

Placeboresponder in randomisierten, kontrollierten Medikamentenstudien des Fibromyalgiesyndroms

Systematische Übersicht und Metaanalyse

Funktionelle somatische Syndrome (FSS) werden durch einen typischen Symptomkomplex ohne spezifische Ätiologie und ohne eindeutige somatische Krankheitsursachen (Syndrom) definiert. Die Behandlung von Patienten mit FSS wie dem Reizdarmsyndrom (RDS) oder Fibromyalgiesyndrom (FMS) kann für Betroffene und Behandler beschwerlich sein [23]. Die medikamentöse Therapie von Patienten mit FSS führt zu hohen direkten Behandlungskosten [29].

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von FSS durch Spezialisten mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva sind mit der Tatsache konfrontiert, dass die Verummedikation einer Placebomedikation nur in geringem Maße überlegen ist. Die US Food and Drug Administration (FDA) gab 3 Medikamenten (Duloxetin, Milnacipran und Pregabalin) eine Zulassung für die Therapie des FMS, während die European Medical Agency (EMA) die Zulassung verweigerte, weil der Nutzen die Risiken nicht überwog [3].

Die geringe Überlegenheit von Duloxetin, Milnacipran und Pregabalin gegenüber der Placebogabe beim FMS [14] gibt Anlass, das Potenzial einer Placebothherapie von FSS zu diskutieren. Es wird angenommen, dass ein Placebo am besten bei Schmerzen und bei Störungen des auto-

nomen Nervensystems wirkt [17]. Der klinische Placebogebruch wurde in Leitartikeln [12, 17] und von einflussreichen Kommentatoren [5] bei folgenden Konstellationen befürwortet:

- Die Behandlung mit Verummedikamenten ist teuer.
- Die Behandlung mit Verummedikamenten ist der Placebobehandlung nur gering überlegen.
- Die Behandlung mit Placebo führt wahrscheinlich zu einem relevanten klinischen Nutzen.

Die ersten beiden Bedingungen treffen auf das FMS zu. Die medikamentöse Therapie des FMS ist teuer [4, 29]. Die durchschnittliche zusätzliche Reduktion von Schmerz und Müdigkeit durch die Verummedikation gegenüber der Placebobehandlung durch die 3 von der FDA zugelassenen Medikamente ist statistisch signifikant, aber klinisch nicht bedeutsam [14, 15]. Ob die dritte Bedingung für eine Placebothherapie des FMS erfüllt ist, wurde noch nicht ausreichend untersucht. Die durchschnittliche Schmerzreduktion durch Placebogabe war – nach klinischen Maßstäben [9] – bei FMS-Patienten klinisch nicht bedeutsam: Die durchschnittliche Schmerzreduktion lag in Medikamentenstudien bei 7,7 Punkten [95%-Konfidenzintervall (KI): 6,1–

9,3] auf einer Skala von 0–100 [15]. Eine Analyse individueller Patientendaten in Medikamentenstudien chronischer Schmerzsyndrome zeigte jedoch, dass Gruppendurchschnittswerte das individuelle Ansprechen nicht genau wiedergeben [25]. Personen mit einem klinisch relevanten Ansprechen (mindestens 30%ige Schmerzreduktion) auf die Placebobehandlung (sog. Placeboresponder) zeigen wahrscheinlich ein Ansprechen auf das Placebo, das wesentlich höher ist als der Durchschnittswert [33]. Unseres Wissens wurde die Rate der Placeboresponder bisher nur bei funktionellen gastrointestinalen Störungen wie dem RDS untersucht. In Medikamentenstudien über das RDS waren 16–71% (Mittelwert: 40%) der Patienten Placeboresponder [8].

Die Placeboresponserate und ihre potenziellen patientenbezogenen Prädiktoren bei nichtgastrointestinalen FSS wie dem FMS wurden bislang nicht untersucht. Wir führten daher im Zuge der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit eine Metaanalyse von randomisierten Langzeitmedikamentenstudien (≥ 12 Wochen) bei erwachsenen FMS-Patienten durch, um die Placeboresponserate und potenzielle patientenbezogene Prädiktoren zu bestimmen.

Methoden

Protokoll

Die Übersicht wurde gemäß dem Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement [24] durchgeführt. Analysemethoden und Einschlusskriterien wurden a priori festgelegt.

Auswahl der Studien

Studientypen

Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit einem Parallel-Design wurden eingeschlossen. Studien ohne Randomisierung und Studien mit einfacher Verblindung wurden ausgeschlossen. Studien mit einem Crossover-Design wurden ausgeschlossen, wenn die Placeboresponseraten für die einzelnen Studienphasen nicht getrennt aufgeführt wurden. Studien mit einem „enriched enrollment with randomized withdrawal design“ wurden aufgrund der möglichen Auswirkungen des Studiendesigns auf die Placeboresponse ausgeschlossen [30]. Da wir am potenziellen therapeutischen Einsatz von Placebos interessiert waren, schlossen wir nur Studien mit einer Behandlungsdauer ≥ 12 Wochen ein, wie in Medikamentenzulassungsstudien gefordert [26]. Ein Ausschluss aufgrund der Publikationssprache erfolgte nicht.

Studienteilnehmer

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit FMS, diagnostiziert nach definierten Kriterien.

Interventionsarten

RCT, die jede Art von medikamentöser Therapie mit einem pharmakologischen Placebo verglichen, wurden eingeschlossen. Des Weiteren wurden Studien mit nichtpharmakologischen Placebos und mit Pseudoplacebos (Verum ohne Evidenz für Wirksamkeit beim FMS) ausgeschlossen. Studien, die pharmakologische Placebos mit einer anderen definierten Therapie kombinierten, deren Effekte auf Schmerz überprüft wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Maße der Wirksamkeit

Die Studien sollten die Einschätzung der Schmerzintensität durch den Patienten erfassen. Wurde mehr als eine Schmerzskala eingesetzt, erfolgte der Einschluss in die Analyse in der folgenden Reihenfolge:

- Wert auf der visuellen Analogskala (VAS) im Bereich von 0–100,
- Wert auf der numerischen Rating-Skala (NRS) im Bereich von 0–100,
- VAS-Wert im Bereich von 0–10,
- NRS-Wert im Bereich von 0–10,
- jeder andere VAS- oder NRS-Wert.

Wir definierten eine mäßige Placeboresponserate als Schmerzreduktion $\geq 30\%$ und eine substanziale Responserate als Schmerzreduktion $\geq 50\%$ [25, 26].

In Studien mit mehreren Dosierungen in der Verumgruppe wählten wir zum Vergleich mit der Placebogruppe die Gruppe mit der höchsten Dosierung. Wurde über Intention-to-treat (ITT)- und Studienbeenderanalysen berichtet, verwendeten wir die ITT-Ergebnisse.

Literatursuche

Wir erweiterten die Literatursuche unserer systematischen Übersicht über die durchschnittliche Schmerzreduktion durch Placebogabe in Medikamentenstudien des FMS in den Datenbanken MEDLINE, SCOPUS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie den Datenbanken des U.S. National Institute of Health (NIH; <http://www.clinicaltrials.gov>) und von Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA; <http://www.clinicalstudyresults.org>) bis auf den 31. Dezember 2010 [15]. Zudem wurden die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien überprüft.

Überprüfung der methodischen Studienqualität

Unabhängig voneinander überprüften 2 Autoren die berichtete methodische Studienqualität mit den Items der Jadad-Skala (Beschreibung der Randomisierung und doppelten Verblindung, Angemessenheit der Randomisierung und doppelten Verblindung sowie Beschreibung der Studienabbrecher; Spannweite: 0–5; [19]).

