

SCHWERPUNKT

Placebo und Placeboeffekt

Klaus LECHNER und Markus MÜLLER

Zusammenfassung

Das Placebo ist der Freund des Patienten und des behandelnden Arztes und der Feind des Wissenschaftlers, der Gewissheit über die Wirksamkeit neuer Medikamente haben will. Ohne die unterstützende Wirkung des Placeboeffekts wären aber viele Medikamente weniger wirksam. Bei weiterem Fortschritt der Neurowissenschaften kann man hoffen, dass durch weitere Abklärung des Placeboeffekts gezielt jene Mechanismen, über die Placebo seine Wirkung entfaltet, pharmakologisch beeinflusst werden können. Eine Kategorie von Medikamenten mit akzeptabler Wirkung und ohne Nebenwirkungen könnte entstehen. Bis dahin müssen wir uns damit begnügen, die jetzt schon bekannten Methoden, den Placeboeffekt auszulösen, maximal zu nutzen.

Schlüsselwörter: Placebo, Placeboeffekt, klinische Studien, Ethik

Abstract

Placebos are pills, drops or injections which do not contain drugs with biological or pharmacological activity. Nevertheless, under certain circumstances placebos may exert a beneficial ("placebo effect"), but sometimes also a negative (nocebo) clinical effect. Whether or not a placebo effect occurs after application of a placebo depends on a variety of factors which include the personality of the "healer", the type of placebo, the expectations of the patient, the type of symptoms or of the disease and many other factors. The potency of the placebo effect can be best demonstrated in well conducted double blind, placebo controlled clinical studies. The strongest placebo effects have been seen in pain-associated disorders and in depression, but also in some immunological disorders. The perceived placebo effect consists of several components such as spontaneous improvement of symptoms, statistical factors ("regression of the mean"), conditioning and the "true" placebo effect. Recent data indicate that the true placebo effect is mediated through activation of certain receptors in the brain. The use of placebo controls in clinical trials for the evaluation of new drugs is important, but in some instances placebo controls may be problematic from the ethical point of view.

Keywords: Placebo, placebo effect, clinical trials, ethics

Anschrift der Autoren: Em. Univ.-Prof. Dr. Klaus LECHNER, Klinische Abteilung für Hämatologie/
Hämostaseologie, Medizinische Klinik I, Medizinische Universität Wien
Univ.-Prof. Dr. Markus MÜLLER, Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

Wahrscheinlich haben schon die alten Ärzte (bis zum 19. Jahrhundert) geahnt oder sogar gewusst, dass ihre Heilerfolge nicht nur auf die chemischen Substanzen in ihren Pillen, Tropfen, Elixieren und Salben oder auf die Effekte von Prozeduren wie Aderlässen zurückzuführen sind, sondern auch die Persönlichkeit des Arztes sowie Versprechungen und „Inszenierungen“ für den Heilerfolg Bedeutung haben. Behauptungen, dass die Medizin bis zum Ende des 19. Jahrhunderts im Wesentlichen eine Placebomedizin war, sind wahrscheinlich zutreffend. Erst Anfang und Mitte des 20. Jahrhunderts, als Medikamente mit objektiv nachweisbarer Wirksamkeit entwickelt wurden, begann man sich mit dem Unterschied zwischen den spezifischen Wirkungen von Medikamenten und dem so genannten Placeboeffekt auseinanderzusetzen. Ein entscheidender Schritt in diese Richtung war die Arbeit von BEECHER¹ „The powerful placebo“, in der der Autor behauptete, dass ein Drittel des Effekts von in Studien untersuchten Medikamenten auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist. Das Placebo und der Placeboeffekt haben seither zunehmend Mediziner, Ethiker, Studienplaner und auch Gesundheitspolitiker beschäftigt. Insbesondere hat man die Wichtigkeit einer Placebovergleichsgruppe bei der Evaluierung der Effektivität neuer Medikamente erkannt. Die Themen „Placebo und Placeboeffekt“ waren in den letzten Jahren Gegenstand mehrerer Übersichtsarbeiten² und wurde in einigen Büchern umfassend dargestellt³.

Was ist ein Placebo?

Placebo ist nicht so einfach zu definieren. Relativ am einfachsten ist dies bei placebo-kontrollierten medikamentösen Studien, bei denen als Placebo Tabletten, Tropfen, Salben oder Injektions- oder Infusionsflüssigkeiten eingesetzt werden, die vollkommen gleich aussehen und schmecken wie das in der Studie untersuchte aktive Medikament, aber nach menschlichem Ermessen keine biolo-

gische (pharmakologische) Wirkung bei der zu behandelnden Krankheit haben können. Im Fall von Tabletten handelt es sich oft um Milchzucker, im Fall von Injektionsflüssigkeiten um Kochsalzlösungen.

Im weiteren Sinne kann man alles als Placebo bezeichnen, was einen „Placeboeffekt“ hervorruft, also eine klinisch oder anderweitig erkennbare Besserung oder Verhinderung der Verschlechterung von subjektiven Beschwerden, aber nicht selten auch von objektiven Befunden durch pharmakologisch nicht wirksame Substanzen oder Prozeduren. In diesem Sinne sind als Placebo zu betrachten: Der Therapeut (Arzt, Physiotherapeut, Medizinmann) als Persönlichkeit, die Umgebung (Wetter, Wellnesshotel), Rituale und vieles andere. Medikamente oder Verfahren, deren Unwirksamkeit durch Studien erwiesen ist, deren Wirksamkeit durch entsprechende Studien nicht erwiesen ist oder die in unwirksamen Dosen verschrieben werden, werden oft (fälschlich) als Placebo bezeichnet.

