

Hans-Joachim Kremer
Medical Writing Service

Placebo: Mythen und Fakten

Gliederung

- (Einleitung:) Mythen und Hintergründe
- Definitionen und rechtliche Aspekte
- Studiendesign, Neigung (*bias*), Störgrößen (*confounders*)
- Verzerrung durch Selektionskriterien (*regression to the mean*)
 - Bei objektiven Variablen
 - Bei Variablen mit subjektiven Aspekten
 - Bei subjektiven Variablen
- Effekte des Studiendesigns (kurz)
- Reproduzierbarkeitskrise
- Forschung zum Placebo
- Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“ (kurz)
- Nocebo (kurz)
- Placebo Run-in (kurz)
- Kann man Placebo verordnen? (kurz)
- Fazit

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 1

Mythen aus TV-Sendungen

Placebos wirken sogar dann, wenn Patienten wissen, dass sie ein Scheinmedikament einnehmen.

Ein Placebo kann Symptome verschlimmern und Nebenwirkungen hervorrufen.

Der Placebo-Effekt tritt auch bei Operationen ein, die nur zum Schein durchgeführt werden.

Der Placebo-Effekt kann sogar die Höhenkrankheit hinausschieben.

Vergessen Sie bitte diese Aussagen!

Fehlinterpretation
Fehlinterpretation
Fehlinterpretation
4. klassige Quelle Nicht nachvollziehbar

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 2

NEJM, 6. Februar 2020

REVIEW ARTICLE

Allan H. Rogger, M.D., Editor

Placebo and Nocebo Effects

Luana Colloca, M.D., Ph.D., and Arthur J. Barsky, M.D.

PLACEBO AND NOCEBO EFFECTS ARE THE EFFECTS OF PATIENTS' POSITIVE and negative expectations, respectively, concerning their state of health.^{1,2}

Erster Satz

- Dogmatisch und voreingenommen,
- Mangelhaft begründet

Gesamter Artikel

- 27% Selbstzitate (plus viele von „Freunden“)
- Krass fehlinterpretierte Referenzen
- Unterschlagene Kritiker und Gegenargumente

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 3

Mythen Was ist denn überhaupt der Placebo-Effekt?

A Verbesserungen, die daraus resultieren, dass der Patient z.B. denkt, er hätte „Aktiv“ bekommen?

oder

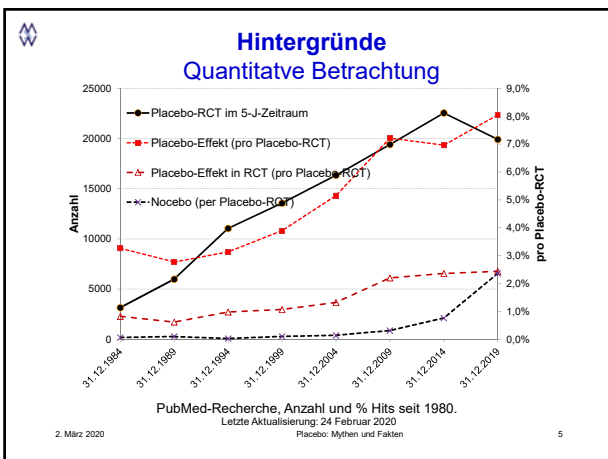
B (Ganz neutral)
Die „Effekte“ (z.B. Veränderungen zum Vorwert) in der Placebo-Gruppe?

oder aber

C Den Begriff möglichst vermeiden?
Weil er zu oft missverstanden wird, und weil er bisweilen (z.B. Inzidenzen) gar nicht passt.

Achtung: In „Effekt“ steckt immer auch „Wirkung“!

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 4

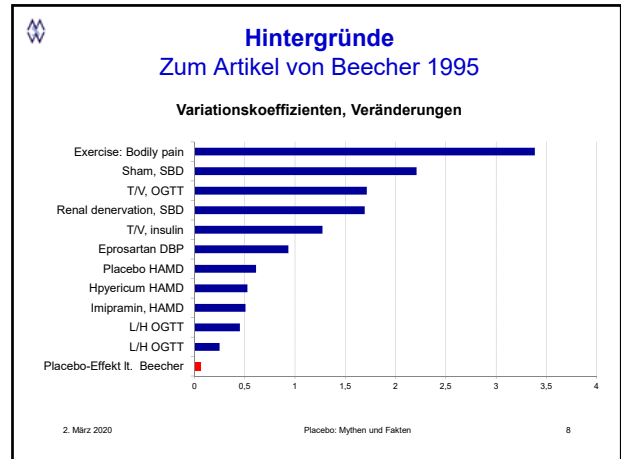
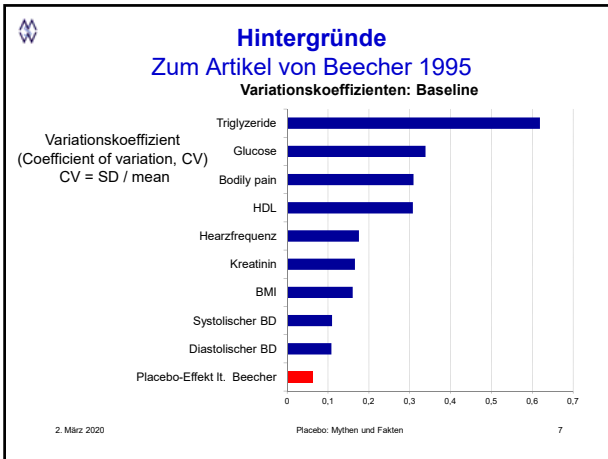


Hintergründe Wie fing alles an?