Diskrepanzen wurden überprüft und im Konsens gelöst. Bedarfsweise wurde ein dritter Autor hinzugezogen.

Datensammlung

Unabhängig voneinander überprüften zwei Autoren die Titel und Zusammenfassungen von potenziellen Studien, die mit der oben beschriebenen Suchstrategie identifiziert wurden. Die vollständigen Artikel wurden dann unabhängig von 2 Autoren daraufhin überprüft, ob die Einschlusskriterien erfüllt waren. Diskrepanzen wurden überprüft und im Konsens gelöst.

Unabhängig voneinander extrahierten zwei Autoren die Studiendaten anhand eines strukturierten Schemas, das vor der Datenanalyse entwickelt worden war. Diskrepanzen wurden überprüft und im Konsens gelöst. Bedarfsweise wurde ein dritter Autor hinzugezogen, um einen Konsens zu erzielen. Die im Folgenden aufgeführten Daten wurden extrahiert: Publikationsstatus, Studiendesign, Patientencharakteristika, Dosis der Verummedikation, Wirksamkeitsmaße, Studienfinanzierung sowie die Zulassung durch die FDA zur FMS-Behandlung.

Bei fehlenden Daten wurden die Studienautoren und die finanzierenden pharmazeutischen Firmen angeschrieben. War die Anzahl der Patienten mit einer 30%igen oder 50%igen Schmerzreduktion nicht angegeben, wurden sie aus den Mittelwerten und Standardabweichungen der Schmerzwerte zu Beginn und am Ende der Studie durch eine Imputationsmethode mit Worst-case-Analyse (Anzahl der Patienten bei Studienbeginn eingesetzt) errechnet [13]. Wir erfragten keine nichtberichteten Details des Studiendesigns, z. B. die Methode der Randomisierung oder äußere Identität von Verum und Placebo, da wir diese Details im Rahmen einer anderen systematischen Übersichtsarbeit über Antidepressiva beim FMS auf Anfrage nicht erhalten hatten [14].

Statistische Analyse

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien wurden mit Maßen der deskriptiven Statistik dargestellt. Die Interrater-Reliabilität für Studiencharakteris-

W. Häuser · E. Bartram-Wunn · C. Bartram · T.R. Tölle

Placeboresponder in randomisierten, kontrollierten Medikamentenstudien des Fibromyalgiesyndroms. Systematische Übersicht und Metaanalyse

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Überlegenheit der Verum gegenüber der Scheinmedikation beim Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist minimal. Eine Placebotherapie von funktionellen somatischen Syndromen (FSS) wie dem FMS wird diskutiert. Wir bestimmten die Höhe der Placeboresponderaten in FMS-Medikamentenstudien, um zu überprüfen, ob weitere Forschung über die Placebobehandlung von FSS gerechtfertigt ist.

Material und Methoden. In CENTRAL, MEDLINE, SCOPUS sowie in den Datenbanken des U.S. National Institute of Health und von Pharmaceutical Research and Manufacturers of America wurde nach randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Medikamentenstudien mit einem Paralleldesign und einer Dauer ≥ 12 Wochen bei FMS-Patienten

von Beginn bis 31. Dezember 2010 gesucht. Die Placeboresponderaten wurden durch die gepoolte Schätzung der Anzahl von Patienten mit einer 30%igen oder 50%igen Schmerzreduktion bestimmt.

Ergebnisse. Es wurden 30 Studien mit 3846 Patienten unter Placeboeinnahme eingeschlossen. Die gepoolte Schätzung der 30%igen Schmerzreduktionsrate lag bei 30,8% [95%-Konfidenzintervall (KI): 29,4–32,3%], die gepoolte Schätzung der 50%igen Schmerzreduktionsrate betrug 18,8% (95%-KI: 17,5–20,1%). Die gepoolte Schätzung des relativen Risikos einer 30%igen Schmerzreduktion Verum- vs. Scheinmedikament lag bei 1,38 (95%-KI: 1,27–1,49). Die gepoolte Schätzung des relativen Risikos einer 50%igen Schmerzreduktion Verum-

vs. Scheinmedikament betrug 1,57 (95%-KI: 1,36–1,81).

Schlussfolgerung. Die Höhe der Placeboresponderaten in Medikamentenstudien des FMS ist substanzial. Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten von für das FMS empfohlenen Medikamenten und offener Placebogabe sollten in großen multinationalen Studien, die von öffentlichen Institutionen gefördert werden, überprüft werden.

Die englische Volltextversion dieses Beitrags ist in SpringerLink (unter „Supplemental“) verfügbar.

Schlüsselwörter

Fibromyalgiesyndrom · Placeboeffekt · Responderanalyse · Systematische Übersicht · Metaanalyse

Placebo responders in randomized controlled drug trials of fibromyalgia syndrome. Systematic review and meta-analysis

Abstract

Background. The superiority of true drug treatment over placebo in reducing symptoms of fibromyalgia syndrome (FMS) is small. Drug placebo treatment of functional somatic syndromes (FSS) such as FMS has been discussed. We determined the magnitude of placebo responders in drug trials with FMS patients to substantiate further research on placebo treatment of FSS.

Material and methods. CENTRAL, MEDLINE, Scopus, and the databases of the U.S. National Institutes of Health and the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America were searched for randomized, double-blind, placebo-controlled trials with a parallel design and treatment duration of ≥ 12 weeks

in FMS patients from inception to 31 December 2010. The magnitude of placebo responders was assessed by the pooled estimate of patients with a 30% and 50% reduction in pain.

Results. Thirty studies with 3,846 patients on placebo were included. The pooled estimate of a 30% placebo pain reduction was 30.8% (95% confidence interval (CI) 29.4–32.3%) and of a 50% placebo pain reduction was 18.8% (95% CI 17.5–20.1%). The pooled estimate of the risk ratio of 30% pain reduction by true drug versus placebo was 1.38 (95% CI 1.27–1.49). The pooled estimate of the risk ratio of 50% pain reduction by true drug versus placebo response was 1.57 (95% CI 1.36–1.81).

Conclusion. The magnitude of responders to placebo in drug trials of FMS is substantial. The efficacy, safety, and costs of drugs recommended for FMS therapy and open-label placebo should be compared in large multinational trials sponsored by public institutions.

The English full-text version of this article is available at SpringerLink (under “Supplemental”).

Keywords

Fibromyalgia syndrome · Placebo response · Responder analysis · Systematic review · Meta-analysis