Ein wesentliches Element bei der Klassifizierung als Placebo ist aber nicht nur das Fehlen einer biologisch plausiblen oder bewiesenen Wirksamkeit, sondern das Fehlen von Nebenwirkungen. Dies ist im Fall der Verabreichung kleiner therapeutisch vermutlich unwirksamer Dosen von Wirkstoffen aber nicht gegeben, da immunologische Reaktionen auch bei kleinsten Dosen einer aktiven Substanz auftreten können und eine nach üblichen Kriterien unwirksame Dosis bei bestimmten Subgruppen von Patienten mit angeborenen oder erworbenen Veränderungen des Medikamentenmetabolismus doch zu beachtlichen positiven und negativen Wirkungen führen kann. Man kann also sagen, dass zwar „unwirksame“ oder krass unterdosierte Medikamente einen Placeboeffekt hervorrufen können. Im eigentlichen Sinne sind sie aber nicht als Placebo zu bezeichnen.

Auch invasive Eingriffe wie Scheinoperationen (bei Studien), Punktionen, das Einstechen von Nadeln, lokale oder systemische Hitze-

oder Kälteeinwirkung könnten einen Placeboeffekt erzeugen, sind aber nicht als Placebo im eigentlichen Sinne zu betrachten.

Unter bestimmten Umständen kann ein Placebo aber auch negative Auswirkungen haben und zu Nebenwirkungen führen, dann spricht man von einem Nocebo. So hatten in einer Studie 27% der Patienten, die früher eine Nebenwirkung auf ein Medikament hatten, nach Verabreichung eines Placebos subjektive Nebenwirkungen wie Jucken und Kopfschmerzen.⁴ Die wichtigsten Faktoren, die zu Noceboeffekten führen, sind Angst, schlechte Erfahrungen bei früherer Medikamenteneinnahme und Erwartung von Nebenwirkungen.⁵

Der „Placeboeffekt“

Als Placeboeffekt werden alle subjektiven und/oder objektivierbaren *positiven* Veränderungen bei einer Krankheit oder einem Zustand bezeichnet, die nach Einnahme von Substanzen, Anwendung von Verfahren oder anderen Einwirkungen auftreten, die keine biologische Plausibilität haben und/oder mit wissenschaftlichen Methoden nicht erklärbar sind. Im Grunde ist der Ausdruck „Placeboeffekt“ nicht glücklich, denn per Definition hat ein Placebo keine Wirkung! Es wäre vielleicht besser, von einem „placebo-assoziierten Effekt“ zu sprechen, denn es sind die mit der Verabreichung des Placebos verbundenen Attribute und andere Faktoren, die zu diesem Effekt führen. Das Vorhandensein des von BEECHER postulierten⁶ Placeboeffekts ist aber keineswegs unumstritten. HROBJARTSSON und GÖTZSCHE⁷ haben auf Grund des Vergleichs placebokontrollierter Studien und Studien mit nur einer Nichtbehandlungsgruppe gemeint, dass es überhaupt keinen Placeboeffekt gibt. Dies hat zu heftigen Reaktionen geführt. Letztendlich hat man beiden Kontrahenten Interpretationsfehler nachweisen können und – wie häufig – liegt die Wahrheit wahrscheinlich in der Mitte.

Der Placeboeffekt lässt sich am besten in den Placeboarmen großer doppelt-blinder, place-

bo-kontrollierter klinischer Studien studieren. Wenn man sieht, wie eindrucksvoll sich bei manchen Krankheiten die Symptomatik im Placeboarm verbessert (Tabelle I), kann man wohl keinen Zweifel an der Existenz des Placeboeffekts haben. Er ist am häufigsten und stärksten bei subjektiven Studienendpunkten wie Lebensqualität und Schmerz und bei der Besserung psychischer Symptome (Depression), lässt sich bei manchen Krankheiten (z. B. M. Crohn) auch mit objektiven Methoden dokumentieren. ERNST und RESCH²¹ haben darauf hingewiesen, dass der beobachtete Placeboeffekt sich aus mehreren Elementen zusammensetzt und der „echte“ Placeboeffekt nur einen Teil des Effekts ausmacht, während ein unterschiedlich großer Anteil der Wirkung sich relativ leicht – ohne Annahme von spezifischen Placeboeffekten – erklären lässt. Diese Faktoren sind die exaktere Betreuung von Studienpatienten, die Neigung zu Spontanremissionen bei bestimmten Erkrankungen und statistische Gründe. Man kann davon ausgehen, dass die Betreuung von Patienten, die in Studien aufgenommen wurden, intensiver und vielleicht auch professioneller ist als bei routinemäßiger Krankenversorgung. Der Patient ist und wird motiviert, besonders bei „add on“ Studien, die Basisedikation genau einzunehmen, die Kontrolle ist häufig engmaschiger und dadurch die Compliance besser. Allein dadurch könnte bei verschiedenen Krankheiten (Diabetes, rheumatische Arthritis, M. Crohn) ohne zusätzliche Medikation eine substantielle Besserung eintreten. In einer placebokontrollierten Studie mit Pioglitazon bei Typ 2-Diabetes²² war auch in der Placebogruppe das HbA_{1c} und LDL gegenüber dem Ausgangswert verbessert. Die Osteoarthritis hat eine beträchtliche Tendenz zur Spontanbesserung. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei Knieosteoarthritis in einer Studie Placebo genau so wirksam wie eine intensive Physiotherapie war.²³ Immunerkrankungen wie M. Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatische Arthritis und Asthma sowie Depressionen haben einen unvorhersehbar fluktuierenden Verlauf

