungen, die mit Leidensdruck einhergehen, insbesondere Schmerzen, aber auch Angstzuständen, Depressionen, Morbus Parkinson, gastrointestinalen oder pektanginösen Beschwerden beschrieben [97], [98], [99]. Dabei scheinen subjektiv zu erhebende klinische Endpunkte, wie Schmerz oder Befindlichkeit, besonders „placebosensitiv“ zu sein [96], [98]. Dies schließt objektivierende physiologische Korrelate, wie EEG-Veränderungen z.B. bei Besserung einer Schlaflosigkeit nicht aus. Auf objektive krankheitsspezifische („harte“) Endpunkte wie Tumorstadium oder Überlebenszeit zeigen Placebos hingegen keine oder nur eine vergleichsweise geringe Wirksamkeit [100]. Auch Patienten in Narkose oder Alzheimer-Patienten mit schweren kognitiven Defiziten zeigen keine oder deutlich abgeschwächte Placeboantworten [101], [102]. Diese Befunde legen nahe, dass Placebowirkungen über das Bewusstsein laufen und eher das Krankheitsempfinden als die Krankheit beeinflussen [96], [98], [103], [104], [105]. In üblichen zweiarmigen klinischen Vergleichsstudien – mit einer Verum- und einer Placebogruppe – kann der spezifische Arzneistoffeffekt, aber eben nicht der Placeboeffekt selbst bestimmt werden, da er von anderen Kontexteffekten und Verzerrungen (siehe unten) nicht zu trennen ist. Quantifizierungen des Placeboeffektes auf der Vergleichsgrundlage von Verumeffekten führen daher eher in die Irre und sind bestenfalls von begrenztem praktischem Wert. Um den wirklichen Placeboeffekt zu

Tabelle 3: Mögliche Kontextfaktoren nach Windeler [166]

Patienten-Variablen
Biographie, Lebenserfahrungen, Geschlecht, Alter, kulturelle Zugehörigkeit, Familienstand, Bildung, Beruf, Persönlichkeit, Einstellungen, Kompetenzen/Defizite
Umwelt- und Milieueinflüsse
Soziale Beziehungen, familiäre Bedingungen, Wohnsituation, finanzielle/ökonomische Lage, Ausbildung, berufliche Situation, soziale Schicht, gesellschaftspolitische Faktoren
Syndromeigenschaften
Aktuelle Befindlichkeit, allgemeines Gesundheits-/Krankheitsverhalten, Beschwerden/Diagnose, Symptom-Vorgeschichte, Behandlungs-Vorgeschichte, Leidensdruck, Krankheitskontrolle, Therapiemotivation, subjektive Dringlichkeit, Behandlungcompliance, Veränderungsbereitschaft, Veränderungserwartung, Frustrationstoleranz, Behandlungserwartungen
Setting-Variablen
Institutioneller Rahmen, (z.B. Praxis, Krankenhaus), institutionelle Atmosphäre, Bezahlungsmodus, Häufigkeit und Dauer der ärztlichen Kontakte, Aufforderungscharakteristiken der Applikationssituation (Behandlung, Therapieexperiment) u.a.
Arzt-Variablen
Biographie, soziodemographische Variablen, (Geschlecht, Alter), Persönlichkeit, Einstellung, Zuverlässigkeit/Vertrauenswürdigkeit/Glaubwürdigkeit, Gesundheitsgrad, Ausbildungs-Spezialisierung und eigenes Rollenverständnis, Erfahrungen, Professionalität, Prestige, Kompetenz, Interesse (am Patienten), eigene Erwartungen an die (Placebo-) Therapiewirksamkeit u.a.
Arzt-Patienten-Beziehung
Passung verschiedener Variablen (Persönlichkeit, Einstellungen, Äußeres, soziodemographische Kennzeichen), Ähnlichkeit, Vertrauen, Übertragungsphänomene
Treatment-Variablen
Diagnosestellung, Handlungsritual, Aufwand, Präparat (flüssig, fest, gasförmig, sensorische Eigenschaften), Applikationswegs (schlucken, lutschen, trinken, inhalieren, Infektion, Zäpfchen), Dosishöhe, Applikationsfrequenz und -dauer, Angaben über angebliches Verum, Erläuterung der Wirkungsweise, Vorhersagen über Wirkung u.a.

erfassen, kann der zweiarmligen Studie ein dritter Arm hinzugefügt werden, in dem die Patienten keinerlei Behandlung erhalten. Der Placeboeffekt besteht dann ggf. in der Besserung der mit Placebo behandelten Gruppe gegenüber den unbehandelten Patienten [106].

In einem umfangreichen Cochrane-Review über 200 derartige Studien zu verschiedenen Indikationen fanden sich geringfügige bis moderate Effekte zugunsten einer Placebogabe speziell bei Studien mit kontinuierlichen und patientenberichteten Endpunkten, wie z.B. bei Schmerz [94], [107], [108], [109]. Insgesamt jedoch sei, so das Resümee, die Gabe von Placebo, anders als oft angenommen, nicht mit einem generellen und klinisch bedeutsamen Vorteil verbunden. Patientenberichtete Effekte, etwa zur Beeinflussung von Schmerzen, seien fehleranfällig, sehr variabel und kontextabhängig. Eine erneute Metaanalyse derselben Studien durch eine andere Autorengruppe stellte zur Verumtherapie fest, dass sie nur in den 37 Studien mit binären Endpunkten der Placebobehandlung überlegen war, was bei den 111 Studien mit kontinuierlichem Endpunkt nicht zutraf [110].

Ein Verfahren zur Erfassung des Placeboanteils eines Behandlungseffektes ist die Applikation von Arzneistoffen (oder auch eines Placebos) in offener versus verdeckter

Form. Hierzu können z.B. Analgetika durch eine automatische Infusionspumpe verabreicht werden, teils mit und teils ohne aktuelles Wissen des (dazu seine informierte Einwilligung gebenden) Patienten. Analgetika wirken in beiden Formen, bei offener wie verdeckter Applikation, aber die Dosis, die bei verdeckter Verabreichung für eine äquivalente Schmerzhemmung erforderlich wird, ist deutlich höher [111].

Derartige Beobachtungen machen deutlich, dass vermeintliche „Placeboeffekte“ sich weniger auf einzelne Faktoren wie die Gabe eines Placebomedikaments als vielmehr auf Aspekte des gesamten Behandlungskontexts zurückführen lassen. Zu diesen können etwa die Erwartungen des Patienten, ärztliche Zuwendung und Empathie, Art und Umfang der Aufklärung über die Maßnahme oder die Applikationsart und -form des Placebos zählen (s.a. Tabelle 3) [98], [112]. Zahlreiche andere Phänomene können zudem einen Placeboeffekt bloß vortäuschen, wie z.B. ein Spontanverlauf zum Besseren, die Regression zur Mitte sowie persönliche Eigenschaften bzw. Verhaltensänderungen bei der Teilnahme an einer Studie [95], [98]. So kann sich der vermeintlich wahrgenommene Placeboeffekt aus einem echten Placeboeffekt, weiteren

unspezifischen Effekten und statistischen Verzerrungen in unterschiedlicher Gestalt zusammensetzen [106].

Wirkungsmechanismen

Da Placeboeffekte bei Bewusstlosen ausbleiben und bei verdeckter Applikation schrumpfen (s.o. und [101], [102]), sind sie am ehesten als psychophysiologische Reaktionen auf Faktoren des Behandlungskontextes zu verstehen. Im Wesentlichen werden zwei psychologische Mechanismen als Grundlage für solche Placeboeffekte postuliert: Erwartung und Konditionierung [113], [114]. Nach der Erwartungstheorie stellt sich der Patient auf eine positive Wirkung des Placebos ein, weil diese ihm ausdrücklich angekündigt wurde („Ich gebe Ihnen jetzt ein starkes Mittel gegen Ihre Schmerzen“) oder im Behandlungskontext zu erwarten ist. Außerdem können Phänomene der klassischen Konditionierung nach Pawlow eine Placeboantwort vorbereiten: Hat der Patient während vorhergehender Behandlungen mit einem Analgetikum positive Erfahrungen – also einer Schmerzlinderung – gemacht, kann dies eine Konditionierung auslösen. Hatten die wirksamen Analgetikatabletten eine bestimmte Farbe oder einen bestimmten Geschmack, können diese Eigenschaften später als konditionierter Reiz wirken und auch ohne einen Wirkstoffinhalt als Placebo eine Schmerzreduktion bewirken [113], [114], [115]. Je öfter die beiden Reize – der positive Effekt einer Verumbehandlung und der konditionierende Reiz der Applikationsweise (Tabletteeigenschaften, Spritze etc.) – gekoppelt erfolgen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Placebo später dieselbe Wirkung wie das Verum entfalten kann. Diese Prinzipien können offenbar auch für immunologische Pharmakareaktionen zutreffen, wenn z.B. allein der Geschmack eines Verums durch ein Placebo imitiert wird [116], [117]. Dass Placeboeffekte auch bei invasiven Therapieverfahren wie z.B. der Akupunktur oder bei arthroskopischen Interventionen auftreten, sei im Rahmen dieser arzneitherapeutischen Erörterungen nur am Rande erwähnt [118], [119].

Mechanismen der Placebowirkung bei Schmerzen

Levine zeigte 1978 als erster, dass an der analgetischen Wirkung von Placebo endogene Opiode beteiligt sein können [120]. So ließ sich durch die Gabe des Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon der analgetische Placeboeffekt aufheben. Diese Ergebnisse wurden später bestätigt und erweitert [120], [121]. Kürzlich hat Benedetti zudem nachgewiesen, dass die analgetische Wirkung von Placebo von der Aktivierung des endogenen Cannabinoid-Systems abhängig ist [122]. In dieser Studie ließ sich die Konditionierung der Probanden auf eine vorherige positive Erfahrung mit der Schmerzmitteleinnahme durch eine Placebogabe fortsetzen. Bemerkenswert war jedoch, dass die verblindete Gabe von Rimonabant, einem Cannabinoid-Rezeptorantagonisten, diese Placebowirkung wieder aufhob [122]. Diese und weitere mit bildgebenden

Verfahren wie Positronen-Emissionstomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) durchgeführten Studien konnten belegen, dass die Applikation von Placebo mit einer Aktivierung von Neurotransmittersystemen assoziiert ist, die auch für die physiologische Schmerzverarbeitung im Gehirn verantwortlich sind [123], [124].

