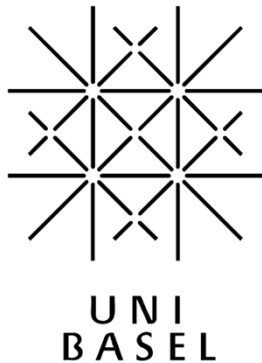


Klinischer Nutzen von Placeboeffekten



Prof. Dr. Kurt E. Hersberger

Pharmaceutical Care Research Group

Klingelbergstrasse 50

CH-4056 Basel

Kurt.hersberger@unibas.ch

Placebo

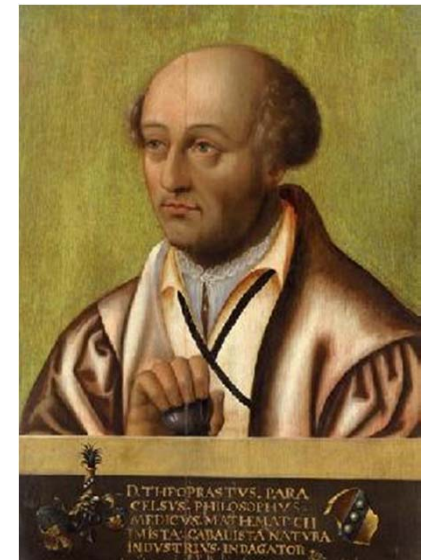
- ▶ Latein: „ich werde gefallen“
- ▶ Deutsch: Scheinarzneimittel, welches keinen Wirkstoff enthält
- ▶ Medizin: Placebo = positive physiologische oder psychische Effekte, welche assoziiert sind mit der Anwendung von inerten Substanzen oder Verfahren (Scheininterventionen)

Hypothese:

Wenn «nichts drin» ist, kann es auch keine Wirkung geben

"Sola dosis facit venenum." ¹

(1) Nur die Dosis macht das Gift; Paracelsus 1538)



Placebo in der Klinischen Forschung

- ▶ In der Regel müssen klinische Studien, als «kontrollierte» Studien durchgeführt werden (wenn möglich randomisiert)
- ▶ Die Kontrolle richtet sich nach dem Medikament bzw. nach ethischen Überlegungen:
 1. Placebo
 2. Keine Therapie
 3. Andere Dosierung
 4. Vergleichspräparat