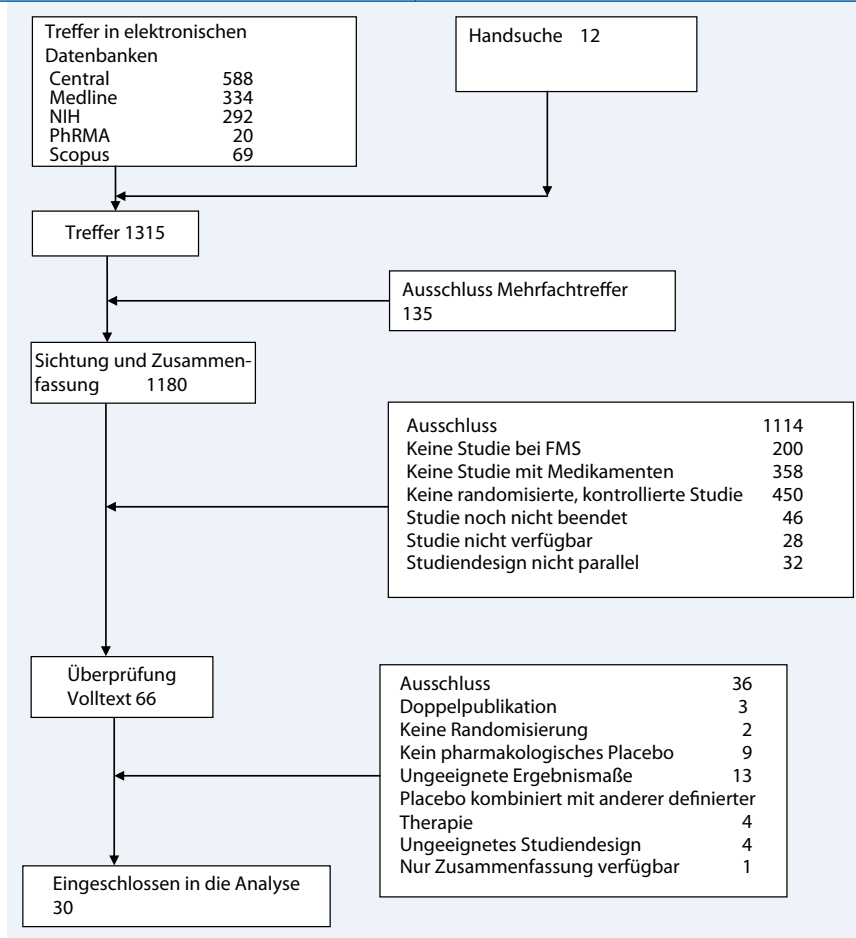


Abb. 1 ▲ Flussdiagramm der Studiensuche und -auswahl. *FMS* Fibromyalgiesyndrom; *NIH* National Institute of Health; *PhRMA* Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

tika und Items der methodischen Qualität wurde errechnet. Um die Genauigkeit der Imputationsmethode zu überprüfen, errechneten wir Spearman-Korrelationskoeffizienten der berichteten und errechneten Patientenzahlen mit einer 30%igen oder 50%igen Placeboresponserate.

Gepoolte Schätzungen der Placebo- und Verumresponseraten und relative Risiken für die Verum- gegenüber der Placebogabe wurden mit einem Random-effects-Modell errechnet [7]. Der „test of interaction“ mit einem zweiseitigen α von 0,05 wurde eingesetzt, um mögliche Subgruppenunterschiede zu überprüfen [1]. Die Assoziation von kontinuierlichen, potenziellen patientenbezogenen Prädiktoren (Alter, Geschlecht, Rasse und Schmerzintensität zu Studienbeginn) mit der Ansprechrate (30%ige oder 50%ige Schmerzreduktion) wurde mit einer Metaregression und einem Random-effects-Modell berechnet. Die τ^2 -Varianz wurde mit dem Verfahren

der maximalen Wahrscheinlichkeit berechnet.

Mit der I^2 -Statistik wurde der Anteil der Variation zwischen den Studien geschätzt, der auf Heterogenität (z. B. Unterschiede bei Patienten, Design und Wirkungsmaße) und nicht auf Zufall zurückzuführen ist. I^2 -Werte $<25\%$ weisen auf eine geringe, Werte von $25\text{--}50\%$ auf eine mäßige und Werte $\geq 50\%$ auf eine substantielle Heterogenität hin [16].

Ein möglicher Publikationsbias wurde durch das Zeichnen eines Trichters des Standardfehlers der 50%igen Schmerzreduktion durch das Verum gegenüber dem Placebo geschätzt. Zusätzlich wurden der Egger-Intercept-Test [11] und Begg-Rangkorrelationstest [2] mit einem zweiseitigen α von 0,05 durchgeführt. Der Egger-Test liefert einen Schätzwert der Asymmetrie des Streudiagramms in einem kartesischen Koordinatensystem, wobei die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) jeder Studie auf der x-Achse gegen die Stu-

diengröße auf der y-Achse aufgetragen wird. Werte >0 weisen auf höhere Effektstärken in Studien mit kleineren Fallzahlen hin [11]. Im Begg-Rangkorrelationstest wird die Stichprobengröße mit der Effektstärke korreliert. Positive Werte legen eine höhere Testgenauigkeit in Studien mit kleinen Fallzahlen nahe [12].

Wir entschieden a priori, eine Subgruppenanalyse der Medikamente mit und ohne FDA-Zulassung für das FMS und eine Metaregression der 30%igen und 50%igen Schmerzreduktionsraten mit dem Jadad-Score durchzuführen. Diese Analysen wurden auch durchgeführt, um mögliche Ursachen von Heterogenität zu überprüfen.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; 2009), Review Manager Version 5.1 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark; 2010) und Comprehensive Metaanalysis Version 2.0 (Englewood, NJ, USA; 2010) durchgeführt.

Ergebnisse

Literatursuche

Die erste Stufe der Studienauswahl erfüllten 1315 Studien. Nach dem Ausschluss von Studien aufgrund der Informationen in der Zusammenfassung, wurden 66 vollständige Studienberichte im Detail gelesen. Von diesen erfüllten 30 Studien die Einschlusskriterien und wurden in die Analyse eingeschlossen (■ **Abb. 1** und gesondertes Literaturverzeichnis im Anhang). Während 26 Studien in Zeitschriften mit Peer-review-Verfahren veröffentlicht worden waren, konnte auf 2 Studien, in denen das Verum dem Placebo nicht überlegen war, nur in Datenbanken zugegriffen werden (■ **Tab. 1**). Von 20 kontaktierten Autoren lieferten 3 die Zahl der Patienten mit einer 30%igen oder 50%igen Schmerzreduktion.

Studiencharakteristika

Die im Folgenden aufgeführten Daten werden als Mittelwerte und Spannweiten angegeben, falls nicht anders vermerkt.

In Nordamerika wurden 18 Studien durchgeführt, 7 in Europa und 5 in ge-

mischten Kontinentstichproben. Von pharmazeutischen Firmen wurden 23 Studien (76,7%) finanziert. Mit Antidepressiva wurden 14 Studien (46,7%) durchgeführt, in 4 Studien (13,3%) wurden Antikonvulsiva und in 12 Studien (36,0%) andere Medikamentenklassen verwendet. In 26 Studien (86,7%) wurde das Placebo als Pille und in 4 (13,3%) parenteral verabreicht. Von der FDA wurden 3 Medikamente, die mit 13 Studien (43,3%) vertreten waren, für die Therapie des FMS zugelassen. Die Studiendauer lag bei 15,9 (12–27) Wochen. Die Zahl der Studienorte lag bei 28 (1–89).

Die Studien schlossen 3846 Patienten in den Placebo- und 5770 Patienten in die Verumgruppen ein. Die Zahl der Patienten lag in den Placebogruppen bei 128 (14–509), in den Verumgruppen bei 192 (14–806). Das Durchschnittsalter in den Placebogruppen betrug 48,9 (46,0–58,8) Jahre. In den Placebogruppen lag der durchschnittliche Frauenanteil bei 95,1% (88,2–100%), der von Kaukasiern betrug 92,7% (77,2–100%; **Tab. 1**).

Der Jadad-Score der berichteten Studienqualität lag bei 3,2 (1–5).

Die Interrater-Reliabilität für die Extraktion der Studiencharakteristika reichte von 0,84 bis 0,94 und lag für die Studienqualität bei 0,95.

Schmerzreduktionsraten

Die gepoolte Schätzung einer 30%igen Schmerzreduktionsrate durch das Placebo lag bei 30,8% (95%-KI: 29,4–32,3%), die einer 50%igen Schmerzreduktionsrate durch das Placebo bei 18,8% (95%-KI: 17,5–20,1%).