Eine placeboinduzierte Beeinflussung zentraler Transmittersysteme, z.B. von Endorphinen, Cannabinoiden, Cholezystokinin oder Dopamin und deren zugehörigen Hirnstrukturen wird auch bei anderen Störungen bzw. Erkrankungen beobachtet und insgesamt als neurobiochemisches Korrelat von Konditionierung und Erwartungshaltung angesehen [98], [125]. Diese neurophysiologisch messbaren Veränderungen erlauben die weitere Entschlüsselung einzelner Phänomene, die den Placeboeffekt begleiten. Sie stellen jedoch keinen generellen klinischen Wirksamkeitsbeleg für Placebo dar.

Ansprechrate, Dosierung und Wirkdauer

Für Placebos wurden auch pharmakologische Aspekte wie Ansprechquote, Dosierung und Wirkdauer untersucht. Der Anteil von Patienten, der im Rahmen einer Placebobehandlung einen signifikanten Effekt zeigt, ist abhängig von Behandlungskontext und Art der Erkrankung [96], [126]. Große Variabilität wurde auch bei der Wirkstärke von Placebo beobachtet [98]. Eine Generalisierung ist für beide Parameter, Inzidenz und Wirkstärke von Placeboeffekten, bisher nicht möglich. Ein gewisser Dosisbezug mag auch für Placebo gelten: So wurde beobachtet, dass zwei Placebotabletten stärker wirken können als eine Tablette. Placeboeffekte sind aber offenbar in viel stärkerem Maße als Verumeffekte von zahlreichen Faktoren aus dem gesamten Behandlungskontext abhängig. Die Komplexität der Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt bringt auch mit sich, dass die Reproduzierbarkeit von Placeboantworten nur dann gegeben ist, wenn alle Details des Behandlungskontextes konstant gehalten werden. Schon kleinste Detailänderungen, wie z.B. Namensänderung des Placebos, können den Placeboeffekt auslöschen [98]. Allerdings erfüllen nicht alle dieser Untersuchungen die oben genannten stringenten Kriterien zur Bestimmung des Placeboeffekts (siehe oben Abschnitt „Wirksamkeitskontexte“). Häufig ist die Wirkdauer von Placebo kürzer als von Verum, wie dies z.B. für den Effekt von Placebo vs. Apomorphin auf die Muskelrigidität bei M. Parkinson gezeigt wurde [127].

Nebenwirkungen

Eine wichtige Frage aus dem pharmakologischen Bereich betrifft durch Placebo ausgelöste Nebenwirkungen. In der Tat können Placebos – je nach Erwartung – nicht nur positive, sondern auch schädigende Wirkungen auslösen [99], [128], [129]. Überwiegen die negativen Wirkungen, wird aus einem Placebo ein Nocebo („ich werde schaden“). Auch Noceboeffekte haben im klinischen Alltag eine wichtige Bedeutung. Sie können an unerwünschten

Arzneimittelwirkungen, beispielsweise am Auftreten sexueller Funktionsstörungen bei Betablockern, beteiligt sein [129].

Ein grundsätzlich anderes Risiko unerwünschter Wirkungen geht mit der Verwendung echter Wirkstoffe einher, die bewusst als „Pseudoplacebos“ verabreicht werden. Diese keineswegs seltene Praxis ist natürlich mit den inhärenten Nebenwirkungsrisiken des jeweiligen Wirkstoffes behaftet. Werden beispielsweise Antibiotika bewusst um ihres erhofften (zusätzlichen) Placeboeffekts willen bei Virusinfektionen eingesetzt, bestehen Risiken der Allergie- und Resistenzentwicklung.

Verordnungshäufigkeit

Die Anwendung von Placebos scheint in der täglichen Praxis nicht selten. In verschiedenen Umfragen aus dem In- und Ausland geben 70 bis über 80% der Allgemeinärzte und etwa 40 bis 50% der Kliniker oder Fachärzte an, im jeweiligen vorangegangenen Jahr Placebos eingesetzt zu haben [130], [131], [132], [133], [134], was keinen Rückschluss auf den Anteil von Placebo-Behandlungen an allen oder bestimmten Behandlungssituationen zulässt. Dabei wurden vor allem Phytotherapeutika, Homöopathika und Vitamine, aber auch Antibiotika, Sedativa und Analgetika als Pseudo-Placebos verordnet, deutlich seltener reine Placebos. Nach einer 2008 publizierten Studie aus den USA wurden nur 4% der Patienten explizit über die Placebonatur der Medikation aufgeklärt. Mehrheitlich wurde ihnen vielmehr gesagt, das Medikament könne helfen, schade jedoch nicht; es wirke unspezifisch oder in unklarer Weise [133].

Medikamentöse CAM- und Placebo-Therapien: Pro und Contra

Jeder Patient hat ein Anrecht auf die bestmögliche Therapie – diese Devise wird nicht selten als Kernbestand des ärztlichen Ethos und auch der Fairness in der medizinischen Ressourcenallokation angeführt. Auch wenn dieses Credo, angesichts begrenzter Mittel und fehlbarer Therapeuten selbst in wohlhabenden Gesellschaften mit solidarisch finanziertem Gesundheitswesen – das deutsche Sozialversicherungsgesetz spricht von „Leistungen“, die „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein „müssen“ [135] – offenkundig eine Idealisierung bleibt, setzt es doch einen wichtigen Maßstab für Behandlungsstandards. Wenn berechnete oder scheinbar unabänderliche externe Faktoren – etwa Mittelknappheit im Gesundheitssystem – der Erfüllung dieses Maßstabs abträglich sind, ist dies letztlich zu akzeptieren oder auf politischem Wege zu beeinflussen. Wenn individuelle Ärzte nicht auf dem neuesten Stand ausgebildet sind, ist dem durch strukturelle Maßnahmen entgegenzuwirken. Wenn aber, aus Sicht der wissenschaftlich orientierten Medizin, ihr Maßstab bestmöglicher Therapie selbst in Frage gestellt wird, erfordert dies eine offene und kritische Debatte über ethische, wissenschafts- und handlungstheoretische

Fragen. Genau diese Situation scheint gegeben, wenn Arzneimittel ohne nachgewiesene (spezifische) Wirksamkeit für die vorliegende Erkrankung verordnet werden, wie dies bei CAM-Verfahren und Placebotherapien der Fall ist.

CAM- und Placebopräparate haben gemeinsam, dass für sie sichere Nachweise einer klinisch relevanten Wirksamkeit fehlen, obwohl beide einer Prüfung mit dem Instrumentarium der evidenzbasierten Medizin zugänglich sind. Ihre Wirkungen können im Wesentlichen als Kontexteffekte erklärt werden. Daher werden auch CAM-Präparate aus den Domänen der Homöopathie und Anthroposophie oft als unreine bzw. Pseudoplacebos klassifiziert, während andere Präparate wie z.B. Hochpotenz-Homöopathika eher den reinen Placebos zuzuordnen sind [69], [73], [92], [136], [137], [138], [139].

Unterschiede zwischen CAM- und Placebomedikation finden sich jedoch in den ihrer Verordnung zugrunde liegenden Theorien. Vertreter von CAM-Verfahren berufen sich in der Regel auf außerhalb der wissenschaftlich orientierten Medizin angesiedelte Paradigmen, während versucht wird, Placeboeffekte auf der Grundlage der wissenschaftlichen Medizin zu erklären. Ob CAM-Präparate besser wirken, wenn Arzt und Patient von einer spezifischen Heilkraft der Methode überzeugt sind und diese nicht lediglich als unreines bzw. Pseudoplacebo verabreicht werden, ist bislang nicht hinreichend gesichert.

In einer aktuelleren Arbeit wird dafür plädiert, Placeboeffekte wie bisher bei der Entwicklung von Medikamenten zu minimieren, sie in der klinischen Anwendung von wirksamen Pharmaka jedoch zu maximieren, sie für die Anwendung wirkungsloser Medikamente jedoch nicht zu missbrauchen. Erwartet wird, dass in Zukunft individuelle („personalisierte“) Placeboantworten in der therapeutischen Praxis eine größere Rolle spielen unter Berücksichtigung von genetischer Disposition, individueller Medikamentenanamnese u.a. Faktoren [140].

Zur Anwendung von CAM-Präparaten

Zugunsten von CAM-Therapien werden eine Reihe von Argumente [141] und Rechtfertigungen vorgebracht, die im Folgenden kritisch geprüft werden sollen.

Das Argument von der Ganzheitlichkeit

Manche CAM-Vertreter berufen sich auf „Ganzheitliches Gestalterkennen“ als therapeutisches Prinzip. In einer bestimmten Lesart leuchtet dessen Plausibilität unmittelbar ein und hat auch in der wissenschaftlich orientierten Medizin seinen Platz. „Gestalterkennen“ meint dann eine erfahrungsgesättigte Zusammenschau von Symptomen, wie sie routinierte Pflegekräfte und Ärzte praktizieren, die eine Diagnose förmlich „riechen“ können, bevor weitere Parameter erhoben werden. Wenn „Gestalterkennen“ jedoch zugleich Kritik an sinnvollen „reduktionistischen“ diagnostischen und therapeutischen Zugängen impliziert – wie etwa am Isolieren und Ausrotten von Bakterien oder Viren als Auslöser der klassischen akuten Infektionskrank-

heiten – wird das Prinzip dogmatisch überzogen. Dasselbe gilt für eine angeblich „ganzheitliche Einflussnahme auf körperliche Regulationssysteme“ oder auf eine „verstimmte Lebenskraft“, wie sie von anderen CAM-Vertretern propagiert werden: Diese Mechanismen mögen für Laien ohren einleuchtend klingen, sind aber weder auf pathophysiologischer Ebene noch hinsichtlich einer klinischen Wirksamkeit belegt.