mit spontanen Besserungen, was zumindest eine Teilerklärung für den relativ hohen Placeboeffekt bei diesen Krankheiten sein könnte. Schließlich wird von Statistikern immer auch auf das Phänomen der „regression to the mean“ hingewiesen, was bedeutet, dass Extremwerte

am Beginn einer Studie auch ohne Intervention im Verlauf der Beobachtung in Richtung des Mittelwerts des Kollektivs tendieren.²⁴ Man könnte also die in Studien oder anderweitig beobachtete Placebowirkung mathematisch folgendermaßen formulieren:

Indikation	Endpunkt der Studie	Placebo	Verum
Betablocker bei stabiler Angina pectoris ⁸	Zeit bis zum Auftreten der Angina	+ 34 Sek.	+ 55 – 63 Sek.
Erythropoetin bei Chemotherapie des Lungenkarzinoms ⁹	Verbesserung des FACT-Fatigue Scores	+ 44%	+ 56%
Infliximab bei Colitis ulcerosa (ACT-1) ¹⁰	Klinischer Response nach 8 Wochen	37,2%	61,5% – 69,4%
Infliximab bei Colitis ulcerosa (ACT-2) („add on“) ¹⁰	Klinischer Response nach 30 Wochen	29%	64% – 69%
Natalizumab bei mittelschwerem oder schwerem M. Crohn („add on“) ¹¹	Abfall des CDAI Scores um 70 nach 10 Wochen Remission	49% 30%	56% 37%
Infliximab bei Fisteln bei M. Crohn ¹²	Reduktion drainierender Fisteln um > 50%	26%	56% – 68%
Alosetron bei Colon irritabile ¹³	Besserung nach 3 Monaten	29%	41%
Spasmolytica bei Colon irritabile (Metaanalyse) ¹⁴	Globale Besserung	38%	56%
Etanercept bei MTX behandelter rheumatischer Arthritis ¹⁵	20% Besserung (ACR 20) nach 24 Wochen	27%	71%
Medikamentöse Therapie der Depression (Review) ¹⁶	Reduktion des HRSD Score um > 50%	30%	50,1% (31% – 70%)
Duloxetin bei Depression ¹⁷	Remission nach 8 Wochen	30%	47% – 58%
Duloxetin bei diabetischer Neuropathie ¹⁸	24 Stunden Schmerzaktivitätsscore	- 1,91	-2,36 – -3,24
Arthroskopischer Eingriff bei Osteoarthritis ¹⁹	Schmerzscore nach 6 Monaten	57%	57%
Onkologische Patienten (Review) ²⁰	Verminderter Schmerz Besserer Appetit Gewichtszunahme Bessere Performance Tumorresponse	0% – 21% 8% – 27% 7% – 17% 6% – 14% 2,7%	

Tabelle 1: Die „Wirksamkeit“ von Placebo in placebo-kontrollierten Studien bei verschiedenen Erkrankungen

Beobachtete Wirkung bei Placebogabe = Placeboeffekt (im engeren Sinn, echter Placeboeffekt) + Spontanbesserung + intensivere Betreuung + Regression to the mean.

Der Anteil dieser verschiedenen Faktoren am beobachteten Placeboeffekt bei verschiedenen Krankheiten ist wahrscheinlich unterschiedlich, aber im Einzelnen kaum quantifizierbar.

Wie kann der „echte“ Placeboeffekt erklärt werden?

Wenn auch ein Teil des Placeboeffekts durch die oben genannten Faktoren erklärt werden kann, bleibt noch ein beträchtlicher Teil des Placeboeffekts (der „echte“ Placeboeffekt) übrig, der nicht ohne weiters erklärt werden kann. Dies ist ein Gebiet, mit dem sich Psychiater, Psychologen, Neurophysiologen und neuerdings Radiologen beschäftigen. Da dieses Gebiet jenseits der Expertise der Autoren liegt, soll nicht im Detail darauf eingegangen werden, sondern nur einige rezente wichtige Beobachtungen erwähnt werden. Die größten Fortschritte hat man bei der Abklärung des analgetischen Effekts von Placebos gemacht.²⁵ Die Verabreichung eines Placebos (zusammen mit der Erklärung, dass es sich um ein Schmerzmittel handelt) reduziert den Schmerz über Opioid- oder Nicht-Opioid-Mechanismen. So konnte gezeigt werden, dass der analgetische Effekt der Akupunktur durch Morphinantagonisten antagonisierbar ist.²⁶ Bei postoperativem Schmerz hat die Verabreichung eines Placebos (verbal angekündigt als Schmerzmittel) die gleiche Wirkung wie 6-8 mg Morphin. Mit Hilfe der Positronen-Emissionstomographie²⁷ und der funktionellen Magnetresonanztomographie²⁸ konnte gezeigt werden, dass durch Placebo die gleichen Hirnregionen aktiviert werden wie durch Analgetika.