Die gepoolte Schätzung einer 30%igen Schmerzreduktionsrate durch das Verum lag bei 41,9% (95%-KI: 38,8–45,9%), die einer 50%igen Schmerzreduktionsrate durch das Verum bei 26,9% (95%-KI: 23,5–30,6%).

Das relative Risiko einer 30%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo lag bei 1,38 (95%-KI: 1,27–1,49), das einer 50%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo bei 1,57 (95%-KI: 1,38–1,61; **Abb. 2, 3**).

Die Korrelation zwischen einer kalkulierten und berichteten Placeboresponserate von 30% (n=16 Studien) lag bei

$r=0,99$, die Korrelation zwischen einer kalkulierten und berichteten Placeboresponserate von 50% lag bei $r=0,98$ (n=11 Studien).

Subgruppenanalyse

Die gepoolte Schätzung einer 30%igen Schmerzreduktionsrate in den 13 Studien mit Medikamenten, die von der FDA zugelassen waren, lag bei 32,0% (95%-KI: 29,8–34,2%; $I^2=36,1\%$). In den 17 Studien ohne FDA-Zulassung betrug sie 27,3% (95%-KI: 24,0–30,9%; $I^2=18,0\%$; $p_{\text{interaction}}=0,20$).

Die gepoolte Schätzung einer 50%igen Schmerzreduktionsrate in den 13 Studien mit Medikamenten, die von der FDA zugelassen waren, lag bei 18,9% (95%-KI: 16,3–21,8%; $I^2=71,4\%$). In den 17 Studien ohne FDA-Zulassung betrug sie 15,1% (95%-KI: 12,9–18,8%; $I^2=24,9\%$; $p_{\text{interaction}}=0,04$).

Patientenbezogene Prädiktoren der Placeboresponseraten

In der Metaregressionsanalyse waren die gepoolten Schätzungen einer 30%igen und 50%igen Schmerzreduktionsrate nicht mit weiblichem Geschlecht, Rasse, Alter oder der Schmerzintensität bei der Ausgangsmessung assoziiert (**Tab. 2**).

Risiken eines systematischen Fehlers

Heterogenität

Die Heterogenität der gepoolten Schätzung einer 30%igen Schmerzreduktionsrate durch das Placebo war mäßig ($I^2=35,6\%$). Die Heterogenität der gepoolten Schätzung einer 50%igen Schmerzreduktionsrate durch das Placebo war hoch ($I^2=62,4\%$). Die Heterogenität des relativen Risikos einer 30%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo war mäßig ($I^2=30\%$), die Heterogenität des relativen Risikos einer 50%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo war hoch ($I^2=52\%$).

Berichtete methodische Studienqualität

Der Jadad-Score und der Logarithmus eines Odds der gepoolten Schätzung

einer 30%igen und 50%igen Schmerzreduktionsrate durch das Placebo waren signifikant negativ assoziiert ($\beta=-0,64$ und $\beta=1,42$; beide p-Werte $<0,0001$).

Publikationsbias

Die grafische Darstellung des Trichters des relativen Risikos einer 50%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo zeigte keine Asymmetrie (Abbildung nicht dargestellt). Der Egger-Test ($p=0,29$) und Begg-Test ($p=0,54$) waren nicht signifikant und somit nicht hinweisend auf einen Publikationsbias.

Diskussion

Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

In einer Metaanalyse von 30 Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Wochen gaben 31% von 3846 FMS-Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, eine mäßige ($\geq 30\%$) und 19% eine substanzielle ($\geq 50\%$) Schmerzreduktion an. Das Ausmaß der mäßigen und substanziellen Schmerzreduktion durch Placebogabe war nicht mit demografischen Variablen (Alter, Geschlecht, Rasse) assoziiert. Die Verummedikation war dem Placebo überlegen. Ein Anteil von 42% der Patienten berichtete über eine mäßige ($\geq 30\%$) Schmerzreduktion, 27% gaben eine substanzielle ($\geq 50\%$) Schmerzreduktion an.

Vergleich mit anderen Studien

Unseres Wissens wurden bisher keine Studien zu Placeboresponserate beim FMS publiziert. Wir können daher unsere Ergebnisse nur mit Studien zu Placeboresponseraten bei Erwachsenen mit anderen FSS vergleichen. Die gepoolte Schätzung der Placeboresponseraten (definiert als vordefinierte Verbesserung eines globalen Symptomscores) in Studien mit komplementären und alternativen Verfahren der Therapie des RDS lag bei 42,6% (95%-KI: 38,0–46,5%; 19 Studien, 1782 Patienten; [8]). Die gepoolte Placeboresponserate (eine zumindest 50%ige Reduktion von essensassoziierten Beschwerden) bei der funktionellen Dyspepsie lag bei 35% (4 Studien, 864 Patienten; [31]). Die gepoolte Schätzung der globalen Respon-

Tab. 1 Studien- und Patientencharakteristika von randomisierten, kontrollierten Studien des FMS, die in die Analyse eingeschlossen wurden

Autor (Nummer in gesondertem Literaturverzeichnis im Anhang)	Publikationsjahr	Publikationsjahr durch Pharmafirma	Spon-soring	Verumbehandlung (n); Tagesdosis	Überlegenheit von Verum gegenüber Placebo in der Therapie des FMS	Zulassung durch die FDA zur Therapie des FMS	Applikation	Kontinent	Länder (n)	Studienzentren (n)	Therapiedauer (Wochen)	Patienten unter Placebo (n)	Patienten unter Verum (n)	Frauen unter Placebo (%)	Frauen unter Verum (%)	Kausier unter Placebo (%)	Durchschnittsalter der Patienten unter Placebo (Jahre)	Be-rich-teter Ja-dad-Score	Kalku-lierte Werte der Schmerz-reduk-tion
Ali (1)	2009	Nein	1, Myer-Cocktail	Nein	Nein	Parenteral	Nordamerika	1	1	12	18	17	100	100	100	100	50,7	4	30% und 50%
Anderberg (2)	2000	Ja	1, Citalopram; 20–40 mg (flexibel)	Nein	Nein	Oral	Europa	1	1	16	19	21	100	100	100	n.a.	n.a.	3	30% und 50%
Andersson (3)	1998	Nein	1, Staphylokokkentoxidvaccine; 0,001–1 ml (ansteigende Dosen)	Nein	Nein	Parenteral	Europa	1	3	12	14	14	100	100	n.a.	n.a.	47	1	30% und 50%
Arnold (4)	2002	Ja	1, Fluoxetin; 10–80 mg (flexibel)	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	1	12	30	30	100	100	96,7	96,7	46	3	30% und 50%
Arnold (5)	2004	Ja	2, Duloxetin; 60 und 120 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	18	12	103	104	88,9	87	87	87	48,3	3	30% und 50%
Arnold (6)	2005	Ja	2, Duloxetin; 60 und 120 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	21	12	120	118	100	89,5	89,5	49,6	1	30% und 50%	
Arnold (7)	2007	Ja	1, Gabapentin; 1200–2400 mg (flexibel)	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	3	12	75	75	93,3	97,3	97,3	47,3	3	50%	
Arnold (8)	2008	Ja	3, Pregabalin; 300, 450 und 600 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	84	14	184	557	91,8	91,8	91,8	49	5	50%	
Arnold (9)	2010	Ja	1, Milnacipran; 100 mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	2	68	16	509	516	93,7	90	90	48,7	5	30% und 50%	
Arnold (10)	2010	Ja	1, Duloxetin; 100–200 mg (flexibel)	Ja	Ja	Oral	Andere ^b	2	48	24	249	258	93,6	77,2	77,2	49,6	4	30% und 50%	
Bell (11)	2004	Nein	1, homöopathisches individualisiertes Mittel	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	2	16	32	30	90,6	90,6	90,6	47,9	5	30% und 50%	
Bennett (12)	1988	Ja	1, Cyclobenzaprin; 10–40 mg (flexibel)	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	2	12	58	62	94,8	n.a.	n.a.	49,7	3	30% und 50%	
Bennett (13)	2003	Ja	1, Tramadol + Acetaminophen; 75–300 mg/650–260 mg (flexibel)	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	27	13	157	158	94,9	93,6	93,6	51	5	30% und 50%	
Branco (14)	2010	Ja	1, Milnacipran; 200 mg	Ja	Ja	Oral	Andere ^b	13	89	15	449	435	93,5	n.a.	n.a.	49,2	1	50%	
Carette (15)	1994	Ja	1, 50 mg ^a Amitriptylin oder 30 mg Cyclobenzaprin	Nein	Nein	Oral	Nordamerika	1	11	26	42	84	92,9	n.a.	n.a.	47,1	3	30% und 50%	
Chappell (16)	2008	Ja	1, Duloxetin 60–120 mg (flexibel)	Ja	Nein	Oral	Andere ^b	5	36	27	168	162	93,3	90,9	90,9	50,2	3	30% und 50%	
Clauw (17)	2008	Ja	2, Milnacipran; 100 und 200 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	86	15	401	806	94,8	93,5	93,5	50,7	5	50%	
Distler (18)	2010	Ja	1, Tergurid; 3 mg	Nein	Nein	Oral	Europa	3	10	12	34	65	88,2	100	100	49	3	30% und 50%	