Beecher HK, JAMA 1955:
“The powerful placebo”

Schlussfolgerungen
“It is evident that placebos have a high degree of therapeutic effectiveness in treating subjective responses, decided improvement, interpreted under the unknowns technique as a real therapeutic effect, being produced in 35.2±2.2% of cases”.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 6



Hintergründe

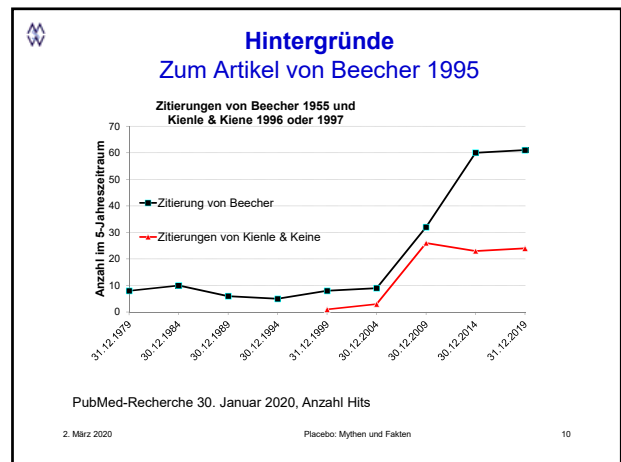
Zum Artikel von Beecher 1995

Kienle GS, Kiene H. Altern Ther Health Med 1996. Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect.

“The authors conclude that the literature relating to the magnitude and frequency of the placebo effect is **unfounded and grossly overrated, if not entirely false**. They pose the question whether the existence of the so-called placebo effect is itself not largely - or indeed totally - illusory.”

<Unsere Schlussfolgerung ist, dass die Literatur zu Größe und Häufigkeit des Placebo-Effekts unbegründet und überbewertet, wenn nicht vollkommen falsch ist. Wir stellen die Frage, ob die Existenz des sogenannten Placebo-Effekts nicht weitgehend, oder sogar vollkommen, illusorisch ist.>

2. März 2020 9



Definitionen

USA

21 Code of Federal Regulations (CFR) 314, §126, b 2 i:

Placebo concurrent control:
The test drug is compared with an inactive preparation designed to resemble the test drug as far as possible.

2. März 2020 11

Definitionen

ICH E10 (2000) Choice of Control Group in Clinical Trials:

ICH = International Council on Harmonisation
Der inzwischen weltweite Zusammenschluss aller Arzneimittelbehörden

Placebo is expected to be
“an identical-appearing treatment that does not contain the test drug”.

2. März 2020 12

Definitionen

ICH E10 (2000) ...continued:
 "... the placebo control(ed) design, by allowing blinding and randomization and including a group that receives an **inert treatment, controls for all potential influences ...**"

*Course of the disease	*Verlauf der Erkrankung
*Spontaneous changes	*Spontane Veränderungen
*Regression to the mean	*Regression zur Mitte
#Subject or investigator expectations	#Erwartung von Patient oder Arzt
*The effect of being in a trial	*<Effekte des Versuchsdesigns>
*Use of other therapy	*Andere Therapien
*Subjective elements of diagnosis or assessment	*Subjektive Anteile von Diagnose oder Messung

Die mit * markierten Aspekte sind eindeutig belegbar.
 Die Relevanz des mit # markierte Aspekt ist fragwürdig.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 13

Definitionen

Placebo sollte nur in klinischen Studien auftauchen!

AMG, §8 Verbote zum Schutz vor Täuschung
 (1) Es ist **verboten**, Arzneimittel ... in den Verkehr zu bringen, die ...

2. mit **irreführender Bezeichnung, Angabe oder Aufmachung versehen sind**. Eine Irreführung liegt insbesondere dann vor, wenn
 a) **Arzneimitteln eine therapeutische Wirksamkeit** oder Wirkungen oder Wirkstoffen **eine Aktivität beigelegt werden, die sie nicht haben,**
 b) **fälschlich der Eindruck erweckt wird, dass ein Erfolg mit Sicherheit erwartet werden kann** oder ..

Strafbewehrt nach AMG § 96

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 14

Definitionen Überlegungen

Kann ein inaktives oder inertes Präparat wirklich **wirken** oder **effektiv** sein?

→ Wenn doch, dann steht die Eigenschaft „inaktiv / inert“ in Frage!
 → Wenn dann Placebo wirklich **nicht inaktiv** war, steht die Studie an sich in Frage!

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 15

Definitionen Überlegungen

Kann ein „inaktives“ Präparat **Nebenwirkungen** verursachen?

NEIN!!!