Wie schon oben betont, sind ganzheitliche Betrachtung und Zuwendung keine spezifischen Merkmale der Alternativmedizin. Wenn hier für die wissenschaftlich orientierte Medizin bedauerlicherweise Defizite zu beklagen sind, muss dies geändert werden. Als Argument für eine „alternative“ Therapierichtung können solche Fehlentwicklungen jedoch keinesfalls dienen.

Das Argument vom Therapieerfolg („Wer heilt, hat recht“)

Die von CAM-Vertretern reklamierten Heilerfolge sind in der Regel kasuistisch-anekdotescher Natur. Die Beweiskraft solcher sporadischen und subjektiven, d.h. „ungeregelten“ Beobachtungen wurde bereits von Francis Bacon (1561–1627) zu Recht in Zweifel gezogen. Sein Unbehagen gipfelte in der Forderung nach einer „geregelten Erfahrung“ (*experientia ordinata*), d.h. im methodischen Ansatz des geplanten Experiments [142]. Auf diesem Grundsatz baut die moderne Evidenzbasierte Medizin auf. Gerade die auch von CAM-Vertretern hervorgehobene Individualität in der Medizin erfordert den stochastischen Ansatz [143]. Die Behauptung „wer heilt, hat recht“ muss daher um einen methodisch sauberen Nachweis ergänzt werden, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Ursache (Behandlung) und Wirkung (Heilung) zu beweisen und der Verwechslung eines „post hoc“-Schlusses mit einem „propter hoc“-Schluss zu entgehen (s.o.).

Das Argument der teilweisen Entbehrlichkeit von EbM-Maßstäben

Gegen die Orientierung der praktischen Medizin an den Ergebnissen stochastischer Analysen (EbM) bei Beantwortung der Frage, ob eine Therapie wirkt, werden von CAM-Vertretern eine Reihe von Einwänden erhoben und mögliche Schwächen betont. Zudem wird der wissenschaftlich orientierten Medizin nicht selten die Kompetenz zur Beurteilung von CAM-Verfahren abgesprochen [144].

Auf das Einhalten herkömmlicher Wirksamkeitsnachweise in der Medizin zu verzichten, wäre ein erheblicher Rückschritt, der nicht ernsthaft diskutiert werden kann. Was aber heißt es, im Rahmen von „Integrations-Konzepten“ für CAM-Methoden innerhalb der etablierten Medizin neben EbM-Standards einen zweiten Standard, nämlich denjenigen des (alternativen) „Binnenwissens“ zu akzeptieren? Die erste Antwort lautet, dass eine solche Ergänzung in Wahrheit den ersten Standard in Frage stellt. Eine detailliertere Antwort kann auf verschiedenen Ebenen diskutiert werden:

Es wird (a) behauptet, dass es therapeutisch relevante Wirkungen gibt, die sich mit EbM-Maßstäben nicht messen lassen. Wenn dies zuträfe, müsste dies aber auch für Maßnahmen der wissenschaftlich orientierten Medizin gelten. Damit würden die basalen Wissenschaftsaxiome der Beobachtbarkeit, Kontrollierbarkeit, Wiederholbarkeit und prinzipiellen Erklärbarkeit von Kausaleffekten und ihren stochastischen Realisierungen aufgegeben.

Der Zweifel wird (b) daran fest gemacht, dass auch viele Methoden und Maßnahmen im Klinikalltag der wissenschaftlich orientierten Medizin EbM-Maßstäben nicht genügen, diese also keine notwendige Bedingung für die professionelle Akzeptanz etablierter Heilmaßnahmen sei. Diese Behauptung ist richtig. Doch folgt aus ihr keineswegs die Beliebigkeit von Wirksamkeitsüberprüfungen, sondern ein Imperativ zur schrittweisen Überprüfung aller noch nicht hinreichend evaluierten Verfahren, die bei negativen Ergebnissen zu verabschieden wären. Genau dieses Vorgehen aber möchten viele CAM-Vertreter für ihre Therapien vermeiden.

Schließlich kann der Zweifel an das Argument (c) gebunden werden, auch die wissenschaftlich orientierte Medizin könne sehr viele ihrer Heilerfolge nicht wirklich erklären (so z.B. die Wirkung von Lithium als Antidepressivum; s.a. Abbildung 1: 1b). Erst recht gelte für die Komplementärmedizin, dass die im therapeutischen Vergleich zu messenden Surrogatparameter (noch?) nicht zu bestimmen seien. Dieses Argument nun verwechselt die (wünschenswerte, aber klinisch entbehrliche) Erklärbarkeit eines Heilerfolgs mit einem stochastisch geführten Wirksamkeitsnachweis (siehe oben) und überspielt, dass zur Bewertung aller Therapieverfahren letztlich Parameter der Lebensverlängerung oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhalten müssen, zumindest erstere ist für Gruppen eindeutig messbar. Im Übrigen ist uns keine Studie bekannt, die die Möglichkeit der Lebensverlängerung, die für zahlreiche wissenschaftliche Therapieformen bewiesen ist, für eine CAM-Maßnahme belegt (Abbildung 4).

Die Forderung nach Evidenzbasierung gilt für die Medizin insgesamt. Auch wenn sie andere Interventionsansätze verfolgt, darf die CAM nicht davon ausgenommen werden. Ärzte, die mit Blick auf CAM die basale Forderung aufgeben, dass außerhalb einzelner Heilversuche nur Maßnahmen mit nachgewiesenen oder selbstevidenten Wirksamkeitschancen ein- und durchgeführt werden, öffnen die Schleusen für eine irrationale Medizin. Der Imperativ der Wissenschaftlichkeit fordert gerade umgekehrt, den medizinischen Fortschritt durch immer strengere Überprüfung bisheriger Verfahren voranzutreiben. Wenn das Kriterium der zu überprüfenden Wirksamkeit verlassen wird, wird es schwer, den Einzug von Scharlatanerie sowie aller möglichen ideologisch begründeten Verfahren in die Medizin abzuwehren.

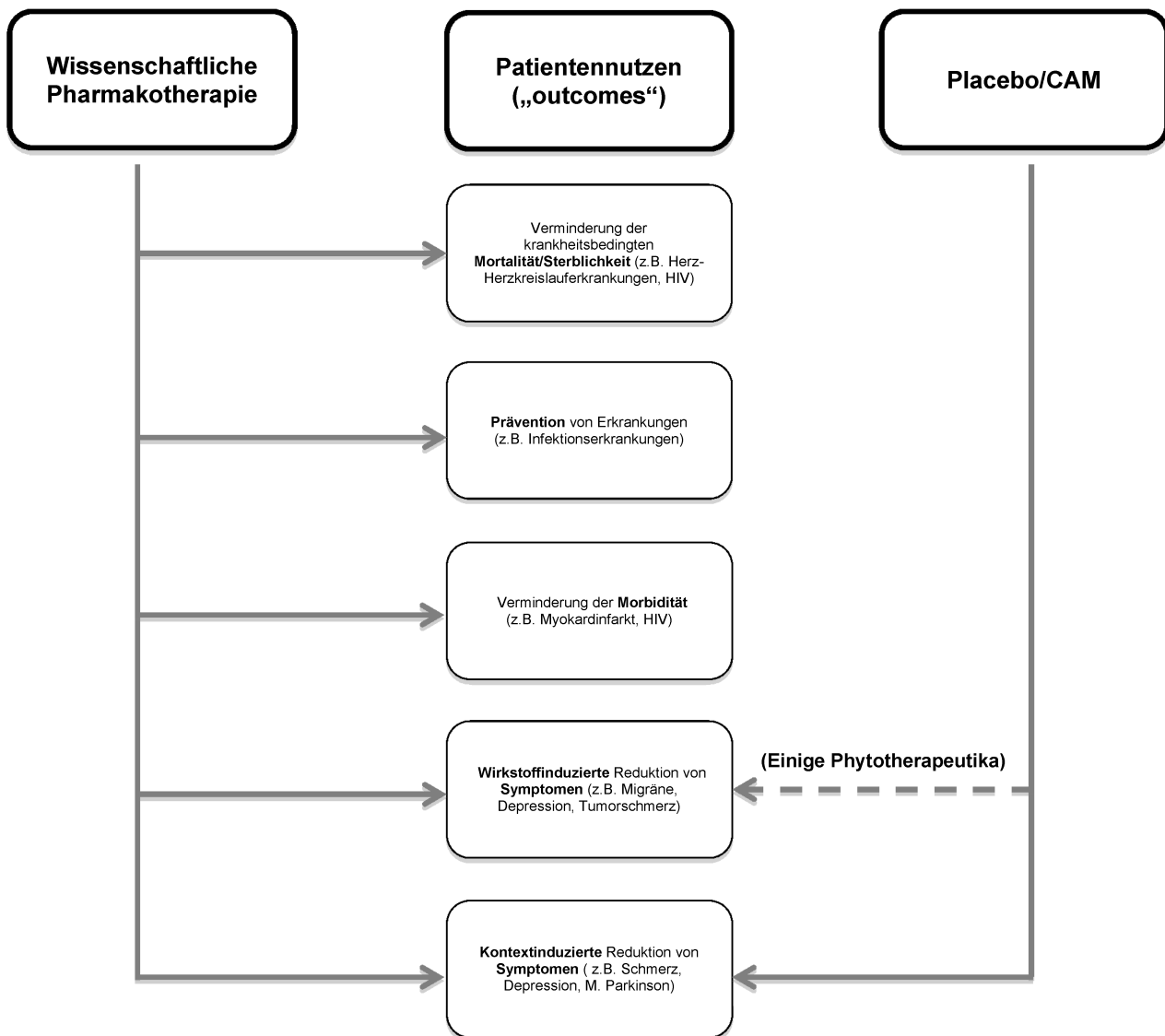


Abbildung 4: Patientenbezogene Erfolge der wissenschaftlichen Pharmakotherapie im Vergleich zu medikamentösen Verfahren von Komplementär-/Alternativmedizin bzw. Placebogabe

Das Argument der Patientenpräferenzen

Die Nachfrage nach CAM-Verfahren durch Patienten und ihre Angehörigen hat in den letzten 20 Jahren zugenommen (siehe oben). CAM-Maßnahmen gelten vielen als wirksam und zugleich – gerade im Kontrast zur wissenschaftlich orientierten Medizin – als ungefährlich, human, ganzheitlich, zukunftsweisend und als berechtigterweise technikkritisch. Dies gilt besonders auch für „exotische“ Verfahren wie diejenigen der Traditionellen Chinesischen Medizin oder für Ayurveda: deren Jahrtausende alte Kultur, vielfältiges Repertoire und Anspruch auf Individualisiertheit suggerieren, dass sie sich auch Jahrtausende lang bewährt hätten und Hoffnungen auch für einen ganz anderen Kulturkreis böten [145].