Tab. 1 Studien- und Patientencharakteristika von randomisierten, kontrollierten Studien des FMS, die in die Analyse eingeschlossen wurden (Fortsetzung)

Autor (Nummer in gesondertem Literaturverzeichnis im Anhang)	Publikationsjahr	Sponsoring durch Pharmafirma	Verumbehandlungsdosis	Überlegenheit von Verum gegenüber Placebo in der Therapie des FMS	Zulassung durch die FDA zur Therapie des FMS	Applikation	Kontinent	Länder (n)	Studienzentren (n)	Therapiedauer (Wochen)	Patienten unter Placebo (n)	Patienten unter Verum (n)	Frauen unter Placebo (%)	Frauen unter Verum (%)	Kasier unter Placebo (%)	Kasier unter Verum (%)	Durchschnittsalter der Patienten unter Placebo (Jahre)	Beachteter Jaddad-Score	Kalkulierte Werte der Schmerzreduktion
GlaxoSmith-Klin (19)	Nicht veröffentlicht, 2005	Ja	1, Ropinirol; 24 mg	Nein	Nein	Oral	Europa	9	22	12	91	90	92,3	99	n.a.	47,4	3		
Hannonen (20)	1998	Nein	1, Amitriptylin; 25–37,5 mg ^a (flexibel) und 1, Moclobemid; 450–600 mg (flexibel)	Nein	Ja	Oral	Europa	1	1	12	45	42	100	n.a.	n.a.	48,9	5	50%	
Holmann (21)	2005	Ja	1, Pramipexol; 4,5 mg	Nein	Ja	Oral	Nordamerika	1	1	21	38	39	95	95	95	46	5	30%	
Mease (22)	2008	Ja	3, Pregabalin; 300, 450 und 600 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	79	12	190	458	96,3	87,9	87,9	48,6	1	50%	
Mease (23)	2009	Ja	2, Milnacipran; 100 und 200 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	59	27	223	665	95,5	94,6	94,6	49,4	1		
Patkar (24)	2007	Ja	1, Paroxetin; 62,5 mg	Nein	Nein	Oral	Nordamerika	1	2	12	58	58	94,8	n.a.	n.a.	49,1	5	30% und 50%	
Pfizer (25)	Nicht veröffentlicht, 2008	Ja	3, Pregabalin; 300, 450 und 600 ^a mg	Ja	Nein	Oral	Andere ^b	16	73	14	184	551	91	n.a.	n.a.	48,5	1		
Russell (26)	2008	Ja	3, Duloxetin; 20 auf 60 mg, 60 und 120 ^a mg	Ja	Ja	Oral	Andere ^b	2	38	27	144	376	94,8	84,2	84,2	50,3	3	c	
Sadreddini (27)	2008	Nein	1, Raloxifen; 60 mg	Nein	Ja	Oral	Andere ^b	1	1	16	50	50	100	100	100	58,8	3	30% und 50%	
UCB (28)	2010	Ja	2, Rotigotin; 4 und 8 mg	Nein	Nein	Parenteral	Nordamerika	1	35	13	82	74	92,7	80,4	80,4	46,4	1	30% und 50%	
Vitton (29)	2005	Ja	2, Milnacipran; 100 und 200 mg	Ja	Ja	Oral	Nordamerika	1	14	12	28	97	97,6	84	84	28	4		
Zachrisson (30)	2002	Nein	1, Staphylokokkentoxidvakzine; 0,001 bis 1 ml (ansteigende Dosen)	Nein	Ja	Parenteral	Europa	1	1	26	50	50	100	100	100	47	5	30% und 50%	

^a Dosis, die zum Vergleich mit dem Placebo verwendet wurde.

^b Asien, Mittel- und Südamerika sowie gemischte Kontinentstichproben.

^c Daten auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

FDA Food and Drug Administration; FMS Fibromyalgiesyndrom; n. a. nicht angegeben.

Übersichten

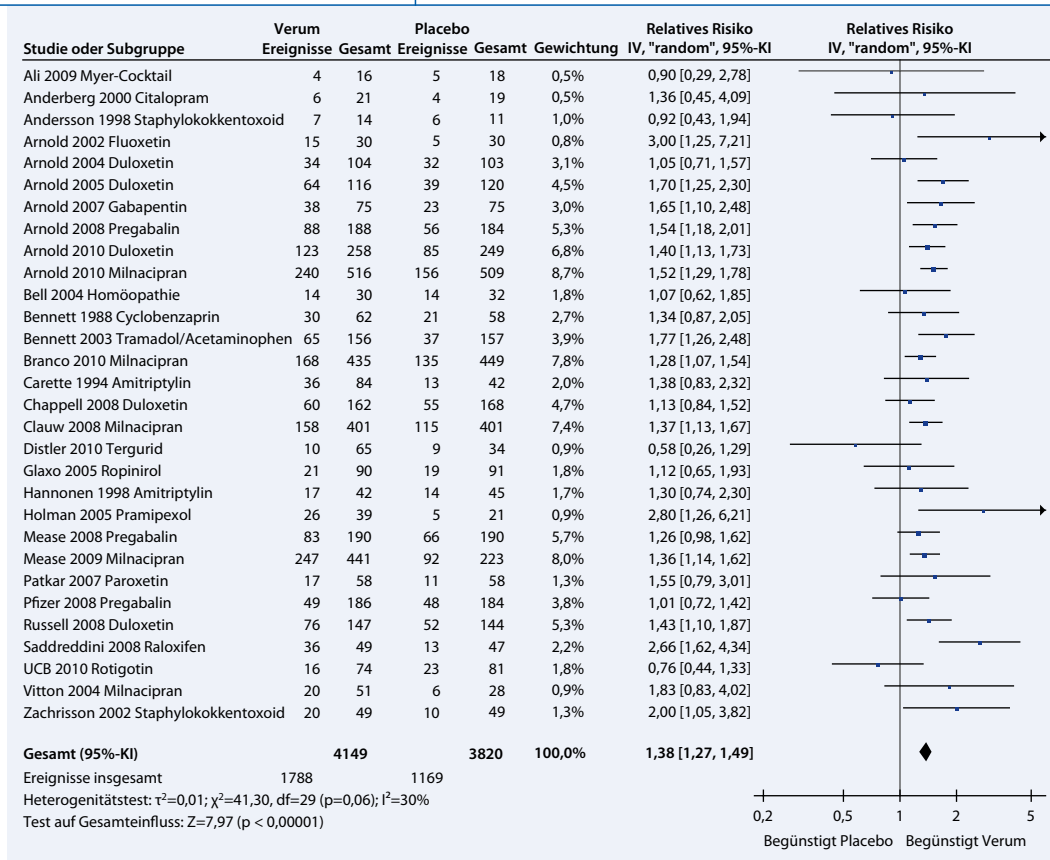


Abb. 2 Grafische Darstellung des relativen Risikos einer 30%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo

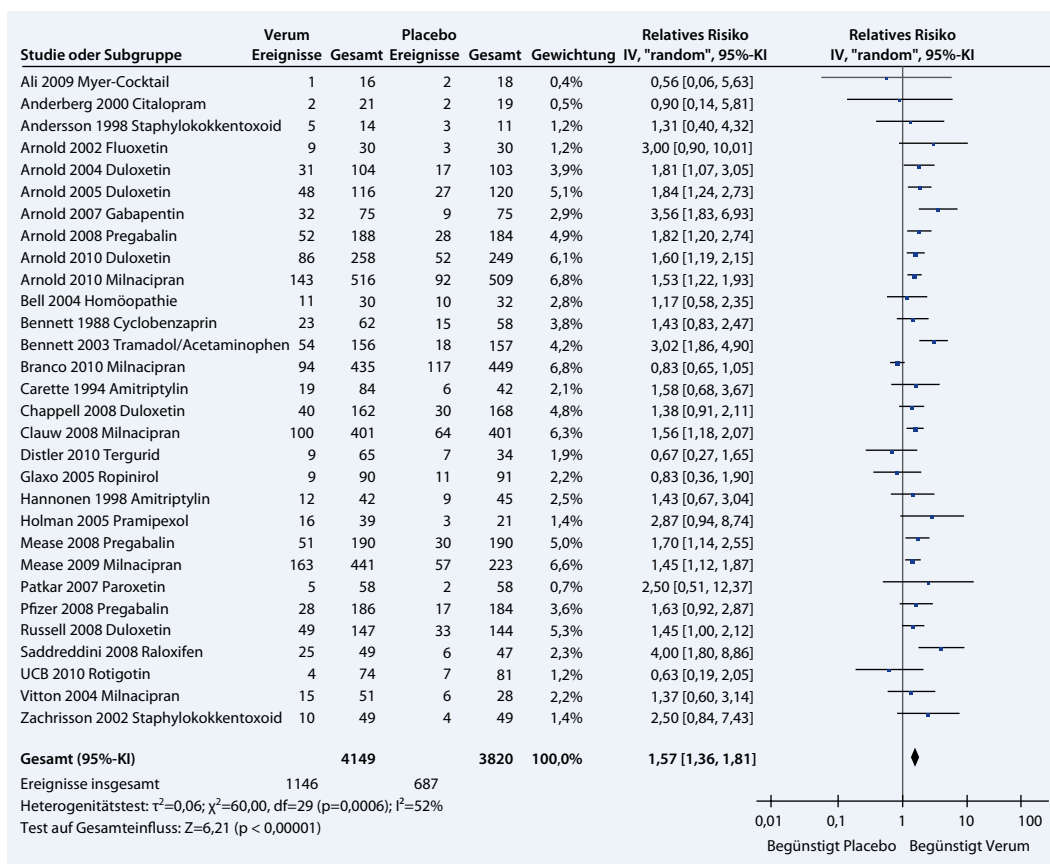


Abb. 3 Grafische Darstellung des relativen Risikos einer 50%igen Schmerzreduktion von Verum vs. Placebo

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Metaregressionsanalyse von patientenbezogenen Prädiktoren einer Schmerzreduktion von $\geq 30\%$ oder $\geq 50\%$ in Medikamentenstudien des Fibromyalgiesyndroms

Logit ^a -Ereignisrate, 30%ige Schmerzreduktion			
Prädiktor	Freiheitsgrade	B-Koeffizient ^b	p
Durchschnittsalter	28	-1,37	0,31
Frauen (%)	29	-0,22	0,89
Kaukasier (%)	23	0,46	0,62
Schmerzintensität bei Ausgangsmessung	29	-0,30	0,62
Logit ^a -Ereignisrate, 50%ige Schmerzreduktion			
Prädiktor	Freiheitsgrade	B-Koeffizient ^b	p
Durchschnittsalter	28	-2,67	0,19
Frauen (%)	29	-1,23	0,62
Kaukasier (%)	23	-0,001	0,99
Schmerzintensität bei Ausgangsmessung	29	-0,22	0,81

^a Logarithmus eines Odds (Wahrscheinlichkeit p dividiert durch Gegenwahrscheinlichkeit 1-p).

^b Der B-Koeffizient ist der Regressionskoeffizient jeder Regression und stellt die Neigung jeden Modells dar.

serate bei der nichterosiven Ösophagitis lag bei 18,3% (24 Studien, 8999 Patienten; [6]). Zusammengefasst lag die Placeboresponserate beim FMS in der Spannweite der Placeboresponseraten bei den zitierten funktionellen gastrointestinalen Störungen.

Wir fanden keine systematische Übersichtsarbeit, die den Einfluss der Rasse der Teilnehmer auf die Placeboresponserate bei FSS analysierte. In der vorliegenden Übersicht fanden wir keine Assoziation von Rasse, Geschlecht, und Alter mit der Placeboresponserate. Beim RDS waren die Placeboresponseraten negativ mit dem Alter assoziiert (29 Studien, 5651 Teilnehmer; [28]). Die globale Responserate unter Placebo war beim RDS nur bei einem warmherzigen und empathischen Untersucher mit weiblichem Geschlecht assoziiert [22]. Alter und weibliches Geschlecht waren bei der funktionellen Dyspepsie nicht mit der Placeboresponserate assoziiert [31]. Zusammengefasst sind die Daten zu potenziellen demografischen Prädiktoren der Placeboresponse bei FSS inkonsistent. Potenzielle Placeboresponder lassen sich nicht durch leicht zugängliche demografische Kennwerte identifizieren.

Einschränkungen der Übersicht

Die berichteten Placeboresponseraten wurden im Kontext einer klinischen Studie erzielt, in der die Patienten wussten, dass sie eine 30–80%ige Chance hatten, mit dem Verum behandelt zu werden.

Wir kennen nicht den Wert der Placeboresponse, der erreicht worden wäre, wenn die Patienten gewusst hätten, dass sie mit Placebo behandelt werden. Ob eine Regression zum Mittelwert und spontane Symptombesserung zur Placeboresponserate beigetragen haben, konnte nicht bestimmt werden, da keine Studie einen Studienarm ohne Behandlung einschloss. Eine Analyse von 30 RCT (1414 Patienten) mit verschiedenen nichtpharmakologischen Behandlungen des FMS zeigte jedoch, dass die Veränderung der Schmerzintensität von der Ausgangsmessung bis zum Ende der Therapie in den Studienarmen mit üblicher Behandlung beinahe bei 0 lag (Häuser et al., zur Publikation eingereicht). Daher ist unwahrscheinlich, dass eine Regression zum Mittelwert und spontane Symptombesserung zur Placeboresponserate bei FMS-Patienten in klinischen Studien beitragen.