Neben analgetischen Effekten konnten auch immunsuppressive Wirkungen und eine Aktivierung von endogenem Dopamin bei Parkinson nach Placebogabe nachgewiesen werden.²⁹

Zu den echten Placeboeffekten gehört auch die Konditionierung. Dies bedeutet, dass ein künstlicher bedingter Reflex erzeugt wird. Ein Patient, der mehrfach Analgetika erhalten hat, kann eine analgetische Wirkung auch nach Verabreichung eines Placebos zeigen, wenn das Placebo verbal als Analgetikum angekündigt wird.

Zusätzlich gibt es eine Reihe interessanter klinischer Beobachtungen im Zusammenhang mit dem Placeboeffekt. Auch ohne Studien weiß jeder erfahrene Arzt (oder andere Therapeuten), dass die Persönlichkeit des „Heilers“ und sein Verhalten gegenüber dem Patienten, insbesondere seine Zuwendung zum Patienten die subjektiven Symptome einer Krankheit oft günstig beeinflusst (*„Ein Arzt, der keinen Placeboeffekt hervorrufen kann, soll Pathologe werden“*³⁰). Dazu gehören die Sicherheit bei der Diagnostik und Therapieentscheidung, das Versprechen, die Krankheit zu bessern oder zu heilen und die Aussicht auf neue wirksame Medikamente bei klinischen Studien. Außerhalb von klinischen Studien kann das Aussehen des Medikaments (bei Tabletten Größe und Farbe), die Art der Verabreichung (parenterale Verabreichung ist immer wirksamer als orale Verabreichung), der Name und das Ansehen der pharmazeutischen Firma, die Behauptung, dass das Medikament individuell für die Krankheit des Patienten hergestellt wurde oder dass es das Immunsystem stärkt, den echten Placeboeffekt fördern.

Der Placeboeffekt bei verschiedenen Erkrankungen

Das globale Ausmaß des Placeboeffekts (ohne Differenzierung der einzelnen Komponenten) lässt sich am besten in modernen, qualitativ hochwertigen klinischen placebo-kontrollierten Studien feststellen.

Tabelle I gibt eine (keineswegs komplette) Übersicht über die in solchen Studien beobachteten positiven Wirkungen im Placeboarm.

Man sieht daraus, dass die ursprüngliche in der Arbeit von BEECHER³¹ genannte Zahl einer 32% Responserate bei Placebogabe durchaus auch in neueren Studien bei bestimmten Erkrankungen beobachtet wird.

Man kann Tabelle I entnehmen, dass die Placebowirkung deutlich ausgeprägt ist bei Krankheiten, die mit Schmerzen (Angina pectoris, Bauchschmerz, Gelenkschmerz, Neuropathie) einhergehen, sowie bei Depression und psychosomatisch bedingten Erkrankungen. Praktisch keine objektivierbaren Veränderungen wurden im Placeboarm bei onkologischen Studien gefunden. Die relativ hohe Placebowirkung bei M. Crohn und Colitis ulcerosa ist bemerkenswert und schwer zu erklären, denn durch spontane Remissionen kann wohl nur ein Teil der Effekte erklärt werden. Hier könnten die experimentell beschriebenen immunmodulierenden Wirkungen des Placebos eine Rolle spielen.³² Wirklich bemerkenswert ist die hohe Placebowirkung einer alleinigen Kniearthroskopie (ohne sonstige chirurgische Maßnahmen).

Placebos in der klinischen Praxis

Jeder erfahrene Arzt weiß, dass bei Patienten, bei denen der Eindruck besteht, dass die Beschwerden psychosomatischer Art sind, gelegentlich Placebos verabreicht werden, sowohl im Spital, wahrscheinlich auch in der ärztlichen Praxis. In der Regel wird diesen Patienten eine subkutane Injektion von physiologischer Kochsalzlösung verabreicht, und zwar deswegen, weil man weiß, dass Injektionen einen viel stärkeren Placeboeffekt auslösen können und bequemer als intravenöse oder intramuskuläre Injektionen zu verabreichen sind. Hier handelt es sich um eine bewusste Täuschung des Patienten, die aus ethischen Gründen abzulehnen ist, wenn auch die Absicht eine gute ist, die Intervention ungefährlich ist und häufig auch zum gewünschten Erfolg führt. Ein Argument für eine solche Vorgangs-