Diese Bewertungen, die bemerkenswert häufig auch von naturwissenschaftlich gebildeten Mitbürgern, von Intellektuellen und Meinungsführern vertreten werden, sind aus der Sicht der wissenschaftlich orientierten Medizin allesamt fragwürdig, weil sie geschickt vermarktete

Aspekte der alternativmedizinischen Praxis ins Auge fassen, dabei aber unterschätzen, in welchem Maße diese Verfahren etablierte und vernünftige Wirksamkeitsstandards nicht erfüllen. Sicher hat zur gestiegenen Attraktivität alternativmedizinischer Verfahren auch ein in weiten Teilen der Bevölkerung gewandeltes Verständnis von Medizin beigetragen, das versucht, die bislang vorwiegend indikationsbezogene und kurative Anwendung im Sinne einer „Wunscherfüllenden Medizin“ für Selbstverwirklichung und Lebensplanung zu erweitern [146].

Die Diskussion wird zusätzlich durch Verständnis- und Kommunikationsprobleme erschwert, die sich nicht selten aus einem zu geringen Engagement gegen die Bequemlichkeit eines undisziplinierten Denkens [147] ableiten. Zu Recht kritisiert der Medizinhistoriker Tröhler: „Die Vertreter der Objektivität, die eine methodisch validierte, therapeutische Erfahrung vertretenden Ärzte, und der Subjektivität, also vorab der Patienten, sprechen eine Sprache, die gegenseitig immer weniger verstanden wird (3).“ Ärzte stehen jedoch hier, wie überall sonst in der

Medizin, in der Verantwortung, Aufklärung zu betreiben, statt einfach und bequem die Wünsche ihrer oft unzureichend informierten Patienten zu erfüllen.

Das Argument von Natürlichkeit und Sanftheit

Häufig wird CAM mit Natürlichkeit und Sanftheit der Behandlung gleichgesetzt. Dies verkennet, dass Naturbelassenheit keineswegs ein Garant für Harmlosigkeit ist. Vielmehr können Anthroposophika und Homöopathika neben Bestandteilen von Pflanzen, Tieren und Salzen, durchaus auch toxikologische bedenkliche Metalle wie z.B. Arsen, Blei, Kadmium und Quecksilber enthalten. Auf Nebenwirkungen komplexer Phytopharmaka, auch durch Beimengungen unerwünschter Stoffe, wurde bereits oben hingewiesen. Dass Nebenwirkungen aus diesem Bereich insgesamt ziemlich selten beobachtet werden, gälte nur dann als relevantes Pro-Argument, wenn überhaupt eine Wirksamkeit bewiesen wäre und eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz die Anwendung rechtfertigte.

Das Zuwendungs-Argument

Ein unbestreitbarer Vorzug von CAM besteht in der meist viel stärkeren Praxis einer betroffenen Patienten entgegengebrachten Zuwendung. Hinreichende Zeit für Patientengespräche und -untersuchungen, engagiertes Zuhören, kommunikative Kompetenzen und ein echtes und geduldiges Interesse für die subjektiven Aspekte des Krankseins gehören zum Selbstverständnis jeder Humanmedizin, werden jedoch zunehmend fast zum Alleinstellungsmerkmal von CAM erklärt. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass klinische Verbesserungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht mit der homöopathischen Medikation, sondern mit den aufwendigen homöopathischen Konsultationen assoziiert sind [148].

Die wissenschaftlich orientierte Medizin hingegen hat gerade in den Jahrzehnten ihrer technischen Aufrüstung diese ärztlichen Tugenden vernachlässigt und muss hier fraglos andere Weichen stellen, dazu lernen und auf andere zeitliche und ökonomische Randbedingungen drängen, die eine weitere Aufwertung der „sprechenden Medizin“ ermöglichen (siehe oben).

Es bleibt aber noch einmal zu betonen, dass die Kopplung der Patienten-Zuwendung an CAM und deren Entkopplung von der wissenschaftlich orientierten Medizin keinen notwendigen Regeln gehorchen oder an notwendigerweise unterschiedliche Menschenbilder, Arztrollen oder Krankheitsvorstellungen gebunden ist. Auch für Ärzte, die sich der wissenschaftlich orientierten Medizin verpflichtet sehen, müssen konkrete Patienten und ihre Sorgen im Mittelpunkt aller Tätigkeit stehen. CAM-Verfahren lassen sich keineswegs allein aus diesen Gründen rechtfertigen. Wohl aber sind diese Gründe eine plausible Teilerklärung für die große CAM-Nachfrage durch Patienten.

Das Faktizitäts-Argument

Patienten mögen in ihrer CAM-Nachfrage dadurch bestärkt werden, dass immer mehr ausgebildete Ärzte diese Maßnahmen anbieten und dadurch gewissermaßen „professionell adeln“. Diese Ärzte wiederum reagieren mit ihren Angeboten möglicherweise vor allem auf die wahrgenommenen Patientenpräferenzen. Damit bildet sich nicht nur eine problematische Spirale, sondern letztlich auch eine schleichende Gewöhnung an die Missachtung wissenschaftlicher Medizinstandards [149]. Problematisch ist in dieser Hinsicht auch die in Deutschland existierende Integration von CAM-Verfahren in die ärztliche Aus- und Weiterbildung, z. B. durch die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“, wodurch diese eine erhebliche Pseudolegitimierung erfahren [1], wie auch durch die Kostenerstattung durch Krankenkassen.

Das Argument von den geringen Kosten

Nicht selten wird zugunsten von CAM angeführt, diese Verfahren seien bei gegebener bzw. vermeintlicher Indikation meist deutlich weniger kostspielig als Maßnahmen der wissenschaftlich orientierten Medizin. So unbestritten wichtig Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem sind und in Zukunft sein werden, so unsinnig erscheint jedoch eine isolierte Betrachtung und Bewertung von Kosten. Kosten, die für die Durchführung unwirksamer Verfahren aufgewendet werden, sind immer zu hoch. Ein umfassender systematischer Review zur Kosten-Effektivität von CAM-Verfahren, der auch das Design der unterliegenden Effektivitätsstudien beachtete, fand meist zusätzliche Kosten und in etwa 30% der Studien Kostenreduktionen; dabei wurde – wie in anderen Reviews – auf substanzielle Heterogenität der Studienqualität verwiesen [150], [151]. CAM-Verfahren ohne Berücksichtigung ihrer Wirksamkeit zu integrieren, weil sie preiswerter sind als die wissenschaftlich orientierte Medizin und diese Einführung daher entweder nicht sehr ins Gewicht falle oder zu Einsparungen führen könne, entspricht nicht den sozialrechtlichen und ethischen Anforderungen an die medizinische Versorgung. Hinzu kommt, dass Verfahren der CAM häufig zusätzlich zur bestehenden Therapie angewendet werden.

Zur Anwendung von Placebopräparaten

Die Verordnung von Placebopräparaten in der therapeutischen Praxis und die wenigen hierzu existierenden Empfehlungen vernachlässigen formale Kriterien und essentielle Grundsätze einer wissenschaftlich begründeten Arzneitherapie.

Das „formale“ Kriterium der Zulassung

Die Empfehlungen für eine Arzneimittelverordnung sind üblicherweise an mehrere Voraussetzungen gebunden. Hierzu gehören auch formale Vorgaben, die sich aus den Eigenschaften des Arzneimittels ableiten und anhand von Studienergebnissen für die Zulassung erstellt werden.

Die Zulassung gilt für bestimmte, geprüfte Anwendungsgebiete (Indikationen). Es gibt keine zugelassenen Präparate mit einer „Placeboindikation“. Die häufiger geübte Anwendung von Wirkstoffen im Sinne von unreinen bzw. Pseudoplacebos, so z.B. von Antibiotika bei nichtbakteriellen Infektionen, konterkariert die zugelassene Indikation. Darüber hinaus ist sie mit Gefahren verbunden (siehe oben).

Wirksamkeits- und Nutzenbelege

Der absichtliche Einsatz von Präparaten mit inertem Inhalt oder in unbelegter, nicht zugelassener Indikation bedarf besonderer Rechtfertigung. Die bestmöglichen Belege von Wirksamkeit und Nutzen einer Therapie bestehen in klinisch relevanten Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien und entsprechender Metaanalysen. Im Gegensatz zu vielen modernen Arzneimitteln liegen für Placebopräparate keine derartigen Studien vor. In einer mehrfach aktualisierten Metaanalyse dreiarmer Studien, die neben dem Verum auch einen Vergleich von Placebo zur „Nichtbehandlung“ ermöglichten, wurde für objektiv beurteilbare Endpunkte kein klinisch relevanter Vorteil einer Placebomedikation gefunden [94], [107], [109], [152].

Hinzu kommt, dass ausreichende Daten zu verschiedenen Parametern wie Ansprechraten, Wirkstärke, Wirkdauer, Reproduzierbarkeit, fehlen. Eine belastbare Evidenz, die zur allgemeinen Empfehlung für Placebopräparate berechtigt, existiert daher nicht [136], [152], [153].

Unerwünschte Wirkungen

Kontextabhängig können Noceboeffekte auftreten. Da nach epidemiologischen Erhebungen häufiger Pseudoplacebos zum Einsatz kommen als reine Placebos, ist darüber hinaus mit substanzabhängigen Nebenwirkungen zu rechnen.