ICH E2A (1994):
 Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

„Events associated with placebo will usually not satisfy the criteria for an adverse drug reaction ...“

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 16

Überlegungen zum Studiendesign Bias reduzierende Methoden

Prospektiv	Vermeidung von Rosinenpickerei im Angesicht der Ergebnisse
Randomisiert	Vermeidung von Allokationsbias
Stratifiziert	Vermeidung von Übergewichten
Überlegenheitstest	Unterschiede zwischen 2 Gruppen (oder Behandlungen) detektieren. „Intention to treat“-Prinzip, verschiedene Festlegungen, hoch-konservative Regeln.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 17

Überlegungen zum Studiendesign Maßnahmen zur Sicherung der Glaubwürdigkeit

Good Clinical Practice (GCP)	Penible Dokumentation, Monitoring (Quelldatenabgleich)
Data / query management	Umfangreiche Maßnahmen zur Erhöhung der Plausibilität der Daten
Audits (Sponsor)	Kontrolle der Einhaltung der Regeln
Inspektionen (Behörden)	Kontrolle der Einhaltung der Regeln
EMA/FDA	Anforderung zusätzliche Analysen
FDA	Eigene Analysen der Rohdaten

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 18

Überlegungen zum Studiendesign

Baseline
(Screening)
Randomisierung
Behandlung Std
Behandlung Test
(Beobachtungs)Ende

Veränderung = Wert_{Ende} minus Wert_{Baseline}

Delta = Veränderung_{Beh Test} minus Veränderung_{Behandlung Std.}

oder

Delta (oder „ratio“) = Inzidenz_{Beh Test} minus (n) Inzidenz_{Behandlung Std.}

Ist eine Veränderung schon ein Effekt?

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 19

Überlegungen zum Studiendesign

Kontinuierliche Variablen und Delta

	Beh. Std	Beh. Test
Baseline	2,5	2,5
Ende	2,2	1,7
Veränderung	-0,3	-0,8
Delta		-0,5

Wenn die Baseline-Werte gleich sind, funktioniert auch der direkte Vergleich

Ist eine Veränderung schon ein Effekt?

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 20

Überlegungen zum Studiendesign

Inzidenz und Delta

Acute migraine attack
Primary variable: % no pain after 2 h

Delta = Wirkung

*Ist das der „Placebo-Effekt“???
Oder:
Macht es überhaupt Sinn, eine Inzidenz mit Effekt gleichzusetzen?*

Tfelt-Hansen et al. 2006, J Headache Pain

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 21

Überlegungen zum Studiendesign

Inzidenz und Delta

Acute migraine attack
All efficacy outcomes after 2 h

Multiples Delta = Wirkung

Tfelt-Hansen et al. 2006, J Headache Pain

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 22

Überlegungen zum Studiendesign

Delta

Δ (delta) Differenz der Schätzwerte der Behandlungsgruppen

Je größer das mutmaßliche Delta, desto weniger Beobachtungen (Patienten) werden benötigt.

Falls „Aktiv“ wirklich wirkt ...

...ist Delta maximal bei Keine Behandlung

und

Placebo („vehicle“ in der Dermatologie)

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 23

Überlegungen zum Studiendesign

Warum also Placebo-kontrolliert?

Maximales Delta ... dabei „fair“

Bias control and confounder control z. B. Grundinzidenz von spontanen Besserungen oder Verschlechterungen abschätzen und kontrollieren

Verblindung von allen Beteiligten Vermeidung von Erwartungsbias (bzw. gewünschten Ergebnissen) leicht möglich

Beobachter-Verblindung Meistens sehr aufwändig, geht nur in großen Zentren, letztlich unsicher.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 24

Überlegungen zum Studiendesign Alternativen zu Placebo

Historische Kontrolle Kommt nur bei sehr großem Delta in Frage.
Die plausible Darstellung der historischen Kontrolle kann mühsam werden.

Betraf 68 von 677 (10%) FDA Zulassungen zwischen 1997 und 2017.

Unbehandelte Kontrolle (no treatment control) Maximales Delta, aber immer „offen“.

Variante: Verzögerung (z. B. „watchful waiting“) Verzögerung der Behandlung

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 25

Überlegungen zum Studiendesign Wie wichtig ist Verblindung wirklich?

Moustgaard et al. 2020, BMJ
Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study

“No evidence was found for an average difference in estimated treatment effect between trials with and without blinded patients, healthcare providers, or outcome assessors.”

- Es gab keinen Beweis für einen relevanten Effekt der Verblindung.
- Dennoch hielten die Autoren eine Empfehlung zur Aufgabe der Verblindung für verfrüht.

→ *Diese Ergebnisse sprechen gegen eine relevante Bedeutung der Erwartungshaltung und für die Bedeutung qualitätssichernder Maßnahmen.*

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 26

Störgrößen (Confounders)

Beispiele

Indikation	Störgrößen
Saisonale allergische Rhinitis	Pollenflug, Regenfront
Migräne	Spontanheilung
Grippe	Spontanheilung
Asthma, COPD	Jahreszeit, Grippewelle
Solar dermatose	Jahreszeit, Urlaubsreise
Hypercholesterinämie, Diabetes Typ 2	Diätverhalten

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 27

Störgrößen und spontane Ereignisse Beispiel 2: Oseltamivir (Tamiflu®), Spontanheilung

Basis:
8 Placebo-kontrollierten Studien, Erwachsene,
2208 Patienten auf Oseltamivir
1746 Patienten auf Placebo:

“Oseltamivir reduced the time to first alleviation of symptoms in adults by 16.8 hours [95% confidence interval (CI) 8.4 to 25.1 hours].”