Ziel: Effekte sichtbar machen

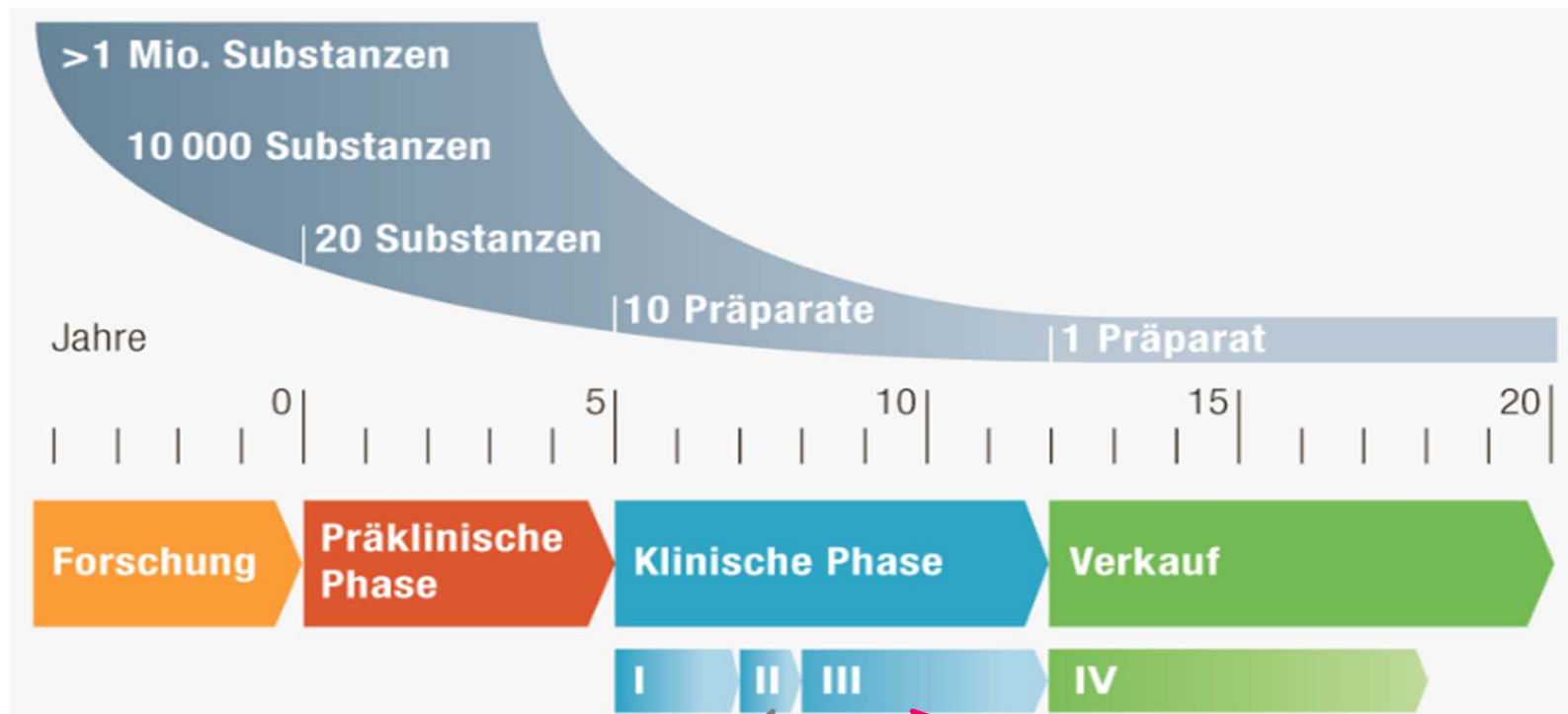


The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Pre-authorisation evaluation of medicines for human use

London, 28 June 2001
EMA/17424/01

**EMA/CPMP POSITION STATEMENT ON THE USE OF PLACEBO IN CLINICAL
TRIALS WITH REGARD TO THE REVISED DECLARATION OF HELSINKI**