Ethische Bedenken

Aufklärung und Information mit dem Ziel, die Behandlung einvernehmlich mit dem Patienten zu gestalten, gehören zu den ärztlichen Pflichten jeder Pharmakotherapie. Da Placeboeffekte vom subjektiven Vertrauen in die verabreichte Medikation profitieren, wird dem Patienten die „bloße“ Placebonatur in der Regel verschwiegen, gerade um die hinter den Placebowirkungen stehenden Suggestiv- und Erwartungseffekte (durch bzw. an ein vermeintlich echtes Behandlungsverfahren) nicht zu schmälern. Viele Autoren, aber auch Gremien medizinischer Fachgesellschaften, sehen neben dem Einwand des fehlenden Wirksamkeitsnachweises in dieser Täuschung über die Natur der Medikation ein gravierendes und durchschlagendes ethisches Problem [94], [98], [136], [153], [154], [155], [156], [157]. Placebo-freundlichere Positionen hingegen, wie sie gegenwärtig etwa die Bundesärztekammer vertritt [92], werden damit begründet, dass Placebo-

gaben in bestimmten Konstellationen dennoch die patientendienlichste Behandlung darstellten.

Hoffnungen, diesen Disput zu umgehen, knüpfen sich an einige neuere Studien zur Wirksamkeit „offener“ Placebo-behandlungen. So weisen Ergebnisse einiger kleinerer Studien zu psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und ADHS, als auch zum Reizdarmsyndrom, ebenfalls einer Erkrankung mit subjektiv zu erhebenden Messparametern sowie episodisch auftretender Migräne, darauf hin, dass ein Placeboeffekt möglicherweise auch auftreten kann, wenn der Patient vorher über den Placebocharakter der Medikation aufgeklärt wurde [112], [158], [159], [160]. Eine Empfehlung zur „offenen“ Gabe von Placebos in der therapeutischen Praxis kann aus diesen Studien, die zum Teil mit methodischen Mängeln behaftet sind [159], [160] oder zu bestätigende Ergebnisse einer Pilotstudie in einer singulären Indikation präsentieren [158], allerdings (noch) nicht abgeleitet werden.

Die voranstehenden Überlegungen beziehen sich ganz allgemein auf die Gabe verdeckter therapeutischer Placebos. Aus unserer Sicht ergibt sich aber zudem ein gewichtiges spezifisches Problem, wenn Ärzte ausgerechnet CAM-Maßnahmen als verdeckte Placebos einsetzen. Eine solche Praxis findet gegenwärtig in großem Umfang statt, wann immer Ärzte CAM-Maßnahmen als potentiell wirksame Behandlungen empfehlen, obwohl diese nach wissenschaftlichen Maßstäben keinerlei spezifische Wirkung haben (siehe oben). Die Erklärung für diese Praxis liegt auf der Hand: Entweder glauben die Therapeuten selbst, uninformatiert oder wissenschaftsskeptisch, an die Wirksamkeit ihrer Maßnahmen oder sie setzen sie bewusst als Placebos ein. Im zweiten Fall versprechen die oben diskutierte CAM-Affinität vieler Patienten und das verbreitete „Charisma“ dieser Maßnahmen besonders zuverlässige Placeboeffekte. Zugleich aber, und hier sehen wir ein ernsthaftes Problem, findet hier eine (scheinbare) Anerkennung, ja „Adelung“ unwirksamer CAM-Methoden durch Vertreter der wissenschaftsorientierten Medizin statt, die letztlich deren Standards und die Verfechter solcher Standards in Frage stellt (vgl. [161]). Solche Signale halten wir für hochproblematisch.

Bedeutung von Kontexteffekten („Contextual healing“)

Die Diskussion zur Bedeutung unspezifischer Effekte des gesamten therapeutischen Umfelds wird häufig auf die Gabe eines verabreichbaren Placebopräparates verengt. Dabei ist seit langem bekannt, dass „therapeutische Manipulationen, eindrucksvolle Apparate, das gesamte Ambiente, vor allem aber die Persönlichkeit des Arztes und sein Umgang mit dem Kranken – alle diese Elemente in der individuellen hochkomplexen Patienten-/Arztbeziehung, von Martini als magischer Teil der Therapie bezeichnet,“ zum Behandlungserfolg auch von konventionellen Arzneien beitragen [16]. Mit neurobiologischen, epidemiologischen und klinischen Studien wird versucht, diesen „magischen“ Teil näher aufzuklären.

Tabelle 4: Fünf Haltungen und Gesprächstechniken zur Induktion unspezifischer positiver Effekte nach Jamison [167]

▪ Engagement:	Freundliche Begrüßung, dosierter Augenkontakt, offene Gesprächssituation
▪ Empathie:	Unterlagen des Patienten lesen; Verständnis zeigen; Gedanken und Gefühle des Patienten als nachvollziehbar betrachten
▪ Eduktion:	Verständnis erfragen; Information über nächste Schritte
▪ Einbeziehen:	Alternativen aufzählen; Prioritäten erarbeiten
▪ Ende:	Zusammenfassen; Ausblick; Vertrauen und Hoffnung ausdrücken

Nach den Ergebnissen des bereits zitierten Cochrane Reviews von Hrobjartsson et al. sprechen auch die recht geringen, zudem für die meisten Indikationen nicht gesicherten Vorteile einer Placebomedikation im Vergleich zur nichtbehandelten Gruppe, die keine Medikation, aber eine vergleichbare Zuwendung im Rahmen der Studie erfuhr, für die ausschlaggebende Bedeutung des gesamten Behandlungskontextes [94], [153]. Damit birgt die Gestaltung der Arzt-Patient-Beziehung, obwohl bislang unzureichend anhand klinisch relevanter Parameter untersucht, sicher ein Potential, die Ergebnisse von Therapien durch bewusste Nutzung unspezifischer Effekte zu verbessern [112], [140].

Einen möglichen Katalog von Haltungen und Gesprächstechniken zur Induktion unspezifischer positiver Effekte in der therapeutischen Praxis zeigt Tabelle 4.

Grundsätzlich gehören diese Eigenschaften zum unverzichtbaren Rüstzeug eines jeden Arztes, insbesondere des Hausarztes. In Zeiten einer hochtechnisierten und messergebnisorientierten Medizin, unter Zeit- und Leistungsdruck, werden derartige Qualitäten leider oft vernachlässigt. Gerade auch bei funktionellen und somatoformen Erkrankungen sind je nach Schweregrad hausärztliche Beratung oder psychotherapeutische Behandlung [162] einer Medikation, auch mit Placebos, vorzuziehen. Bei chronischen Erkrankungen, insbesondere bei funktionellen Störungen und fortgeschrittenen nicht heilbaren körperlichen Erkrankungen sollte zudem das Verhältnis des Einsatzes von spezifischen und unspezifischen Maßnahmen bezüglich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Kosten überdacht werden. Beispielsweise werden für geringe Gewinne an Lebenszeit durch spezifische onkologische Behandlungen immer mehr zeitliche Ressourcen des Arztes und finanzielle Ressourcen des Gesundheitssystems mit potentiell höheren Risiken für den Patienten verbraucht [163]. Die für spezifische Maßnahmen verbrauchte Zeit steht für Patientengespräche, z. B. über psychosoziale Folgen der Erkrankung, nicht zur Verfügung. Die aktuelle Honorierung ärztlicher Leistungen schafft Fehlanreize für die Durchführung spezifischer Maßnahmen und die Unterlassung von Gesprächsleistungen in der somatischen Medizin [164]. Das Gespräch mit dem Patienten inklusive der Auseinandersetzung mit Lebensbeeinträchtigung und Todesnähe wird den psychosozialen Fächern oder eben auch der CAM mit der Gefahr des Orientierungsverlustes überlassen.

Um eine weitere „Abwanderung“ der Patienten mit funktionellen Störungen und chronischen körperlichen

Krankheiten in Bereiche der Komplementär- und Alternativmedizin zu verhindern, ist eine stärkere Berücksichtigung und Aktivierung unspezifischer Wirkfaktoren wie Zeit, Verständnis und Mitgefühl notwendig. Dem Erwerb zwischenmenschlicher Fähigkeiten (Empathie, Gesprächsführung) muss ein größerer Stellenwert im Medizinstudium und in der ärztlichen Fort- und Weiterbildung eingeräumt werden. Die jüngst erfolgte Aufnahme der ärztlichen Gesprächsführung in die Approbationsordnung als Lehr- und Prüfungsstoff ist dabei ein wichtiger Schritt [165].

Aufgabe berufsständischer Organisationen und des Gesetzgebers ist es, die administrativen, organisatorischen und finanziellen Voraussetzungen für eine Patientenversorgung zu schaffen, die eine intensivere Zuwendung ohne Verlust an Versorgungsqualität erlauben. Keine akzeptable Lösung bieten jedoch Bemühungen, den Bedarf nach vermehrter Zuwendung und stärkerer Berücksichtigung von Patientenwünschen durch eine Erleichterung des Zugangs zu therapeutischen Maßnahmen zu fördern, deren alleinige Wirkung sich auf Kontexteffekte, nicht aber auf Wirksamkeitsbelege der wissenschaftlichen Medizin gründet. Hierbei macht man sich, unter welchem Deckmantel auch immer, der Beliebigkeit in der Paradigmenwahl und des Abweichens von einer wissenschaftlich begründeten Medizin, schuldig. „Das Streben nach Harmonie mag politisch, auch standespolitisch opportun sein – wissenschaftstheoretisch haltbar ist es nicht“ [16].

Ärzte stehen hier in der Verantwortung, sich um Aufklärung, Ertüchtigung und Ermächtigung ihrer Patienten zu einem mündigen Umgang mit der eigenen Gesundheit und Krankheit zu bemühen, statt bequem und pseudoempathisch „den Kunden König sein zu lassen“ und auch Wünsche uninformatierter Patienten („Wunschmedizin“) leichtfertig zu erfüllen. Generell besteht zudem die Gefahr, dass – quasi als Ersatz für Zuwendung oder notwendige Aufklärung über das Wesen der Störung – eine leichtfertige Bereitschaft zur Gabe von Placebos die weitverbreitete Haltung verstärkt, jede Krankheit oder Befindlichkeitsstörung müsse – unabhängig von vernünftigen Nutzen/Schadens-Erwägungen – unbedingt mit medikamentösen Maßnahmen therapiert werden (there is a pill for every ill; disease mongering) [136], [152].