Mean time to first alleviation:
Placebo group: ~165 h (~6.9 Tage)
Oseltamivir: ~149 h (~6.2 Tage)

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 28

Störgrößen und spontane Ereignisse Desinformation in der Fachinfo am Beispiel Tamiflu®

Weil die EU-Regularien das Abziehen der Placebo-Inzidenz verbieten!

	Inzidenz laut Meta-analyse			Häufigkeit lt. Fachinfo
	Placebo	Oseltamivir	Differenz*	
Übelkeit	6,4%	10,1%	3,7%	Sehr häufig
Erbrechen	3,2%	7,7%	4,5%	Häufig
Pneumonia	2,2%	1,2%	-1,0%	Häufig ¹
Diarrhö	7,1%	4,7%	-2,4%	²
Herzerkrankungen	1,3%	0,7%	-0,6%	Gelegentlich ³

* Alle Differenzen waren statistisch signifikant, bewertet anhand der 95% Konfidenzintervalle.
1 Bronchitis ... Infektionen der oberen Atemwege
2 Die FI berichtet von 2 PK-Studien, in den Durchfall zu den häufigsten Ereignissen gehörte
3 Die FI nennt lediglich „kardiale Arrhythmien“.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 29

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen

Referenz:
Stephen Senn, The Write Stuff, 2009, 18(3)

Problem: „Regression to the mean“ kann einen „Placebo-Effekt“ vortäuschen.

“Regression to the mean is the tendency for members of a population who have been selected because they are extreme to be less extreme when measured again.”

Regression zur Mitte ist die Tendenz von Mitgliedern einer Population, welche selektiert wurde, weil sie extrem ist, nach erneuter Messung weniger extrem zu sein.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 30

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen

Stephen Senn, The Write Stuff, 2009, 18(3):

Patients given placebo can be expected to improve for reasons that are purely statistical.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 31

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen

Kremer H.J. Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences, 2016 :

- Selbst rein objektive Einschlusskriterien können bei rein objektiven Messungen eine Veränderung („Effekt“) von 1-4% vom Mittelwert bewirken (bei normal verteilten Daten).
- Die Stärke dieses „Effekts“ ist abhängig von der Form der Punktwolke (Schiefe, Kurtosis), d.h. der „Effekt“ kann bei nicht normalverteilten Daten deutlich größer werden.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 32

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen

- Werden tiefe Werte ausgeschlossen, sollten die Post-Prä-Veränderungen im Mittel abnehmen, bzw. umgekehrt: hohe Werte → ansteigen.
- Der Effekt wird vor allem dann auffällig werden, wenn das Kriterium zu einer Zielvariable gehört.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 33

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen: Beispiel Jupiter

The Jupiter Trial (Ridker et al., NEJM 2008)
Rosuvastatin gegen Placebo, 17 802 Patienten insgesamt.

Haupteinschlusskriterien waren CRP und LDL

„CRP >2.0 mg/dl“

Placebo Baseline:	6.9 mg/l*	SD 9.2*	
Placebo 12 Monate:	6,0 mg/l*	SD 10.3*	-13%

„LDL <130 mg/dl“

Placebo Baseline:	104.6 mg/dl*	SD 18.5*	
Placebo 12 Monate:	109.1 mg/dl*	SD 25.0*	+4,3%

* Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Crestor

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 34

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen: Beispiel Jupiter

MW ± 95% KI, normalisiert auf den MW an „baseline“.

Aus: Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Crestor

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 35

Verzerrung durch Selektionskriterien Bei objektiven Variablen: Beispiel Jupiter

Minimum N pro Gruppe für p < 0.05

Gleiche Daten, aber verkürzte Y-Achse. MW ± 95% KI, normalisiert auf den MW an „baseline“.

Aus: Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Crestor

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 36

Verzerrung durch Selektionskriterien

Bei **objektiven** Variablen: Beispiel Jupiter

LDL wird fast immer berechnet!