weise könnte aber darin bestehen, dass es sich um einen Konditionierungseffekt handelt und damit doch um eine echte Therapie. Eine andere Form der bewussten Placeboverabreichung ist die Verabreichung von Medikamenten (z. B. Vitaminen) bei bestimmten Krankheiten, wo man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit weiß, dass diese keine Wirkung bei der betreffenden Erkrankung haben können. Im Grunde genommen handelt es sich ebenfalls um eine bewusste Täuschung des Patienten, der Unterschied liegt jedoch darin, dass der Patient das betreffende Präparat tatsächlich erhält (und nicht eine Kochsalzinjektion oder eine Milchsüßholzwurde) und man formal nie ausschließen kann, dass auch solche Präparate eine limitierte positive Wirkung haben können. Eine weitere Form der Therapie, die man ebenso als Placebothherapie bezeichnen könnte, ist die Verabreichung von Medikamenten, für die nie eine positive therapeutische Wirkung bei einer bestimmten Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Der Austria Codex ist voll mit solchen Präparaten und vermutlich ist der Anteil solcher Präparate an ärztlichen Verschreibungen in der Praxis relativ hoch. Wahrscheinlich ist bei Einnahme solcher Präparate, überhaupt dann, wenn sie vom Arzt aus Überzeugung verschrieben wurden und die staatliche Behörde das Präparat mit einer eindrucksvollen Indikationsliste versehen hat, ein mehr oder weniger großer Placeboeffekt durchaus zu erwarten.

Placebos in klinischen Studien

Placebos spielen in Studien, bei denen die Wirksamkeit eines neuen Medikaments oder einer neuen Prozedur geprüft werden soll, eine große Rolle.³³ Im Prinzip könnte die Wirksamkeit auch durch den Vergleich mit einer Gruppe nicht behandelter Patienten geprüft werden. Die Aussagekraft einer solchen Studienanordnung wäre aber in vielen Fällen schwer zu interpretieren, bzw. würde

zu einer Überschätzung der Wirksamkeit des neuen Medikaments führen, da – wie oben ausgeführt – ein mehr oder weniger großer Teil der Medikamentenwirkung (innerhalb oder außerhalb von Studien) auf den „Placeboeffekt“ zurückgeht. Außerdem würden bei Studien, wo es um Behandlung von subjektiven Beschwerden geht, in der Gruppe, die weiß, dass sie keine oder keine spezifische Behandlung erhält, die Ausfallsquote hoch sein und/oder die Patienten unkontrolliert andere Medikamente einnehmen.

In der Regel wird daher zur Bewertung eines neuen Medikaments in einer Studie eine Placebo-Kontrollgruppe und eine „Verblindung“ erforderlich sein, d. h., dass der Patient nicht weiß, ob er das „Verum“ (das zu testende Medikament) oder Placebo erhält.

Eine Placebogruppe als Vergleichsgruppe (kontrollierte, verblindete Placebostudie) ist für jeden Hersteller eines neuen Medikaments attraktiv, da unter diesen Umständen eine allfällige Wirksamkeit des Präparats am leichtesten dokumentiert werden kann. Die Deklaration von Helsinki 2000 (Helsinki VI) erlaubt eine placebo-kontrollierte Studie aber nur dann, wenn keine Therapie mit gesicherter („best proven therapy“) Wirkung für diese Krankheit oder diesen Zustand zur Verfügung steht. Die World Medical Association hat allerdings Helsinki VI insofern modifiziert (note of clarification on placebo-controlled trials), dass placebo-kontrollierte Studien dann akzeptabel sind, wenn gravierende methodologische Gründe vorliegen, keine gefährliche Erkrankung vorliegt und der Patient in der Placebogruppe keinen ernsten oder irreversiblen Schaden erleiden könnte.³⁴ Im Folgenden soll diskutiert werden, unter welchen Umständen placebo-kontrollierte Studien erlaubt bzw. ethisch akzeptabel sind.

Keine Therapie mit gesicherter Wirkung verfügbar.

Placebokontrollierte Studien sind natürlich sinnvoll und entsprechen voll der Deklara-

tion von Helsinki, wenn es für die Krankheit, bei der die Studie durchgeführt werden soll, tatsächlich keine Therapie oder Prophylaxe mit gesicherter Wirksamkeit gibt. So einfach diese Formulierung klingt, so schwierig kann die Interpretation sein. Was bedeutet gesicherte („proven“) Wirkung? Für nahezu jede Krankheit gibt es Medikamente, die zumindest bei einzelnen Patienten Besserungen hervorgerufen haben. Wie stark muss die Wirkung sein, dass man von einer gesicherten Wirkung sprechen kann? Dies soll an einigen Beispielen erläutert werden. Vor kurzem wurde eine Studie publiziert, bei der bei Patienten mit Glioblastom nach der Operation und Strahlentherapie das Medikament Temozolomide (parallel und adjuvant) gegen Placebo getestet wurde.³⁵ Ähnliche Studien mit anderen Zytostatika bei dieser Erkrankung wurden mehrfach publiziert, die Ergebnisse waren aber unbefriedigend und widersprüchlich, sodass man nicht davon sprechen konnte, dass eine Standardtherapie definierbar ist. Eine Placebokontrolle war daher gerechtfertigt.