Werdegang eines Arzneimittels



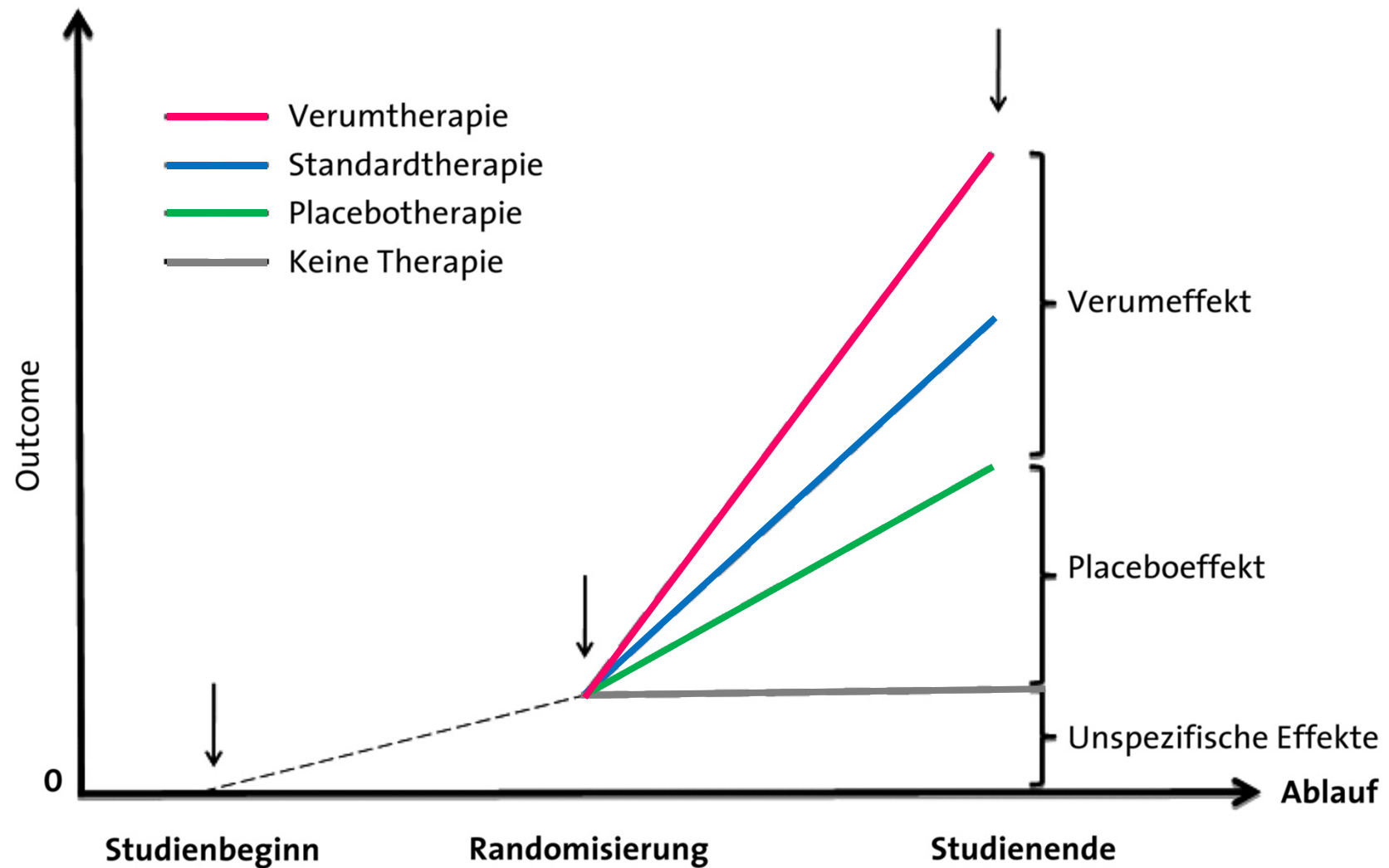
www.interpharma.ch

Erste Anwendung an jungen, **gesunden** Erwachsenen

Erste Anwendung an **Patienten**

Alle Phase-III-Studien müssen **kontrolliert** (= im Vergleich zu Placebo oder einer Standardtherapie), durchgeführt werden.

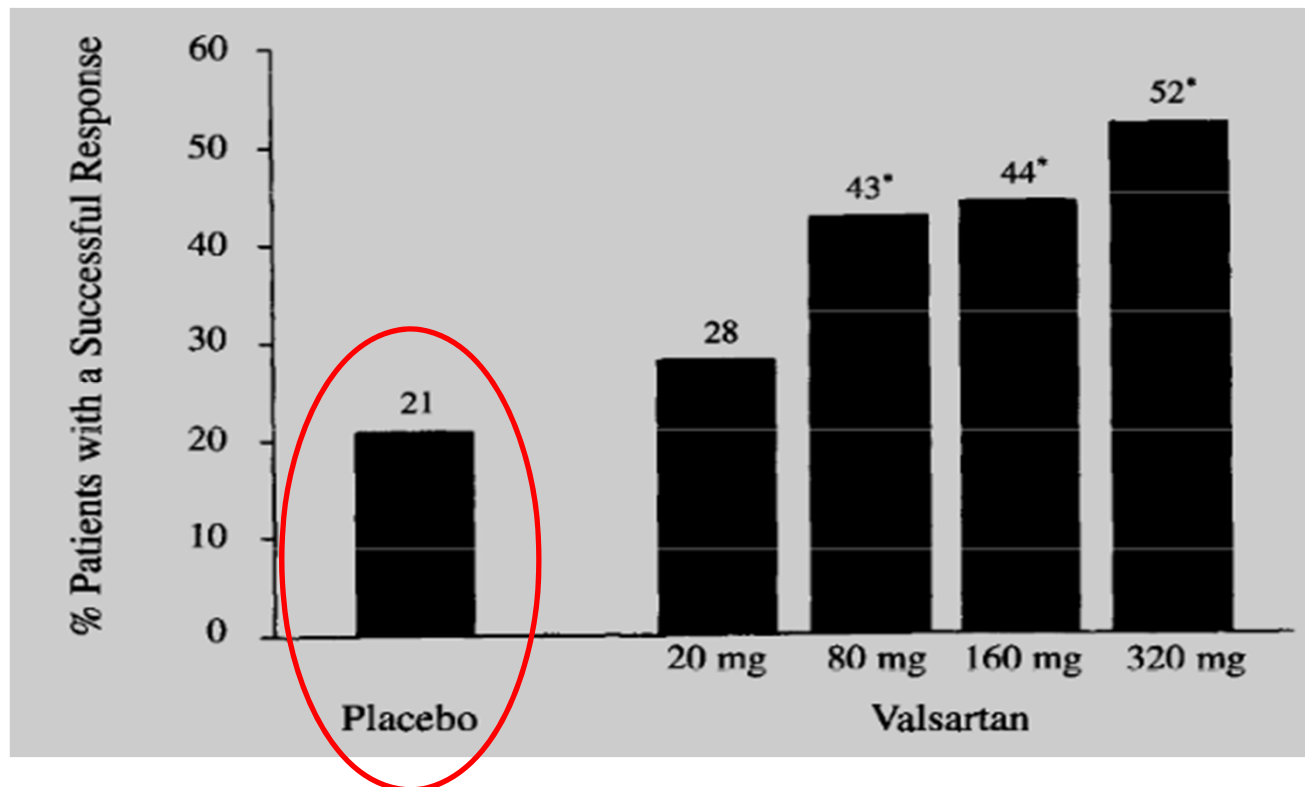
Möglicher Verlauf von Studieneffekten



Placebo in der Medizin. Bundesärztekammer (Hrsg.) Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2008