Friedewald-Formel:
 $LDL = TC - HDL - TC/5$
 $104 = 183 - 51 - 28$

Das höchste „Gewicht“ kommt von TC

→ Es gibt oft „Cluster“ von Variablen, die alle ähnlich „reagieren“.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 37

Verzerrung durch Selektionskriterien

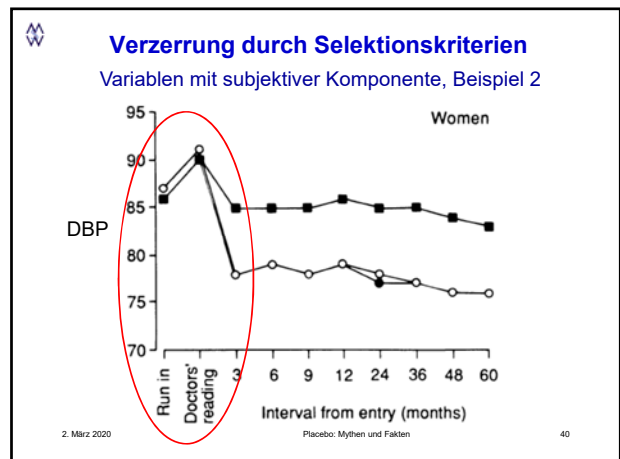
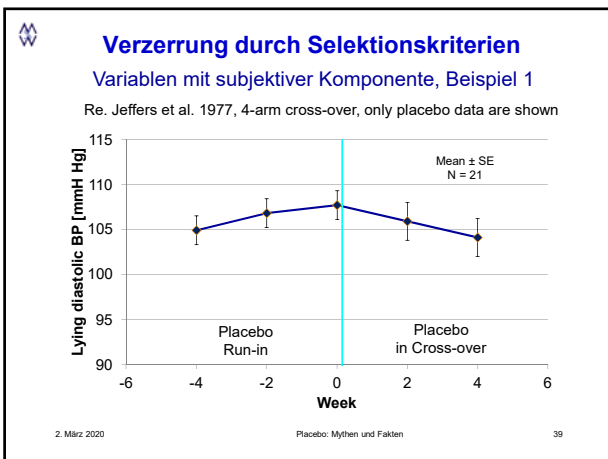
Variablen mit subjektiver Komponente

Weit größer können die Verzerrungen sein, wenn die **Messung subjektive (menschliche) Aspekte hat**, z.B. vom Arzt gemessener

- Blutdruck
- Linksventrikuläre Auswurfraction
- Lungenfunktion
- Sehstärke
- usw. usf.

Um so mehr, wenn die Situation es erlaubt, **einen Patienten „über die Schwelle“ zu heben.**

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 38



Verzerrung durch Selektionskriterien

Zusammenfassung Blutdruck, ältere Studien

Tatsächlich fanden die meisten Placebo-kontrollierten Studien in der Hypertonie eine leichte Erhöhung zur **Baseline** und eine anschließende Absenkung in systolischen und diastolischen Blutdruck unter Placebo.

Die plausibelsten Erklärungen dafür sind:

- Abfall allein durch den objektiven „Effekt“ der Einschlusskriterien („*regression to the mean*“).
- Meistens, und vor allem in älteren Studien, der Druck auf die Ärzte, Patienten einzuschließen.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 41

Verzerrung durch Selektionskriterien

Teil-Abhilfe: Automatische Messungen

Seit den 1990er Jahren setzten Pharmafirmen bei Studien zunehmend auf **ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)** (24-Stunden-Blutdruckprofile). ABPM-Werte waren selten ein Selektionskriterium. **Da zeigt sich praktisch kein „Placebo-Effekt“.**

Aber: Wenn es doch einmal ein Selektionskriterium auf ABPM gibt:
 Die „Sham“-Gruppe in einer Studie zur renalen Denervierung zeigte im ABPM einen Abfall von **-4.79** mm Hg beim SBD.

Bhatt et al 2014, NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1402670

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 42

Verzerrung durch Selektionskriterien

Subjektive Variablen bzw. Symptome, Beispiel 1: Schmerz

Mathieson et al., 2017: NEJM, sciatic pain

Mean Difference (95% CI) P Value
 At wk 8 0.5 (-0.2 to 1.2) 0.19
 At wk 52 0.3 (-0.5 to 1.0) 0.46

← Baseline-Werte: Einschlusskrit. „at least moderate“

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 43

Verzerrung durch Selektionskriterien

Subjektive Variablen bzw. Symptome, Beispiel 1: Schmerz

Mathieson et al., 2017: NEJM, sciatic pain

Aus dem Prüfplan:

Patients will be **included** if they have **moderate to severe** sciatica with clinical evidence of radiculopathy...

Leg pain severe enough to cause at least moderate pain **or** moderate interference with normal work or daily activities...

Sample size calculation:
 To detect a clinically important treatment effect (<Delta>) of 1.5 on 10 units numerical pain rating scale...

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 44

Verzerrung durch Selektionskriterien

Subjektive Variablen bzw. Symptome, Beispiel 1: Schmerz

Re: Mathieson et al., 2017: NEJM, sciatic pain

	Pregabalin (N= 106)			Placebo (N= 101)		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Baseline	6.3	1.8	106	6.1	1.9	101
Week 2	4.6	2.5	106*	4.9	2.7	97
Week 4	3.9	2.7	102	3.6	2.6	95
Week 8	3.7	2.9	100	3.1	2.6	93
Week 12	3.2	2.7	97	3.2	2.7	93
Week 26	3.1	3.0	93	3.2	2.8	91
Week 52	3.4	3.2	91	3.0	2.6	87

Annotations: -27% (Baseline to Week 2), -20% (Baseline to Week 8), -46% (Baseline to Week 52), -51% (Baseline to Week 52).

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 45

...oder Verzerrung durch „Rescue“?!