Die Erfassung der klinischen Signifikanz der Placebobehandlung unterliegt möglichen systematischen Fehlern. Ein Hauptproblem ist der Antwortbias in Studien, die sich auf Variablen gründen, die durch Patienten berichtet werden. Andere mögliche systematische Fehler sind nichtkontrollierte Kointerventionen, Abbruchraten sowie die selektive Publikation von Studien mit positiven Ergebnissen bzw. von positiven Ergebnissen in Studien. Weiterhin ist die Extrapolation auf die klinische Praxis problematisch, da eine eindeutige Identifikation der Wirkfaktoren in klinischen Studien bislang aussteht [18, 34].

Die wahre Studienqualität einiger Studien, die für das Zulassungsverfahren bei der FDA verwendet wurden, wurde unterschätzt, da die Details der Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungszuordnung nicht berichtet wurden. Die Hersteller der Produkte hatten uns diese fehlenden Informationen über die methodische Studienqualität für systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit dieser Medikamente zur Verfügung gestellt [14]. Wir beschlossen, uns bei der Analyse auf die in den Publikationen zugängliche, berichtete methodische Qualität zu beschränken, da wir Details zur methodischen Qualität von nicht industriegesponserten Studien bei früheren systematischen Übersichten nicht erhalten hatten [14].

Nur 3 der kontaktierten Autoren stellten die in Studien nicht berichteten Responseraten zur Verfügung. Daher wendeten wir eine validierte Kalkulationsmethode für fehlende Responseraten an [13]. Wir konnten eine hohe Korrelation zwischen kalkulierten und berichteten Responseraten nachweisen. Daher sind die errechneten Responseraten als verlässlich anzusehen.

In einigen Studien wurde die Rasse der Teilnehmer nicht angegeben, weshalb diese Arbeiten in der Metaregression nicht berücksichtigt werden konnten. Ein möglicher Einfluss des Alters auf die Placeboresponserate wurde möglicherweise nicht erfasst, da das Durchschnittsalter in den Studien ähnlich war.

Wir überprüften nicht den Einfluss weiterer möglicher Prädiktoren, z. B. des Studiendesigns [34], auf die Placeboresponserate. Um den relativen Einfluss einzelner Prädiktoren auf die Placeboresponserate abzuschätzen, wäre eine multiple Metaregressionsanalyse angemessen gewesen. Mit der eingesetzten Software konnten nur einfache Metaregressionen durchgeführt werden.

Für die Metaregression nutzten wir Studiendurchschnittswerte. Die Sensitivität der Analyse war daher niedriger als erwünscht. Eine Analyse individueller Patientendaten war nicht möglich.

Wir konnten den Einfluss der Patientenerwartungen und der Qualität der verbalen Suggestionen der Behandler nicht erfassen. Diese kontextuellen Faktoren,

Literaturverzeichnis der in die Analyse eingeschlossenen Studien

1. Ali A, Njike VY, Northrup V et al (2009) Intravenous micronutrient therapy (Myers' Cocktail) for fibromyalgia: a placebo-controlled pilot study. *J Altern Complement Med* 15:247–257
2. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Knorrning L von (2000) Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 4:27–35
3. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L, Gottfries C (1998) Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain* 2:133–142
4. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI et al (2002) A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 112:191–197
5. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al (2004) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50:2974–2984
6. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119:5–15
7. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB et al (2007) Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 56:1336–1344
8. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW et al (2008) A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 9:792–805
9. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH et al (2010) Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62:2745–2756
10. Arnold LM, Clauw D, Wang F et al (2010) Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 37:2578–2586
11. Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ et al (2004) Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 43:577–582
12. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM et al (1988) A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 31:1535–1542
13. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N (2003) Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 114:537–545
14. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y (2010) A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 37:851–859
15. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ et al (1994) Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 37:32–40
16. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C et al (2009) A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 1:91–102
17. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH et al (2008) Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 30:1988–2004
18. Distler O, Eich W, Dokoupilova E et al (2010) Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 62:291–300
19. GlaxoSmithCline company study (2010) A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the safety and efficacy of controlled-release ropinirole (CR) (1–24 mg) administered once daily for 12 weeks in subjects with fibromyalgia. Glaxo Protocol No. ROF102100. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_5744_0.pdf. Zugegriffen: 9. August 2010
20. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U et al (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 37:1279–1286
21. Holman AJ, Myers RR (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52:2495–2505
22. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM et al (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 35:502–514
23. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM et al (2009) The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 36:398–409
24. Patkar AA, Masand PS, Krulwicz S et al (2007) A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 120:448–454
25. Pfizer Protocol A0081100 (2010) A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin twice daily in patients with fibromyalgia. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4636_0.pdf. Zugegriffen: 9. August 2010
26. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR et al (2008) Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 136:432–444
27. Sadreddini S, Molaeeafard M, Noshad H et al (2008) Efficacy of raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *Eur J Intern Med* 19:350–355
28. UCB (2010) Protocol No. NCT00464737: The use of rotigotine for treatment of reducing signs and symptoms of fibromyalgia in adults. (SP888). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464737>. Zugegriffen: 9. August 2010
29. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J et al (2004) A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 19(Suppl 1):27–35
30. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M et al (2002) Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 6:455–466

welche die Placeboresponse beeinflussen, wurden nicht in den Studien erfasst.

Ethische Bedenken gegen eine Placebothherapie

Aufgrund der Patiententäuschung im Falle einer versteckten Placebothherapie in der klinischen Routineversorgung wurden ethische Bedenken geäußert [5, 32]. Es kann jedoch auch unethisch sein, auf eine heilsame Therapie zu verzichten (sog. Placeboparadox). Newman [27] schlägt vor, dieses Dilemma zu lösen, indem man sich die Bedeutung von „Antwort oder Ansprechen“ in der Medizin zu eigen macht, d. h., die Placebowirkung nutzt, solange derjenige, der das Placebo einsetzt, ehrlich ist und seiner heilenden Kraft vertraut. Eine aktuelle Studie zeigte, dass die offene Placebogabe bei vergleichbarer Patient-Behandler-Interaktion keiner Behandlung beim RDS überlegen war. Das Placebo wurde den Patienten wie folgt vorgestellt: „Placebomedikamente sind aus einer inaktiven Substanz hergestellt, wie Zuckertabletten. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass diese Substanzen bedeutsame Veränderungen von RDS-Symptomen durch Geist-Körper-Selbsteilungsprozesse hervorrufen“ [21].

Der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer stellte fest: „Stehen mehrere, praktisch gleichwertige Methoden zur Verfügung, so z. B. der Einsatz von Verum oder Placebo, darf der Arzt das nach seinem Ermessen am besten geeignete Mittel bzw. Verfahren wählen. Stehen mehrere gleich geeignete Vorgehensweisen mit unterschiedlicher Risikoquote zur Verfügung, ist diejenige zu wählen, welche den Heilerfolg am besten gewährleistet und in den damit verbundenen Nebenwirkungen am wenigsten schädigend ist“ [35].

Fazit für die klinische Forschung

Das von der FDA ins Leben gerufene Programm Analgesic Clinical Trial Innovations, Opportunities and Networks (ACTION; [10]) sollte auch die offene Placebogabe in Studien zur Identifizierung von sicheren und wirksamen Medikamenten zur Schmerztherapie berücksichtigen.

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit der Placebobehandlung bei FSS rechtfertigen direkte Vergleiche der offenen Placebogabe mit zugelassenen Medikamenten bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kosten in großen und internationalen Studien mit Patiententischproben, die repräsentativ für die klinische Versorgung sind. Ohne Unterstützung durch öffentliche Institutionen werden solche Studien nicht möglich sein.