Wie ist der Ausdruck „Verfügbarkeit einer Therapie mit der besten gesicherten Wirkung“ im Falle von medizinisch unterentwickelten Ländern zu deuten? Was in reichen Ländern als gesicherte Standardtherapie angesehen wird, ist für ärmere Länder (z. B. der Dritten Welt) nicht unbedingt in gleicher Weise gültig. Die Diskussion zu diesem Thema hat sich am Beispiel der antiviralen HIV-Therapie bei Schwangeren zur Verhütung der Übertragung von HIV auf das Neugeborene entzündet. In den westlichen Ländern wurde eine Behandlungsprotokoll (AN76) etabliert, das eine längere Therapie mit Zidovudin prä- und postpartal vorsieht und sehr effektiv ist. Um Kosten zu reduzieren, wurde in asiatischen und afrikanischen Ländern ein Protokoll mit kürzerer Verabreichungsdauer von Zidovudin getestet, aber aus ökonomischen Gründen nicht gegen die westliche Standardtherapie (die dort nicht verfügbar war) sondern gegen Placebo, was eine heftige Diskussion hervorrief.³⁶

Es ist eine Therapie/Prophylaxe mit gesicherter, aber relativ schwacher Wirkung verfügbar.

Hier ist formal nach der Deklaration von Helsinki keine Placebokontrollgruppe erlaubt, sondern es muss das neue Medikament gegen das schon verfügbare wirksame Präparat getestet werden. In solchen Fällen werden dann sogenannte „Non-inferiority“ Studien durchgeführt, mit dem Ziel, die Gleichwertigkeit des neuen Präparats zu beweisen. „Non-inferiority“ ist aber auch bei Anwendung strenger statistischer Verfahren nicht leicht zu beweisen.³⁷ Man benötigt größere Patientenzahlen und bei geringer „Assay Sensitivity“ (d. h. schwacher Wirkung des Standardvergleichspräparats) könnte auch ein Präparat ohne Wirksamkeit als wirksam klassifiziert werden. Aus diesen Gründen drängen manchmal die Zulassungsbehörden darauf, in solchen Fällen placebo-kontrollierte Studien durchzuführen. Beispiele für solche Situationen sind die medikamentöse primäre Prophylaxe der Osteoporose, orale Antidiabetika bei leichtem Typ 2-Diabetes oder die medikamentöse Behandlung der Depression. Besonders heftig ist die Diskussion bei Osteoporosestudien, wobei Ethiker, Kliniker, die Industrie und die Zulassungsbehörden durchaus unterschiedliche Standpunkte einnehmen. Es zeichnet sich aber ab, dass placebo-kontrollierte Studien bei postmenopausaler Osteoporose bei Niedrigrisikopatienten z. B. ohne Frakturen³⁸ oder mit länger zurückliegenden³⁹ vertebrale Frakturen und/oder kurzer Studiendauer⁴⁰ als akzeptabel angesehen werden könnten. Wegen des hohen, aber variablen Effekts von Placebos bei der Therapie der Depression werden placebo-kontrollierte Studien für neue Antidepressiva von manchen Autoren als unerlässlich erachtet⁴¹ und auch (genehmigt durch zahlreiche Ethikkommissionen) durchgeführt.⁴² Da der Effekt von Antidepressiva schon nach kurzer Zeit erkennbar ist, wären kurze (ca. 6 Wochen) placebo-kontrollierte

Studien eventuell eher akzeptabel.⁴³ Neuerdings werden Studien mit Antidepressiva so konzipiert, dass das Studienpräparat gegen ein Placebo *und* ein Standardmedikament getestet wird.⁴⁴ Für Ethikkommissionen ergeben sich hier oft schwierige Entscheidungen.

Placebokontrollierte Studien bei Patienten, die schon eine optimale Standardtherapie erhalten, bei denen die placebo-kontrollierte Studie unter Weiterführung der Basistherapie durchgeführt wird („Add on“ Studien).

Solche Studien sind derzeit sehr populär und meist ethisch unproblematisch. Mit einem solchen Studiendesign werden häufig neue monoklonale Antikörper⁴⁵ neue Antidiabetika⁴⁶ oder andere Substanzen⁴⁷ getestet. Nach unserer Erfahrung nehmen Patienten an Studien dieser Art gerne teil, weil die zu erwartenden Nebenwirkungen meist gering und die Chancen einer Besserung der Krankheit nicht schlecht sind.

Placebokontrollierte Studien mit „etablierten“ Medikamenten

Wenn ein Medikament als wirksam bei bestimmten Erkrankungen deklariert (zugelassen) wurde und als Routinetherapie über viele Jahre verwendet wurde, wäre es im Regelfall unethisch, mit einem solchen Medikament placebo-kontrollierte Studien durchzuführen. Allerdings ist, vor allem bei älteren Medikamenten, die Beweislage für die Wirksamkeit nicht immer sehr überzeugend. Wenn berechtigte Zweifel nicht nur an der Wirksamkeit, sondern auch an der Sicherheit bestehen, kann es gerechtfertigt sein, eine placebo-kontrollierte Studie durchzuführen. Beispiele für solche Situationen waren Digitalis bei Herzinsuffizienz [erhöhte Mortalität bei Frauen⁴⁸], Klasse-I-Antiarrhythmika nach Herzinfarkt [erhöhte Mortalität⁴⁹] und Antithrombinkonzentrat bei schwerer Sepsis [keine Verbesserung der Prognose⁵⁰].