Subjektive Variablen bzw. Symptome, Beispiel 1: Schmerz

Mathieson et al., 2017: NEJM, sciatic pain

	Pregabalin group	Placebo group
Use of other treatments		
Participants using other medicines*	71/98 (72.5%)	62/94 (66.0%)
Simple analgesics*	33/98 (33.7%)	30/94 (31.9%)
NSAID	35/98 (35.7%)	31/94 (33.0%)
Combination opioid analgesics*	25/98 (25.5%)	15/94 (16.0%)
Strong opioid analgesics*	16/98 (16.3%)	16/94 (17.0%)
Other medicines [§]	12/98 (12.2%)	15/94 (16.0%)

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 46

KEINE Verzerrung durch Selektionskriterien

Re: Krauß et al, 2014, hip osteoarthritis

SF36 „Bodily pain“ war Zielkriterium, aber Schmerzstärke war offiziell (!) kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Allerdings wurden Patienten mit „no pain“ beim initialen Telefon-Screening ausgeschlossen.

Meine Bewertung

Positiv	Negativ
Registriert	Kein GCP
3-armig	Kein Monitoring
	Vermutlich keine Inspektion

Unklar, ob „Placebo“ (Ultraschall) wirklich inaktiv war. Keine Verblindung.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 47

KEINE Verzerrung durch Selektionskriterien

Re: Krauß et al, 2014, hip osteoarthritis

	SF-36 subscale bodily pain Mean (SD)		
	No treatment	„Placebo“ (Ultraschall)	THüKo (exercise)
N	68	70	70
Baseline scores	56.6 (17.5)	53.1 (18.2)	57.9 (18.4)
Final scores	56.4 (19.5)	54.7 (19.0)	63.1 (20.1)
Change scores t1-t0 ³	-0.1 (17.3)	1.6 (15.9)	5.2 (17.6)

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 48

Effekte des Studiendesigns („effect of being in a trial“) Beispiele

Regeln zur Begleitmedikation: - Ab wann? - Welche? - Sonstige Restriktionen?	Erhöht den „Placebo-Effekt“, vermindert i.d.R. die Detektierbarkeit des Deltas.
Anzahl und Umfang von Blutentnahmen	Können zu Blutverdünnung führen. Typisch bei pharmakokinetischen Studien.
Regeln zum Abbruch der Studienbehandlung	Zwar medizinisch logisch, entsprechen aber nicht unbedingt den Usancen in der Therapie. Erscheint manchen als „Nocebo-Effekt“.
Regeln zu „adverse events (AE)“: (unerwünschte Ereignisse (UE))	Regulatorisch vorgegeben! Erfassung aller UE. (UE sind keine Nebenwirkungen!!!) Erscheint manchen als „Nocebo-Effekt“

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 49

Reproduzierbarkeitskrise

Ioannidis JP:
Why most published research findings are false.
PLoS Med. 2005 Aug;2(8):e124.

- >50% sind falsch!
- Betroffen sind i.W. präklinische Studien.
- Nur 10-30% aller von „academia“ gefundenen biochemischen Marker ließen sich von Pharmafirmen verifizieren.*
- Bei psychologischen und soziologischen Studien ist die Quote der reproduzierbaren Ergebnisse nicht besser.*

* Ioannidis JP: Reproducibility of scientific results 4th EQUATOR Annual Lecture, 12 October 2012, Freiburg (available from YouTube)

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 50

Reproduzierbarkeitskrise

PSYCHOLOGY. Estimating the reproducibility of psychological science.
Open Science Collaboration. Science. 2015 Aug

- 269 Wissenschaftler untersuchten 100 psychologische Experimente.
- Nur etwa 1/3 bis 1/2 der Studien waren reproduzierbar.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 51

Reproduzierbarkeitskrise

	Studien am Menschen	
	psychologische / soziologische	Pharma, Devices
Registrierung	Noch sehr selten	Heute Standard
Absprache mit Behörden	Jemals?	Oft bis meistens
GCP (Monitoring, SDV)	Nie / sehr selten	Immer
Audits	Nie / sehr selten	Fast immer
Inspektionen	Nie / sehr selten	Oft
Datenanalysen d. Behörden	Jemals?	FDA: Immer

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 52

Reproduzierbarkeitskrise

DAMASCENE (2014)

No of discrepancies per trial	Effect size (approx.)
0 (5 trials)	-0.5
1-10 (24 trials)	2.0
11-20 (12 trials)	3.0
21-30 (3 trials)	5.5
>30 (5 trials)	7.5

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 53

Reproduzierbarkeitskrise

Meine Schlussfolgerungen

Keine der Studien aus DAMASCENE war eine „Pharma-Studie“, d.h. keine befolgte die GCP Regeln usw.

