

Was wollen und sollen wir nun mit dem Placeboeffekt anfangen? Erste Antwort: Minimieren ...

von Prof. Dr. Manfred Schedlowski, Priv. Doz. Dr. Ulrike Bingel, Prof. Dr. Paul Enck, Prof. Dr. Winfried Rief (v.l.n.r., Autorenkollektiv www.placebo-competence.eu)



In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit haben wir die Frage gestellt, was die zahlreichen Erkenntnisse zu den neuropsychologischen Wirkmechanismen der Placeboantwort im medizinischen und pharmakologischen Alltag eigentlich erreicht haben oder erreichen sollen (Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204). In vier Teilen wollen wir versuchen, darauf schlüssige Antworten zu geben. Die erste Antwort heißt: Die Placeboantwort minimieren ...

Placebos in der klinischen Prüfung

Die Entwicklung neuer Medikamente, ohnehin im Vergleich zu „früher“ durch rechtliche und ethische Vorgaben erheblich erschwert, hat mit der klinischen Prüfung der Medikamentenwirksamkeit in randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien (RCTs) einen wissenschaftlichen Standard erreicht, den aufzugeben leichtsinnig und fahrlässig wäre: Die Prüfung gegen Placebo sichert, dass Medikamentenwirkungen nicht überschätzt werden, und sie nivelliert gleichzeitig die Einflüsse unspezifischer Faktoren (Spontanverläufe, Messfehler, Erwartungseffekte auf Seiten von Patienten und Ärzten), die sowohl

im Medikamenten- wie im Placeboarm auftreten können.

RCTs sollten darüber hinaus dem Patienten möglichst gleiche (50:50) Chancen für Medikament oder Placebo anbieten, da eine Aufstockung der Patientenzahlen (enrichment) im Medikamentenarm dazu führt, dass die Placeboantwort durch die erhöhte Erwartung der Patienten auf aktive Behandlung größer ausfällt und daher mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden müssen, um Überlegenheit des Medikamentes gegenüber Placebo zu demonstrieren.

Viele der in den vergangenen Jahrzehnten entwickelten Varianten von Studiendesigns, die das Ziel hatten „Placebo-Responder“ (oder Medikamenten-Nonresponder) frühzeitig zu identifizieren und aus Studien auszuschließen, haben sich als wirkungslos erwiesen. Placebo-run-ins, Medikamenten-run-ins, einfache oder multiple Cross-over-Phasen und viele adaptive Designs haben nicht zu einer besseren Diskriminierung zwischen Medikament und Placebo geführt, und haben die Durchführung von Studien nicht erleichtert, sondern eher erschwert. Von erheblicher Effizienz sind demgegenüber Studien mit randomisiertem Beginn oder Ende (randomized run-in and withdrawal), da dies eine bessere Differenzierung zwischen Medikamenteneffekt und Placeboeffekt erlaubt.

Klinische Prüfungen ohne Placebo: Comparator-Trials

Die Zulassungsbehörden in Europa und Amerika favorisieren seit einiger Zeit den direkten (head-to-head) Vergleich neuer Medikamente mit bereits zugelassenen Medikamenten in sogenannten Comparator-Trials (comparative effectiveness research, CER) in der Überzeugung, dadurch die klinische Realität besser abzubilden, neue Medikamente an der Wirksamkeit bereits zugelassener Medikamente zu messen (ein ökonomisches Argument) und mehr und repräsentativere Patienten für Medika-

mentenstudien zu gewinnen. Gleichzeitig soll dem ethischen Argument begegnet werden, dass mit RCTs einem Teil der Patienten eine effektive Behandlung vorenthalten wird.

Wenngleich die Akzeptanz von CER-Studien bei Patienten höher sein mag, so generieren sie doch erhebliche Probleme: Bei 100%iger Sicherheit ein Medikament zu erhalten, wird die Placeboantwort maximiert, und die statistische Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) der Testsubstanz erfordert bis zu viermal mehr Patienten in der Studie als eine konventionelle RCT – ein ethisches Dilemma, da nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki so wenige Patienten wie möglich in klinischen Studien behandelt werden sollen.

CER-Trials sind schließlich nicht nur nicht in der Lage, die Größe der Placeboantwort in klinischen Studien adäquat abzubilden, sie können die Placeboresponse auch nicht trennen vom Spontanverlauf der Beschwerden ohne Behandlung – dieses Merkmal teilen sie mit konventionellen RCTs.

Spontanverlauf ohne Medikament und Placebo

RCT und CER ignorieren den Spontanverlauf von Erkrankungen in der Annahme, dass dieser in allen Studienarmen gleich ist und daher die Evaluation des neuen Medikamentes nicht beeinträchtigt. Bei der Beurteilung eines Medikamentes jenseits von Zulassungsstudien – im klinischen Alltag – spielt dieser jedoch eine große Rolle, da er auf Dosierung, Behandlungsdauer und Medikamenten-Compliance Einfluss nimmt. Aus ethischen oder motivationalen Gründen ist jedoch in Medikamentenstudien eine Kontrolle des Spontanverlaufs durch einen Nichtbehandlungsarm (no-treatment control) in den meisten Fällen nicht möglich.

Konventionelle Designs zur Lösung dieses Problems schließen verschiedene Warteliste-Kontrollstrategien

ein (treatment-as-usual, waiting list, Step-Wedge design), die jedoch alle Nachteile aufweisen. Eine elegante, wenngleich aufwendige Lösung ist das sogenannte „cohort multiple randomized controlled trial“ Design (CMRCT), das als Variante des „modified ZELLEN design“ gelten kann: Eine relativ große Kohorte von Patienten wird für eine länger dauernde Beobachtungsstudie rekrutiert und regelmäßig befragt. Aus dieser Kohorte werden randomisiert Stichproben gezogen für zeitlich begrenzte Inter-

ventionsstudien (RCT, CER, offene Behandlungsstudien), während die Beobachtungskohorte als Kontrolle für den Spontanverlauf dient. Solche und andere Studiendesigns (z. B. cluster randomization, preference design) werden in Zukunft vermehrt eingesetzt werden, um den neuen Anforderungen der Medikamentenzulassung gerecht zu werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Placeboantwort auch in der zukünftigen Medikamentenentwicklung eine erhebliche Rolle

spielen wird. Im Zuge der Überprüfung der Medikamentenwirksamkeit wird es zukünftig intensiver als bisher darum gehen, die Placeboeffekte zu kontrollieren und zu minimieren. Neue Studiendesigns werden dabei zum einen eine zentrale Rolle spielen. Zum anderen kann dies durch eine intensivere Aufklärung und Schulung der an den Medikamentenstudien beteiligten Studienpersonals über die der Placeboantwort zugrunde liegenden Wirkmechanismen erreicht werden.