Placebokontrollierte Auslass-Studien

Placebokontrollierte Studien können auch in der Weise durchgeführt werden, dass geprüft wird, wie lange Medikamente zur sekundären Prophylaxe gegeben werden sollen. Beispiele dafür sind die sekundäre Prävention venöser Thromboembolien⁵¹, die adjuvante Antihormontherapie beim Mammarkarzinom⁵² oder Transfusionstherapie bei der Sichelzellerkrankung⁵³.

Placebokontrollierte chirurgische Studien

Solche Studien bedürfen einer speziellen Betrachtung. Im Prinzip hat sich gezeigt, dass solche Studien durchführbar sind, indem man im Placeboarm Scheinoperationen vornimmt.⁵⁴ In diese Kategorie gehören auch placebokontrollierte Studien mit minimal invasiven Methoden wie die transmyokardiale Laser Revaskularisation.⁵⁵ Der wesentliche Unterschied zu placebokontrollierten Medikamentenstudien besteht jedoch darin, dass die so genannte „Placebothherapie“ keineswegs inert und komplikationslos ist. Während bei placebokontrollierten medikamentösen Studien der einzige Nachteil für den Patienten darin bestehen könnte, dass er ein wirksames Präparat nicht erhält (was man am Beginn der Studie jedoch nicht wissen kann), ist der Patient bei chirurgischen Placebostudien (Scheinoperationen) dem Risiko der Anästhesie und des Hautschnitts ausgesetzt, ohne dass er einen wissenschaftlich begründbaren Vorteil an der Teilnahme der Studie hätte. Wenn man allerdings bedenkt, wie viele Patienten ohne Vorliegen dieser Studienergebnisse diesen Risiken unnötigerweise ausgesetzt würden, muss man retrospektiv froh sein, dass solche Studien durchgeführt wurden.

Danksagung:

Wir danken Frau Yen-An CHEN für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes.

Referenzen:

- 1 BEECHER H. K., *The powerful placebo*, J Am Med Assoc (1955); 159: 1602-1606
- 2 ERNST E., RESCH K. L., *Concept of true and perceived placebo effects*, Br Med J (1995); 311: 551-553
BENEDETTI F., AMANZIO M., *The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin*, Prog Neurobiol (1997); 52: 109-125
MCQUAY H. J., MOORE R. A., *Placebo*, Postgrad Med J (2005); 81: 155-160
MOERMAN D. E., JONAS W. B., *Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response*, Ann Intern Med (2002); 136: 471-476
THOMPSON W. G., *Placebos: a review of the placebo response*, Am J Gastroenterol (2000); 95: 1637-1643
- 3 SHAPIRO A. K., SHAPIRO E., *The powerful placebo*, Johns Hopkins University Press, Baltimore (1997)
GUESS H. A. et al., *The science of the placebo: toward an interdisciplinary research agenda*, Br Med J Books, London (2002)
THOMPSON W. G., *The placebo effect and health: combining science and compassionate care*, Prometheus Books, New York (2005)
- 4 LICCARDI G. et al., *Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions*, J Investig Allergol Clin Immunol (2004); 14: 104-107
- 5 BARSKY A. J. et al., *Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon*, JAMA (2002); 287: 622-627
- 6 BEECHER H. K., *The powerful placebo*, J Am Med Assoc (1955); 159: 1602-1606
- 7 HROBJARTSSON A., GOTZSCHE P. C., *Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment*, N Engl J Med (2001); 344: 1594-1602
- 8 WEISS R. et al., *Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. Carvedilol-Angina Study Group*, Am J Cardiol (1998); 82: 927-931
- 9 VANSTEENKISTE J. et al., *Aranesp 980297 Study Group. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy*, J Natl Cancer Inst (2002); 94: 1211-1220
- 10 RUTGEERTS P. et al., *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*, N Engl J Med (2005); 353: 2462-2476
- 11 SANDBORN W. J. et al., *International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease*, N Engl J Med (2005); 353: 1912-1925
- 12 PRESENT D. H. et al., *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*, N Engl J Med (1999); 340: 1398-1405
- 13 CAMILLERI M. et al., *Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial*, Lancet (2000); 355: 1035-1040
- 14 POYNARD T. et al., *Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome*, Aliment Pharmacol Ther (2001); 15: 355-361
- 15 WEINBLATT M. E. et al., *A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate*, N Engl J Med (1999); 340: 253-259