Keine der exploratorischen Studien zum „Placebo-Effekt“ war eine Pharma-Studie. Diese Studien stammen fast immer von Psychologen und Neurowissenschaftlern. Es fehlen dort also fast immer:

- Registrierung
- Monitoring
- Quelldatenabgleich (Source data verification)
- Audits
- Inspektionen
- Check of data and statistics by authorities

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 54

Forschung zum „Placebo Effekt“

Hróbjartsson A, Gøtzsche PC Update
 Placebo interventions for all clinical conditions
 Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003974

“We **did not find** that placebo interventions have **important** clinical effects in general. However, in certain settings placebo interventions can influence patient-reported outcomes, especially pain and nausea, **though it is difficult to distinguish patient-reported effects of placebo from biased reporting. The effect on pain varied, even among trials with low risk of bias, from negligible to clinically important.** Variations in the effect of placebo were partly explained by variations in how trials were conducted and how patients were informed.”

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 55

Forschung zum „Placebo Effekt“

Typische Probleme mit meisten “explorativen” Studien

- Sie wurden fast nie registriert (Gefahr der Rosinenpickerei).
- Nur die Wenigsten befolgten GCP bzw. wurden monitoriert. (Glaubwürdigkeit)
- Bei Cross-over-Studien wurden die essentiellen Statistiken (Perioden-Effekt, Sequenzeffekte) fast nie untersucht, jedenfalls nicht berichtet.
- Die meisten Cross-over Studien waren mangelhaft im Berichten von „Drop-Outs“.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 56

Forschung zum „Placebo Effekt“

Typische Probleme mit “explorativen” Studien

In der Regel sind schon die Einleitungen problematisch:

- Selbstzitate (Zirkelbezüge).
- Fragwürdige Behauptungen.
- Man geht i.d.R. davon aus, dass die Erwartungshaltung den Placebo-Effekt erklärt (mangelnde Neutralität).
- Die „Placebo-Effekt-Kritiker“ werden nicht erwähnt.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 57

Forschung zum „Placebo Effekt“

Wie kann man den “Placebo-Effekt” untersuchen?

Langzeit: Parallelgruppenstudie, 3 Arme	Keine Behandlung Placebo Aktive Kontrolle
Kurzzeit: Cross-over, 3 Gruppen	Keine Behandlung Placebo Aktive Kontrolle
Kurzzeit: Cross-over, 2 Gruppen	Keine Behandlung Placebo
Langzeit: Parallelgruppenstudie, 2 Arme	Keine Behandlung Placebo

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 58

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Kaptchuk T.J, Friedlander E, Kelley JM, *et al.*
 Placebos without deception: A randomized controlled trial in **irritable bowel syndrome**.
 PLoS One. 2010 Dec 22;5(12):e15591

Patients randomized to either **open-label placebo pills** presented as “**placebo pills** made of an inert substance, like sugar pills, that have been shown in clinical studies to produce significant improvement in IBS symptoms through mind-body self-healing processes”
 or
no-treatment controls with the same quality of interaction with providers.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 59

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Re: Kaptchuk et al: 2010 Placebos without deception:
 Probleme:
 Die “Placebos” enthielten Zellulose.
 Zellulose kann, mindestens aus heutiger Sicht, nicht mehr als “inaktiv” bei IBS (Reizdarm-Syndrom) klassifiziert werden.

Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Ford AC. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014 Sep;

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 60

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Re: Kaptchuk et al: 2010 Placebos without deception

Meine Bewertung

Positiv	Negativ
Registriert	Placebo nicht inaktiv!
	Nur 2-armige Studie
	Keine Verblindung
	Kein Monitoring
	Kein GCP

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 61

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS.
Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: A randomized clinical trial.
 JAMA Pediatr. 2014 Dec

Patients randomized to single doses of either
 Agave nectar
 or
 Placebo
 or
 No treatment

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 62

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Paul et al 2014 (Agave nectar for cough)

Meine Bewertung

Positiv	Negativ
Registriert	Placebo wohl nicht inaktiv
3-armige Studie	
	Abgestimmt mit FDA?
	Monitoring?
	GCP ?

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 63

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Re: Paul et al 2014 (Agave nectar for cough)

Comparison	Scale Change (95% CI)	p-value
Agave nectar vs placebo	0.1 (-0.6 to 0.8)	0.79
Placebo vs no treatment	0.7 (0.01 to 1.4)	0.048
Agave nectar vs no treatment	0.8 (0.1 to 1.5)	0.03

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 64

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Re: Paul et al 2014 (Agave nectar for cough)

Probleme

Die „Wirkstoff“ von Agave-Nektar dürfte Zucker gewesen sein. Zudem enthielt der Agave-Nektar „natural grape flavoring“

Placebo enthielt ebenfalls „natural grape flavored water with caramel color“.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 65

Einzelkritik an Studien zum „Placebo-Effekt“

Re: Paul et al 2014 (Agave nectar for cough)

Honey for acute cough in children.
 Oduwale O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM.
 Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr

“**Honey probably relieves** cough symptoms to a **greater extent than no treatment**, diphenhydramine, and placebo, but may make little or no difference compared to dextromethorphan. Honey probably reduces cough duration better than placebo and salbutamol. There was no strong evidence for or against using honey.. ...”

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 66

Nocebo und Regularien

Der Begriff „nocebo“ findet sich weder in irgendwelchen ICH-Richtlinien noch in EU oder US / FDA Regularien!