Fazit für die Praxis

Im Kontext randomisierter klinischer Medikamentenstudien beim FMS berichteten 31% der Patienten über eine 30%ige und 19% der Patienten über eine 50%ige Schmerzreduktion durch ein Placebomedikament. Ein Anteil von 42% der Patienten berichtete über eine 30%ige Schmerzreduktion, 27% der Patienten gaben eine 50%ige Schmerzreduktion durch ein Verummedikament an. Studien zur Wirksamkeit einer versteckten und offenen Placebothherapie des FMS sind daher gerechtfertigt. Dem Placebogebrauch in der klinischen Praxis stehen bisher ethische Bedenken entgegen. Eine Studie über das Reizdarmsyndrom zeigte, dass die offene Placebogabe verbunden mit positiven Suggestionen zur Wirksamkeit bei 50% der Patienten zu einer klinisch bedeutsamen Beschwerdereduktion führte [20]. Der offene Gebrauch von medikamentösen Placebos kann daher bei Patienten mit funktionellen somatischen Syndromen erwogen werden. Eine Placebobehandlung kann dem Patienten gegenüber als Behandlung mit einem Medikament, das Geist-Körper-Selbsteilungsprozesse auslösen kann, beschrieben werden [21]. Der Gebrauch eines medikamentösen Placebos in der Behandlung funktioneller somatischer Syndrome ist nach Ansicht der Autoren aufgrund der Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer zur Verwendung von Placebos möglich. Die Wirksamkeit jeder Form der Behandlung von funktionellen somatischen Syndromen kann wahrscheinlich durch empathisches ärztliches Verhalten gesteigert werden. Ein einfühlsamer Interaktionsstil gegenüber Patienten mit funk-

tionellen somatischen Syndromen ist daher – unabhängig davon, ob ein Verum- oder Placebomedikament verabreicht wird – sinnvoll.

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Häuser
Klinik für Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken gGmbH
Winterberg 1, 66119 Saarbrücken
whauser@klinikum-saarbruecken.de

Danksagung. Wir danken Prof. Furukawa (Japan), der uns eine Excel-Formel der Imputationsmethode zur Verfügung gestellt hat.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Dr. Häuser hat in den vergangenen 3 Jahren von Janssen-Cilag einmalig ein Honorar für einen Vortrag erhalten. Dr. Tölle war in den vergangenen 3 Jahren als Berater und/oder Redner für Astellas, Grünenthal, Eli Lilly & Company, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Pfizer, UCB Pharma und Mundipharma tätig. Bei den weiteren Autoren liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- Altman DG, Bland JM (2003) Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 326:219
- Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50:1088–1101
- Briley M (2010) Drugs to treat fibromyalgia – the transatlantic difference. *Curr Opin Investig Drugs* 11:16–18
- Burke JP, Sanchez R, Joshi AV et al (2011) Health care costs in patients with fibromyalgia on pregabalin vs. duloxetine. *Pain Pract*. DOI 10.1111/j.1533-2500.2011.00470.x
- Cochrane AL (1989) Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. Cambridge University Press for British Medical Journal & The Nuffield Provincial Hospitals Trust, Cambridge, S 31
- Cremonini F, Zogas DC, Chang HY et al (2010) Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 32:29–42
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–188
- Dorn SD, Kaptschuk TJ, Park JB et al (2007) A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 19:630–637
- Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al (2008) Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9:105–121
- Dworkin RH, Turk DC, Katz NP et al (2011) Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy: a blueprint for ACTION. *Pain* 152(3 Suppl):107–115
- Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M et al (1997) Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 350:326–329

12. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F (2010) Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 375:686–695
13. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al (2005) Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 20:49–52
14. Häuser W, Petzke F, Sommer C (2010) Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 11:505–521
15. Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C et al (2011) Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy – magnitude and patient-related predictors. *Pain* 152:1709–1717
16. Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention*. Version 5.1.0. <http://www.cochrane-handbook.org>
17. Ho VMS (1994) The placebo effect: can we use it better? *BMJ* 309:69–70
18. Hróbjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG (2011) Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *J Clin Epidemiol* 64:1223–1229
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17:1–12
20. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al (2010) Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 5:e15591
21. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al (2008) Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 336:999–1003
22. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS et al (2009) Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 71:789–797
23. Mayou R, Farmer A (2002) ABC of psychological medicine: functional somatic symptoms and syndromes. *BMJ* 325:265–268
24. Moher D, Liberati A, Teztlaff J, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* 51:1–7
25. Moore RA, Smugar SS, Wang H et al (2010) Numbers-needed-to-treat analyses – do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain* 151:592–597
26. Moore RA, Eccleston C, Derry S et al (2010) Evidence in chronic pain – establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain* 150:386–389
27. Newman DH (2008) Hippocrates' shadow: secrets from the house of medicine – what doctors don't know, don't tell you, and how truth can repair the patient-doctor breach. Simon & Schuster
28. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN (2005) Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:237–247
29. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R et al (2009) Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 11:R54
30. Staud R, Price DD (2008) Importance of measuring placebo factors in complex clinical trials. *Pain* 138:474
31. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD et al (2006) Predictors of the placebo response in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 23:923–936
32. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD et al (1994) The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 271:1609–1614
33. Vase L, Petersen GL, Riley JL 3rd, Price DD (2009) Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain* 145:30–49
34. Weimer K, Horing B, Klosterhalfen S, Enck P (2011) Placebo response: in studies on pain and under other clinical conditions. *Schmerz* 25:325–335
35. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2010) Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. <http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/StellPlacebo2010.pdf>

Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält zusätzlich eine englische Fassung.
Dieses Supplemental finden Sie unter:
dx.doi.org/10.1007/s00482-011-1106-4

Keine Aufklärung bei Blutentnahme nötig

Wird einem Patienten in einer Praxis Blut abgenommen, müssen Ärzte ihn nicht über Risiken aufklären. Dies geht aus einem Urteil des Landgerichts Heidelberg (Az.: 4 O 95/08) hervor. Im konkreten Fall hatte ein Patient, dem Blut entnommen worden war, eine dauerhafte Nervenschädigung erlitten. Zur Bestimmung aktueller Laborwerte wurde eine Blutentnahme an der Innenseite des rechten Handgelenkes durchgeführt. Der Patient erlitt daraufhin eine dauerhafte Nervenschädigung und klagte. Die Klage wurde abgewiesen, die Begründung war u. a.: Im klinischen Alltag gibt es immer wieder Situationen, die eine Blutentnahme aus der Ellenbeuge nicht ermöglichen. Aus der Entnahme am Handgelenk resultieren keine besonderen Gefahren im Vergleich zu einer Blutentnahme an anderer Stelle. Bei der indizierten Blutentnahme sei zwar das Risiko einer Nervenirritation dem medizinischen Laien nicht im gleichen Umfang bewusst, wie das Risiko von Rötungen oder Hämatomen. Würde man allerdings – so das Landgericht wörtlich – das Erfordernis einer Aufklärungspflicht über das seltene Risiko von Nervenverletzungen bei der Blutentnahme postulieren, so hätte dies äußerst weitreichende Konsequenzen für den Alltag in Klinik und Praxis. Die Forderung nach einem solchen Aufklärungsgespräch hätte beachtliche Mehrbelastungen des ärztlichen und nicht ärztlichen Personals zur Folge. Dies ginge letztlich zu Lasten der Patienten, die auf eine zügige ärztliche Behandlung angewiesen sind und die anfallenden Kosten des Gesundheitswesens wären wiederum von der Allgemeinheit zu tragen.

Quelle: *Ärztezeitung*,
www.aerztezeitung.de