- 16 WALSH B. T. et al., *Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing*, JAMA (2002); 287: 1840-1847
- 17 DETKE M. J. et al., *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial*, Eur Neuropsychopharmacol (2004); 14: 457-470
- 18 GOLDSTEIN D. J. et al., *Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy*, Pain (2005); 116: 109-118
- 19 MOSELEY J. B. et al., *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*, N Engl J Med (2002); 347: 81-88. Summary for patients in J Fam Pract (2002); 51: 813
- 20 CHVETZOFF G., TANNOCK I. F., *Placebo effects in oncology*, J Natl Cancer Inst (2003); 95: 19-29
- 21 ERNST E., RESCH K. L., *Concept of true and perceived placebo effects*, Br Med J (1995); 311: 551-553
- 22 DORMANDY J. A. et al., *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial*, Lancet (2005); 366: 1279-1289
- 23 BENNELL K. L. et al., *Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial*, Ann Rheum Dis (2005); 64: 906-912
- 24 DORMANDY J. A. et al., *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial*, Lancet (2005); 366: 1279-1289
- 25 COLLOCA L., BENEDETTI F., *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?*, Nat Rev Neurosci (2005); 6: 545-552
- 26 POMERANZ B., CHIU D., *Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated*, Life Sci (1976); 19: 1757-1762
- 27 PETROVIC P. et al., *Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network*, Science (2002); 295: 1737-1740
- 28 WAGER T. D. et al., *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain*, Science (2004); 303: 1162-1167
- 29 COLLOCA L., BENEDETTI F., *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?*, Nat Rev Neurosci (2005); 6: 545-552
- 30 BLAU J. N., *Clinician and placebo*, Lancet (1985); 1: 344
- 31 BEECHER H. K., *The powerful placebo*, J Am Med Assoc (1955); 159: 1602-1606
- 32 COLLOCA L., BENEDETTI F., *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?*, Nat Rev Neurosci (2005); 6: 545-552
- 33 SINGER E. A., *The necessity and the value of placebo*, Sci Eng Ethics (2004); 10: 51-56
- 34 PLEINER J. et al., *When is it appropriate to use placebos in clinical studies?*, http://www.pjbpubs.com/pop_gdd_qa.asp (2003)
- 35 STUPP R. et al., *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*, N Engl J Med (2005); 352: 987-996
- 36 ANGELL M., *The ethics of clinical research in the Third World*, N Engl J Med (1997); 337: 847-849
- LURIE P., WOLFE S. M., *Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries*, N Engl J Med (1997); 337: 853-856
- SHAPIRO H. T., MESLIN E. M., *Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries*, N Engl J Med (2001); 345: 139-142
- 37 PIAGGIO G. et al., *CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement*, JAMA (2006); 295: 1152-1160
- 38 DELMAS P. D. et al., *Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREETES). The use of placebo-controlled and non-inferiority trials for the evaluation of new drugs in the treatment of postmenopausal osteoporosis*, Osteoporos Int (2002); 13: 1-5
- 39 WATTS N. B., *Is it ethical to use placebos in osteoporosis clinical trials?*, Curr Osteoporos Rep (2004); 2: 31-36
- 40 ROSENBLATT M., *Is it ethical to conduct placebo-controlled clinical trials in the development of new agents for osteoporosis? An industry perspective*, J Bone Miner Res (2003); 18: 1142-1145
- 41 WALSH B. T., SYSKO R., *Placebo control groups in trials of major depressive disorder among older patients*, J Clin Psychopharmacol (2005); 25(4 Suppl 1): S29-33
- 42 DETKE M. J. et al., *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial*, Eur Neuropsychopharmacol (2004); 14: 457-470
- 43 WALSH B. T., SYSKO R., *Placebo control groups in trials of major depressive disorder among older patients*, J Clin Psychopharmacol (2005); 25(4 Suppl 1): S29-33
- 44 DETKE M. J. et al., *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial*, Eur Neuropsychopharmacol (2004); 14: 457-470
- 45 VANSTEENKISTE J. et al., *Aranesp 980297 Study Group. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy*, J Natl Cancer Inst (2002); 94: 1211-1220
- RUTGEERTS P. et al., *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*, N Engl J Med (2005); 353: 2462-2476
- SANDBORN W. J. et al., *International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease*, N Engl J Med (2005); 353: 1912-1925
- PRESENT D. H. et al., *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*, N Engl J Med (1999); 340: 1398-1405
- COIFFIER B. et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*, N Engl J Med (2002); 346: 235-242
- HUMBERT M. et al., *Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE*, Allergy (2005); 60: 309-316
- PICCART-GEHART M. J. et al., *Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*, N Engl J Med (2005); 353: 1659-1672
- 46 DORMANDY J. A. et al., *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial*, Lancet (2005); 366: 1279-1289
- 47 ARCHIMBAUD E. et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF)*

- as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia, *Blood* (1999); 94: 3694-3701
- ABRAHAM E. et al., *OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial*, *JAMA* (2003); 290: 238-247
- 48 RATHORE S. S. et al., *Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure*, *N Engl J Med* (2002); 347: 1403-1411
- THE DIGITALIS INVESTIGATION GROUP, *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*, *N Engl J Med* (1997); 336: 525-533
- 49 ECHT D. S. et al., *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, *N Engl J Med* (1991); 324: 781-788
- 50 WARREN B. L. et al., *KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial*, *JAMA* (2001); 286: 1869-1878
- 51 KEARON C. et al., *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism*, *N Engl J Med* (1999); 340: 901-907
- SCHULMAN S. et al., *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group*, *N Engl J Med* (1995); 332: 1661-1665
- 52 FISHER B. et al., *Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial*, *J Natl Cancer Inst* (2001); 93: 684-690
- 53 ECHT D. S. et al., *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, *N Engl J Med* (1991); 324: 781-788
- ADAMS R. J., BRAMBILLA D., *Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP 2) trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease*, *N Engl J Med* (2005); 353: 2769-2778
- 54 MOSELEY J. B. et al., *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*, *N Engl J Med* (2002); 347: 81-88. Summary for patients in *J Fam Pract* (2002); 51: 813
- 55 SCHOFIELD P. M. et al., *Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial*, *Lancet* (1999); 353: 519-524