Zusammenfassung und Empfehlungen

1. Ideal-Maßstab für die Patientenversorgung ist die bestmögliche Behandlung. In der Arzneitherapie ist dies bei entsprechender Indikation die Summe aus den spezifischen Effekten eines nachweislich wirksamen Arzneimittels und den „unspezifischen“ positiven Effekten des therapeutischen Gesamtkontextes.
2. Vorrangig sind therapeutische Verfahren zu empfehlen, die auf einem plausiblen Wirksamkeitsmodell basieren und deren spezifische Effekte sowie positive Nutzen-Schadens-Bilanz mit den Methoden der Evidenzbasierten Medizin belegt werden konnten. Möglich ist die Anwendung eines Behandlungsverfahrens, wenn hierzu entweder ein plausibles, d.h. wissenschaftlich erklärbares Wirksamkeitsmodell oder relevante Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen. Abzurufen ist von therapeutischen Verfahren, denen beide Bedingungen fehlen.
3. Auch CAM- oder Placeboverfahren sind grundsätzlich der Prüfung auf Wirksamkeit mit dem Instrumentarium der Evidenzbasierten Medizin zugänglich.
4. Arzneimittel der Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) werden in sehr vielen Fällen mit Paradigmen einer vor- bzw. nicht-wissenschaftlichen Medizin begründet.
5. Nachweise einer klinisch relevanten Wirksamkeit nach den Maßstäben der evidenzbasierten, wissenschaftlich orientierten Medizin, die eine therapeutische Anwendung begründen könnten, gibt es in der Regel für CAM-Methoden wie auch für die Placebomedikation nicht. Ihre Effekte sind überwiegend durch den Behandlungskontext bedingt. Hierüber ist der Patient aufzuklären.
6. Eine Vielzahl negativer Studienergebnisse zur Wirksamkeit medikamentöser CAM-Verfahren stellen die jeweiligen Methoden im Ganzen in Frage, so dass hier auch weitere Forschungsprojekte häufig nicht begründbar sind.
7. Wie in der wissenschaftlich orientierten Medizin sollten auch für CAM-Behandlungen Konsequenzen aus vorliegenden Ergebnissen valider Studien gezogen werden. Medikamente und Methoden, deren Wirksamkeit über die von Placebos nicht hinausgeht, sollten keinen Platz in der therapeutischen Praxis haben.
8. Die gemeinsame Anwendung wissenschaftlich begründeter und komplementärmedizinischer Verfahren im Sinne der sogenannten integrativen Medizin negiert widersprüchliche Paradigmen und widerspricht dem Grundsatz, wonach jeder Bestandteil einer Therapie einen eigenständigen und nachweislichen Beitrag zu leisten hat.
9. CAM-Maßnahmen unter Ausnutzung ihres Charismas bewusst als bloße therapeutische Placebos einzusetzen,

adelt auf fatale Weise die Wissenschaftsskepsis vieler CAM-Befürworter.

10. Nicht jede Behandlung bedarf der Medikation. Eine Placebo-Verschreibung leistet bei fragwürdiger Wirksamkeit einer Medikalisierung Vorschub. Vor allem bei funktionellen und somatoformen Störungen sind in Abhängigkeit vom Schweregrad primär nicht-medikamentöse Maßnahmen sowie eine hausärztliche, ggf. auch eine leitlinienkonforme psychotherapeutische/psychosomatische Behandlung zu empfehlen.
11. Ärztliche Empathie und Zuwendung sind im Rahmen der wissenschaftlich fundierten Behandlung wesentliche Elemente einer patientenorientierten Medizin. Diese sind in Teilen ebenfalls wissenschaftlich begründbar und bilden die Basis für die optimale Wirksamkeit der wissenschaftlich orientierten Medizin. Diese im ärztlichen Alltag nicht leicht zu erbringende Aufgabe sollte nicht im Vertrauen auf Kontexteffekte an CAM oder eine Placebogabe delegiert werden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Autorenschaft

Die Autorennamen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Alle Autoren sind oder waren (R. Leidl) Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Danksagung

Für Kritik und Verbesserungsvorschläge danken wir:

- Dr. phil. Daniel R. Friedrich, Münster
- PD Dr. med. Jutta Hübner, Berlin
- Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Weiterstadt
- Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich, Münster
- Prof. Dr. med. Rudolf Wilhelm Christian Janzen, Frankfurt/M.
- Prof. Dr. med. Thomas Kühlein, Erlangen
- PD Dr. med. Martina Pitzer, Karlsruhe
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen
- Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe, Lübeck
- Dr. phil. Jan-Ole Reichardt, Münster
- Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe, Heidelberg
- Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe, Basel
- Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Trampisch, Bochum
- Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, Köln

Literatur

1. Haustein KO, Höffler D, Lasek R, Müller-Oerlinghausen B. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie. Dt Ärztebl. 1998; 95(14): A-800-5. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=10368>
2. Stille G. Der Weg der Arznei: von der Materia Medica zur Pharmakologie. Der Weg von Arzneimittelforschung und Arzneitherapie. Karlsruhe: G. Braun Verlag; 1994.
3. Tröhler U. Therapeutische Erfahrungen. In: Köbberling J, editor. Die Wissenschaft in der Medizin. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
4. Porzolt F, Linde K, Witt C, Mühlhauser I, Runkel F, Habs M. Studienvalidität: Gibt es Unterschiede zwischen Schul- und Komplementärmedizin? [Validity of clinical trials: are there differences between conventional and complementary alternative medicine?]. Dtsch Med Wochenschr. 2010; 135(30):1503-6. DOI: 10.1055/s-0030-1262440
5. Ernst E. Komplementärmedizin - eine kritische Analyse [Complementary Medicine - a critical analysis]. Wien Med Wochenschr. 2008;158(7-8):218-21. DOI: 10.1007/s10354-007-0505-8
6. National Center for Complementary and Integrative Health. Credentialing: Understanding the Education, Training, Regulation, and Licensing of Complementary Health Practitioners. 2010 Jun [updated 2013 Sep, cited 2014 Nov 4]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/decisions/credentialing.htm>
7. Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):693-6. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.693
8. European Committee for Homeopathy (ECH); European Council of Doctors for Plurality in Medicine (ECPM); International Council of Medical Acupuncture and Related Techniques (ICMART); International Federation of Anthroposophic Medical Associations (IVAA). Complementary Medicine (CAM) – Its current position and its potential for European healthcare. Brüssel: ECH, ECPM, ICMART, IVAA; 2008 Mar [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.homeopathyeurope.org/downloads/CAMPotentialEuropeanhealthcare.pdf>
9. CAMbrella: Roadmap for future CAM research. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.cambrella.eu/home.php?il=77&suchhigh=roadmap&I=deu>
10. Gerst T. Dialogforum Pluralismus in der Medizin: Politische Absicherung des Erreichten. Dtsch Ärztebl. 2010 Nov 19;107(46): A-2286. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=79326>
11. Jobst D. Die komplementäre Medizin erfüllt Wünsche der Patienten nach einer komplementären Versorgung. ZFA (Stuttgart). 2011;4:165-6. Available from: <https://www.online-zfa.de/article/die-komplementaere-mezizin-erfuellt-wuensche-der-patienten-nach-einer-komplementaeren-versorgung/kommentar-meinung-commentary-opinion/y/m/1043>
12. Arthritis Research UK. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.arthritisresearchuk.org/~media/Files/Arthritis-information/Additional-items/CAM%20Report.ashx>
13. Ernst E. Homeopathy: promotion versus evidence. J Soc Integr Oncol. 2006;4(3):113-5.
14. Schöne-Seifert B, Reichardt J-O, Friedrich DR, Hucklenbroich P. Komplementär- und Alternativmedizin. der Begriff im Licht wissenschaftstheoretischer und -ethischer Überlegungen [The concept of complementary and alternative medicine from the perspective of the philosophy of science and bioethics]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2015 Mar 21. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.01.015
15. Gerok W. Grundlagen und Grenzen der wissenschaftlichen Medizin. In: Köbberling J, editor. Die Wissenschaft in der Medizin. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
16. Bock KD. Wissenschaftliche und alternative Medizin. Paradigmen – Praxis – Perspektiven. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1993.
17. Anlauf M. Methoden und Urteilsbildung: Nicht-statistische Verfahren. In: Bock KD, editor. Arzneimittelforschung am Menschen. Braunschweig: Vieweg und Teubner Verlag; 1980.
18. Walter E, editor. Statistische Methoden. Berlin: Springer; 1970. (Lecture notes in operations research and mathematical systems).
19. Anlauf M. Grundlagen der wissenschaftlichen Pharmakotherapie – stochastische Evidenz und Wirksamkeitsmodelle. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2015 [forthcoming]. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.05.001
20. Gethmann CF. Heilen: Können und Wissen. Zu den Grundlagen der wissenschaftlichen Medizin. In: Beckmann JP, editor. Fragen und Probleme einer medizinischen Ethik. Berlin: de Gruyter; 2012.
21. Kliemt H. Zur Methodologie der praktischen Wissenschaften. In: Deppert W, editor. Wissenschaftstheorie in der Medizin. Berlin: De Gruyter; 1992. p. 97-114.
22. Jaspers K, editor. Die Idee des Arztes. München-Gräfelfing: Werk-Verlag; 1967.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Besondere Therapierichtungen und traditionelle Arzneimittel. BfArM; 2013 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/besTherap/_node.html
24. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007483. DOI: 10.1002/14651858.CD007483.pub2
25. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868
26. European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. London: EMA; c2006 [published 2006 Mar 30; cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf
27. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3
28. Linde K. St. John's wort - an overview. Forsch Komplementmed. 2009 Jun;16(3):146-55. DOI: 10.1159/000209290
29. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD006190. DOI: 10.1002/14651858.cd006190
30. Ernst E. The efficacy of herbal medicine – an overview. Fundam Clin Pharmacol. 2005 Aug;19(4):405-9. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00335.x
31. Linde K, ter Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D. Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine. BMC Complement Altern Med. 2001;1:5. DOI: 10.1186/1472-6882-1-5

32. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 2007; 282:154-67. DOI: 10.1002/9780470319444.ch11
33. Ernst E. Safety issues in complementary and alternative medicine. In: Ernst E, Pittler MH, Wider B, editors. *The Desktop guide to complementary and alternative medicine. An evidence-based approach.* 2nd ed. Mosby, Elsevier; 2010. p. 520.
34. Lasek R, deSmet PAGM. UAWs von Phytopharmaka. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, editors. *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.* München, Jena: Urban & Fischer; 1999. p. 650-64.
35. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):295-307. DOI: 10.1007/s00228-012-1353-z
36. Ernst E. Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr.* 2003 Feb;162(2):72-80. DOI: 10.1007/s00431-002-1113-7
37. Gökmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, Simmonds MS, Cook HT, Vanherweghem JL, Nortier JL, Lord GM. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2013 Mar;158(6):469-77. DOI: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00006
38. Institut für Demoskopie. Homöopathische Arzneimittel in Deutschland: Verbreitet genutzt und geschätzt. 2009 [cited 2014 Nov 14]. (Allensbacher Berichte; 14). Available from: http://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx_reportsndocs/prd_0914.pdf
39. Bundesärztekammer. Arzneibehandlung im Rahmen „besonderer Therapierichtungen“. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 1993.
40. Donner F. Der Donner Bericht – Bemerkungen zu der Überprüfung der Homöopathie durch das Reichsgesundheitsamt 1936 bis 1939. 2008 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.kwakzalverij.nl/699/Der_Donner_Bericht
41. Jütte R. Geschichte der alternativen Medizin. Von der Volksmedizin zu den unkonventionellen Therapien von heute. München: Verlag C. H. Beck; 1996.
42. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1938;191(2-4):141-71. DOI: 10.1007/BF01998818
43. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1939;192(2-5):131-40. DOI: 10.1007/BF01924806
44. Martini P, Brückmer L, Dominicus K, Schulte A, Stegemann A. Homöopathische Arzneimittel - Nachprüfungen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1939;192(2-5):425-46. DOI: 10.1007/BF01924830
45. Altunç U, Pittler MH, Ernst E. Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):69-75. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60969-5
46. Becker C. Lage zur Evidenz der Wirksamkeit homöopathischer Medikamente bei Kindern - Systematische Übersichtsarbeit [Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin]. Homburg/Saar: Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes; 2008. Available from: http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2008/1660/pdf/Dissertation_Becker_Carmen_25Feb08.pdf
47. Cooper KL, Relton C. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. *Sleep Med Rev.* 2010 Oct;14(5):329-37. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.11.005
48. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. *HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Apr;56(1):27-33. DOI: 10.1007/s002280050716
49. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Dec;54(6):577-82. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x
50. Ernst E. Homeopathy: what does the “best” evidence tell us. *Med J Aust.* 2010 Apr;192(8):458-60.
51. Ernst E. Homeopathy for eczema: a systematic review of controlled clinical trials. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1170-2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10994.x
52. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med.* 2003 Mar 4;138(5):393-9. DOI: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00009
53. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ.* 1991 Feb 9;302(6772):316-23. DOI: 10.1136/bmj.302.6772.316
54. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet.* 1997 Sept 20; 350(9081):834-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02293-9
55. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med.* 1998;4(4):371-88. DOI: 10.1089/acm.1998.4.371
56. Linde K. Gibt es gesicherte Therapien in der Homöopathie? [Are there proven therapies in homeopathy?]. *Internist (Berl).* 1999 Dec; 40(12): 1271-4. DOI: 10.1007/s001080050466
57. McCarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R. Homeopathy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003803. DOI: 10.1002/14651858.CD003803
58. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000353. DOI: 10.1002/14651858.cd000353.pub2
59. Milazzo S, Russell N, Ernst E. Efficacy of homeopathic therapy in cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):282-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.025
60. O'Meara S, Wilson P, Bridle C, Wright K, Kleijnen J. Homeopathy. *Qual Saf Health Care.* 2002 Jun;11(2):189-94. DOI: 10.1136/qhc.11.2.189
61. Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):457-64. DOI: 10.1007/s10067-009-1361-2
62. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy.* 2005 Jul;94(3):153-63. DOI: 10.1016/j.homp.2005.04.003
63. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for anxiety and anxiety disorders: a systematic review of the research. *Homeopathy.* 2006 Jul;95(3):151-62. DOI: 10.1016/j.homp.2006.05.005
64. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2
65. Smith CA. Homeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003399. DOI: 10.1002/14651858.cd003399

66. Vickers AJ, Smith C. WITHDRAWN: Homeopathic Oscilloccinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes [Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD001957. DOI: 10.1002/14651858.CD001957.pub4
67. Heirs M, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2
68. Ernst E. The truth about homeopathy. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Feb;65(2):163-4. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03007.x
69. House of Commons, Science and Technology Committee. Evidence Check 2: Homeopathy. Fourth Report of Session 2009-10. The Stationary Office Limited. 2010 Feb 22. Available from: <http://www.parliament.uk/business/committees/committees-archive/science-technology/s-t-homeopathy-inquiry/>
70. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Homeopathy: An Introduction. 2009 Jul [cited 2014 Nov 4] Available from: <https://nccih.nih.gov/health/homeopathy>
71. National Health and Medical Research Council. NHMRC Information paper: Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions. Canberra: National Health and Medical Research Council, c Commonwealth of Australia; 2015 Mar [cited 2015 Apr 15]. Available from https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cam02a_information_paper.pdf
72. Ernst E. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Feb 28;116(4):128-30. DOI: 10.1007/BF03040749
73. Ernst E. Anthroposophische Medizin. Eine kritische Analyse [Anthroposophic medicine: a critical analysis]. *MMW Fortschr Med*. 2008 Apr 10;150 Suppl 1:1-6.
74. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophische Medizin: Health Technology Assessment Bericht - Kurzfassung [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version]. *Forsch Komplementmed*. 2006;13 Suppl 2:7-18. DOI: 10.1159/000093481
75. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. Klinische Forschung zur Anthroposophischen Medizin - Update eines «Health Technology Assessment»-Berichts und Status Quo [Clinical research on anthroposophic medicine: update of a health technology assessment report and status quo]. *Forsch Komplementmed*. 2011;18(5):269-82. DOI: 10.1159/000331812
76. Steiner R. Anthroposophische Menschenkenntnis und Medizin. Dornach, Schweiz: Rudolf Steiner Verlag; 1924.
77. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die Mistel in der Krebstherapie: Standardverfahren oder alternative Methode? 2011 Jun 8 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/mistel.php>
78. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD003297. DOI: 10.1002/14651858.CD003297.pub2
79. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 2007 Mar 26;12(3):103-19.
80. Lange-Lindberg AM, Velasco-Garrido M, Busse R. Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. Köln: DIMDI; 2006. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 44) Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta117_bericht_de.pdf
81. Marstedt G, Moebus S. Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. Berlin: RKI; 2002. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 9). Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/alternative_methoden_inhalt.html
82. Weidenhammer P. Forschung zu Naturheilverfahren und Komplementärmedizin: Luxus oder Notwendigkeit. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(44):A2929-30. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/53300/Forschung-zu-Naturheilverfahren-und-Komplementaermedizin-Luxus-oder-Notwendigkeit>
83. Marstedt G. Alternative Medizin: Eine Bilanz aus Patiensicht. *Gesundheitsmonitor*, ein Newsletter der Bertelsmann-Stiftung. 2003 Juni;(2/03):2-5.
84. Härtel U, Volger E. Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie [Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany - findings of a representative population-based survey]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004 Dec;11(6):327-34. DOI: 10.1159/000082814
85. Bückner B, Groenewold M, Schoefer Y, Schäfer T. The use of complementary alternative medicine (CAM) in 1 001 German adults: results of a population-based telephone survey. *Gesundheitswesen*. 2008 Aug-Sep;70(8-9):e29-36. DOI: 10.1055/s-2008-1081505
86. Büssing A, Ostermann T, Neugebauer EA, Heusser P. Adaptive coping strategies in patients with chronic pain conditions and their interpretation of disease. *BMC Public Health*. 2010;10:507. DOI: 10.1186/1471-2458-10-507
87. Büssing A, Ostermann T, Heusser P, Matthiessen PF. Usage of complementary and alternative medicine interventions by German older adults. *J Altern Complement Med*. 2011 Jun;17(6):487-9. DOI: 10.1089/acm.2011.0154
88. Italia S, Batscheider A, Heinrich J, Wenig C, Bauer CP, Koletzko S, Lehmann I, Herbarth O, von Berg A, Berdel D, Hoffmann B, Schaaf B, Wolfenstetter SB. Utilization and costs of conventional and alternative pharmaceuticals in children: results from the German GINIplus and LISAplus birth cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Oct;21(10):1102-11. DOI: 10.1002/pds.3323
89. Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practices in Germany: results of a national survey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:495813. DOI: 10.1093/ecam/nep019
90. Stange R, Amhof R, Moebus S. Complementary and alternative medicine: attitudes and patterns of use by German physicians in a national survey. *J Altern Complement Med*. 2008 Dec;14(10):1255-61. DOI: 10.1089/acm.2008.0306
91. Bundesverband der pharmazeutischen Industrie. Pharma-Daten 2010. Berlin: BPI; 2010 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.bpi.de/daten-und-fakten/pharmadaten/>
92. Bundesärztekammer. Placebo in der Medizin. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2011.
93. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec;159(17):1602-6. DOI: 10.1001/jama.1955.02960340022006
94. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003974. DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3
95. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*. 1997 Dec;50(12):1311-8. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00203-5
96. McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgrad Med J*. 2005 Mar;81(953):155-60. DOI: 10.1136/pgmj.2004.024737

97. Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology*. 2008 Aug;71(9):677-84. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324635.49971.3d
98. Oeltjenbruns J, Schäfer M. Klinische Bedeutung des Placeboeffektes [Clinical significance of the placebo effect]. *Anaesthesist*. 2008 May;57(5):447-63. DOI: 10.1007/s00101-008-1370-6
99. Weihrauch TR. Placebowirkungen und -nebenwirkungen in klinischen Studien [Placebo effect in clinical trials]. *Med Klin (Munich)*. 1999 Mar;94(3):173-81. DOI: 10.1007/BF03044850
100. Meissner K, Linde K. Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten – Expertise für die Bundesärztekammer. Berlin: BÄK; 2013 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Placeboeffekte-Linde.pdf>
101. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003 May;23(10):4315-23.
102. Sinclair R, Cassuto J, Höglström S, Lindén I, Faxén A, Hedner T, Ekman R. Topical anesthesia with lidocaine aerosol in the control of postoperative pain. *Anesthesiology*. 1988 Jun;68(6):895-901. DOI: 10.1097/0000542-198806000-00010
103. Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jan;95(1):19-29. DOI: 10.1093/jnci/95.1.19
104. Schönabächler G. Psychonalyse und Placebo. *Forum Psychoanal*. 2002;18(2):142-9. DOI: 10.1007/s00451-002-0122-5
105. Skrabanek P, McCormick J. Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin. Mainz: Kirchheim Verlag; 1991.
106. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995 Aug;311(7004):551-3. DOI: 10.1136/bmj.311.7004.551
107. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med*. 2004 Aug;256(2):91-100. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x
108. Kamper SJ, Machado LA, Herbert RD, Maher CG, McAuley JH. Trial methodology and patient characteristics did not influence the size of placebo effects on pain. *J Clin Epidemiol*. 2008 Mar;61(3):256-60. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.017
109. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001 May;344(21):1594-602. DOI: 10.1056/NEJM200105243442106
110. Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, Perera R, Fleming S, Heneghan C. Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62599. DOI: 10.1371/journal.pone.0062599
111. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 2001 Feb;90(3):205-15. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00486-3
112. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014 Jan;6(218):218ra5. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006175
113. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010 Feb;375(9715):686-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61706-2
114. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565-90. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
115. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999 Jan;19(1):484-94.
116. Wirth T, Ober K, Prager G, Vogelsang M, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Repeated recall of learned immunosuppression: evidence from rats and men. *Brain Behav Immun*. 2011 Oct;25(7):1444-51. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.05.011
117. Albring A, Wendt L, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49477. DOI: 10.1371/journal.pone.0049477
118. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002 Jul;347(2):81-8. DOI: 10.1056/NEJMoa013259
119. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1444-53. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3654
120. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep;2(8091):654-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92762-9
121. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996 Mar;64(3):535-43. DOI: 10.1016/0304-3959(95)00179-4
122. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011 Oct;17(10):1228-30. DOI: 10.1038/nm.2435
123. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002 Mar;295(5560):1737-40. DOI: 10.1126/science.1067176
124. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001 Jul;293(5528):311-5. DOI: 10.1126/science.1060952
125. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):339-54. DOI: 10.1038/npp.2010.81
126. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010 Jan;14(1):5-10. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.01.006
127. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014 Nov;84(3):623-37. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.10.023
128. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun;147(2):260-71. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.020
129. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(26):459-65. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0459
130. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:144. DOI: 10.1186/1472-6963-9-144

131. Hróbjartsson A, Norup M. The use of placebo interventions in medical practice—a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Eval Health Prof.* 2003 Jun;26(2):153-65. DOI: 10.1177/0163278703026002002
132. Meissner K, Höfner L, Fässler M, Linde K. Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany. *Fam Pract.* 2012 Feb;29(1):79-85. DOI: 10.1093/fampra/cmr045
133. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med.* 2008 Jan;23(1):7-10. DOI: 10.1007/s11606-007-0332-z
134. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ.* 2008;337:a1938.
135. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB V – Gesetzliche Krankenversicherung, § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot, BGBl. I (1988 Dec 20) [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_12.html
136. Braillon A. Placebo is far from benign: it is disease-mongering. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):36-8. DOI: 10.1080/15265160903234078
137. Ernst E. Homeopathy, a "helpful placebo" or an unethical intervention? *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Jan;31(1):1. DOI: 10.1016/j.tips.2009.10.005
138. Ernst E. Homeopathy, non-specific effects and good medicine. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1007-8. DOI: 10.1093/rheumatology/keq265
139. Nunn R. Placebo effects without placebos? More reason to abandon the paradoxical placebo. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):50-2. DOI: 10.1080/15265160903234151
140. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Mar;12(3):191-204. DOI: 10.1038/nrd3923
141. Köbberling J, Seifert J. Die Argumentationsstrukturen von Anhängern paramedizinischer Verfahren. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen.* 2015. Forthcoming. DOI: 10.1016/j.zefq.2015.05.001
142. Tröhler U. To improve the evidence of medicine: the 18th century british origins of a critical approach. Edinburgh: The Royal College of Physicians of Edinburgh; 2000.
143. Trampisch HJ. Stochastisches Denken als unverzichtbare Grundlage für wissenschaftliche Kenntnis und praktisches Handeln in der Medizin. In: Köbberling J, editor. *Die Wissenschaft in der Medizin – Selbstverständnis und Stellenwert in der Gesellschaft.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1992.
144. Matthiessen PF, editor. *Patientenorientierung und Professionalität – Festschrift.* 2nd ed. Bad Homburg: VAS; 2011.
145. Unschuld PU. Die erstaunliche Wiederkehr der Traditionellen Chinesischen Medizin. *Spektr Wissenschaft.* 2013;3:56-61.
146. Kettner M. *Wunscherfüllende Medizin.* Frankfurt am Main: Campus; 2009.
147. Bleuler E. *Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1962.
148. Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1070-82. DOI: 10.1093/rheumatology/keq234
149. Köbberling J. Der Wissenschaft verpflichtet. Eröffnungsvortrag des Vorsitzenden des 103. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 6. April 1997 [Science entails responsibility. Opening address of the president of the 103rd Congress of the German Society of Internal Medicine, Wiesbaden, 6 April 1997]. *Med Klin (Munich).* 1997 Apr;92(4):181-9. DOI: 10.1007/BF03043253
150. Herman PM, Poindexter BL, Witt CM, Eisenberg DM. Are complementary therapies and integrative care cost-effective? A systematic review of economic evaluations. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii: e001046. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001046
151. Viksveen P, Dymitr Z, Simoens S. Economic evaluations of homeopathy: a review. *Eur J Health Econ.* 2014 Mar;15(2):157-74. DOI: 10.1007/s10198-013-0462-7
152. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth.* 2009 Dec;9(12):39-47. DOI: 10.1080/15265160903316263
153. Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med.* 2008 May;101(5):222-5. DOI: 10.1258/jrsm.2008.070466
154. Kleinman I, Brown P, Librach L. Placebo pain medication. Ethical and practical considerations. *Arch Fam Med.* 1994 May;3(5):453-7. DOI: 10.1001/archfam.3.5.453
155. Peck P. AMA: Ethics council's stance on placebo therapy stirs unease [Internet]. 2006 Jun 16 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AMA/3555>
156. Sullivan M, Terman GW, Peck B, Correll DJ, Rich B, Clark WC, Latta K, Lebovits A, Gebhart G; The American Pain Society Ethics Committee. APS position statement on the use of placebos in pain management. *J Pain.* 2005 Apr;6(4):215-7. DOI: 10.1016/j.jpain.2005.01.347
157. Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Register 041/001). Stand: 21.05.2007, Änderungen: 20.04.2009, gültig bis 01.04.2014 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025I_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgelaufen.pdf
158. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15591. DOI: 10.1371/journal.pone.0015591
159. Park LC, Covi L. Nonblind placebo trial – An exploration of neurotic patients' responses to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry.* 1965 Apr;12:36-45.
160. Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev.* 2008 Jan;34(1):104-10. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2007.00797.x
161. Schöne-Seifert B, Friedrich DR, Reichardt JO. CAM-Präparate als therapeutische Placebos: wissenschaftstheoretische und medizinethische Überlegungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen.* 2015. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.zefq.2014.12.001
162. Hausteiner-Wiehle C, Schäfer R, Häuser W, et al. S3-Leitlinie: Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden (AWMF-Register 051/001). 15.04.2012 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>
163. Malin JL. When hope hinders science and patient-centered care. *J Clin Oncol.* 2012 Dec;30(35):4283-4. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.4660

164. Marschall U, Arnold B, Häuser W. Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland: Eine Analyse der Daten der Barmer Ersatzkasse des Jahres 2008-2009 [Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]. *Schmerz*. 2011 Aug;25(4):402-10. DOI: 10.1007/s00482-011-1079-3
165. Erste Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Ärzte. 17. Juli 2012. Bundesgesetzblatt. 2012;Teil I(34). Available from: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl112s1539.pdf [cited 2014 Nov 4]
166. Windeler J. Ausmaß von Placebo-Effekten. In: Eich W, Bauer AW, Haux R, Herzog W, Rüegg JC, editors. *Wissenschaftlichkeit in der Medizin*. Frankfurt: VAS; 1998. p.60-81.
167. Jamison RN. Nonspecific treatment effects in pain medicine. *Pain Clinical Updates*. 2011;19(2):1-7.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Friedrich-Plettke-Weg 12, 27570 Bremerhaven, Tel.
0471/22679
manfred.anlauf@t-online.de

Bitte zitieren als

Anlauf M, Hein L, Hense HW, Köbberling J, Lasek R, Leidl R, Schöne-Seifert B. Complementary and alternative drug therapy versus science-oriented medicine. *GMS Ger Med Sci*. 2015;13:Doc05. DOI: 10.3205/000209, URN: urn:nbn:de:0183-0002094

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000209.shtml>

Eingereicht: 20.05.2015

Veröffentlicht: 23.06.2015

Copyright

©2015 Anlauf et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.