Beim Begriff „nocebo“ handelt es sich also (nur) um ein Erklärungskonzept, anscheinend beschränkt auf psychologische Forschungen.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 67

Placebo und Nebenwirkungen

ICH E2A (1994):
Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

„Events associated with placebo will usually not satisfy the criteria for an adverse drug reaction ...“

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 68

Nocebo und Studien???

Stathis et al
Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: A meta-analysis. Eur J Neurol. 2013 Mar

“Data were extracted from 41 RCTs fulfilling search criteria. Of 3544 placebo-treated patients, 64.7% (95% CI: 53.6-74.4) reported at least one AE and 8.8% (95% CI: 6.8-11.5) discontinued placebo treatment due to intolerance. The number of AEs per 100 person-months was 25.9 (95% CI: 16.8-39.8). Nocebo dropout rate was positively related to study population size and year of publication.”

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 69

Nocebo

Dodd et al
Nocebo effects in the treatment of major depression: results from an individual study participant-level meta-analysis of the placebo arm of duloxetine clinical trials. J Clin Psychiatry. 2015 Jun

Conclusions:
“In this study, TEAEs were very common among placebo-treated clinical trial participants. Unexpectedly, there was no evidence to associate TEAEs with adverse clinical outcomes, nor were the conditioning or expectancy hypotheses supported by these data.”

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 70

Kann man Placebo verordnen?

Klares JEIN!

Nein, weil die Regularien in westlichen Ländern die Vermarktung von Placebos nicht erlauben.
Was wäre denn, wenn der Patient liest: Inhalt = Placebo?

Ja, weil man derzeit in den meisten Ländern noch Homöopathika verordnen kann.

Ja, weil z. B. in der Dermatologie es durchaus möglich ist, Basiscremes zu verordnen.

Na ja ... ich fürchte das viele „normale“ Verordnungen nur deshalb gemacht werden, weil sich Ärzte einen „Placebo-Effekt“ erhoffen.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 71

Was ist mit Placebo Run-In?

Vor ~2000 fast eine Selbstverständlichkeit

Senn S. Are placebo run-ins justified? BMJ. 1997

Das zentrale Argument dagegen:
Bei einem Placebo Run-in fängt die Studie mit einer Lüge an!

Seinerzeit waren weder Nutzen noch Nutzlosigkeit einer Placebo-Run-in-Phase belegt.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 72

Was ist mit Placebo Run-In?

z. B. (!)
 Lee S, Walker JR, Jakul L, Sexton K.
 Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety*. 2004

Placebo Run-Ins machen keinen Unterschied!

"There was no statistically significant difference in effect size between the clinical trials that had a placebo run-in phase followed by withdrawal of placebo responders and those trials that did not."

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 73

Was ist mit Placebo Run-In?

Hits with "placebo run-in" among all PC trials

Jahr	% of all PC trials
1989	2.0
1991	1.2
1993	1.6
1995	1.8
1997	1.2
1999	1.9
2001	1.5
2003	1.2
2005	1.3
2007	0.8
2009	0.5
2011	0.6
2013	0.4
2015	0.3
2017	0.4
2019	0.3

PubMed Recherche, zuletzt aktualisiert 24 Februar 2020

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 74

Mein Fazit

Vorsicht bei Definitionen zum Placebo!
 Wikipedia ist da irreführend!
 → US 21 CFR 314 oder ICH E10

- Placebo darf keine Wirkung haben.
- Placebo muss dem Testprodukt möglichst ähneln.
- Placebo kann keine Nebenwirkung verursachen.
- Placebo ist eigentlich auf klinische Studien beschränkt.
- Placebo nutzt man wegen des großen Deltas, weil es eine Kontrolle aller Störgrößen erlaubt, und weil eine Verblindung leicht möglich ist.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 75

Mein Fazit

- Alleine die Selektionskriterien führen fast immer zu Veränderungen, die einen „Placebo-Effekt“ vortäuschen.
 Praktisch immer wegen „regression to the mean“, oft auch wegen „Drüberheben“.
- Spontane Veränderungen gibt es fast immer.
- Begleitmedikation kann ebenfalls zu Verbesserungen führen.
- Inzidenzen sind keine Effekte.
- Wirkungen werden durch das Delta bestimmt.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 76

Mein Fazit

In Sachen „Placebo-Effekt“ scheint eine 2-Teilung der Wissenschaft vorzuliegen.

- Auf der einen Seite Statistiker, Methodiker und Behörden.
- Auf der anderen Seite vor allem Psychologen und Neurowissenschaftler.

Die Befürwörter des „Placebo-Effekts“ denken meistens an eine Therapie mit Placebo, argumentieren aber stets mit klinischen Studien.

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 77

Mein Fazit

- Artikel, welche den „Placebo-Effekt“ im Wesentlichen durch einen Erwartungs-Effekt erklären, sind fast immer fehlerhaft, und oft grob fehlerhaft.
- Artikel zum „Nocebo“ sind fast immer fehlerhaft, und oft grob fehlerhaft.
- Es gibt überhaupt nur eine Handvoll (~30-50 weltweit), aber dafür „laute“ Forscher, die in diesem Sinne publizieren.
- Cui bono?

2. März 2020 Placebo: Mythen und Fakten 78