Valsartan (Diovan®) – ein Fallbeispiel

- ▶ 1996: Registrierung in Europa (US in 1997)
- ▶ Bis heute: 154 Placebo-kontrollierte Studien von total 496 randomisierten, kontrollierten Studien publiziert

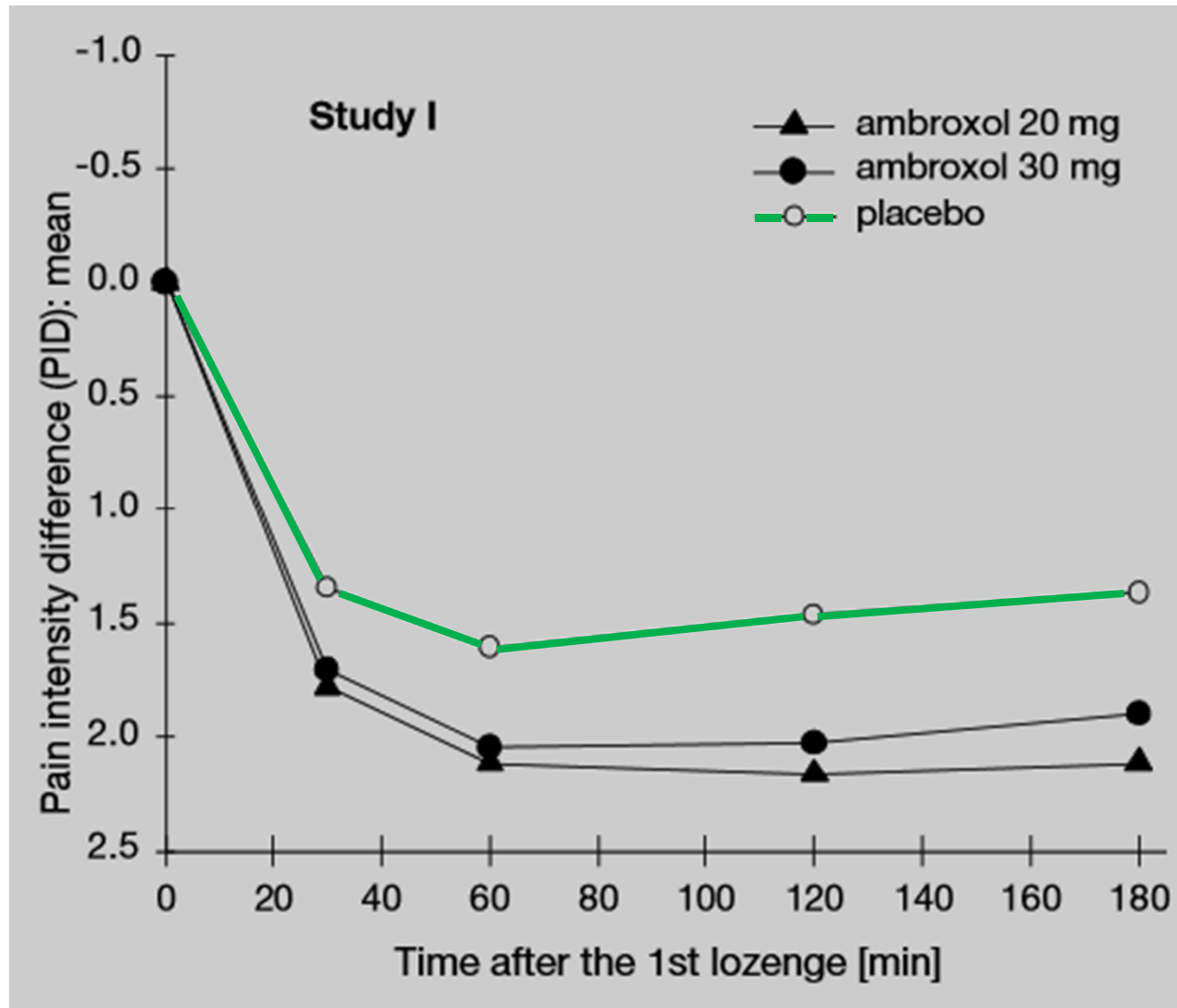


Oparil S, et al. Clinical Therapeutics 1996;18:797-810.

Nebenwirkungen gemäss Fachinformation Diovan®

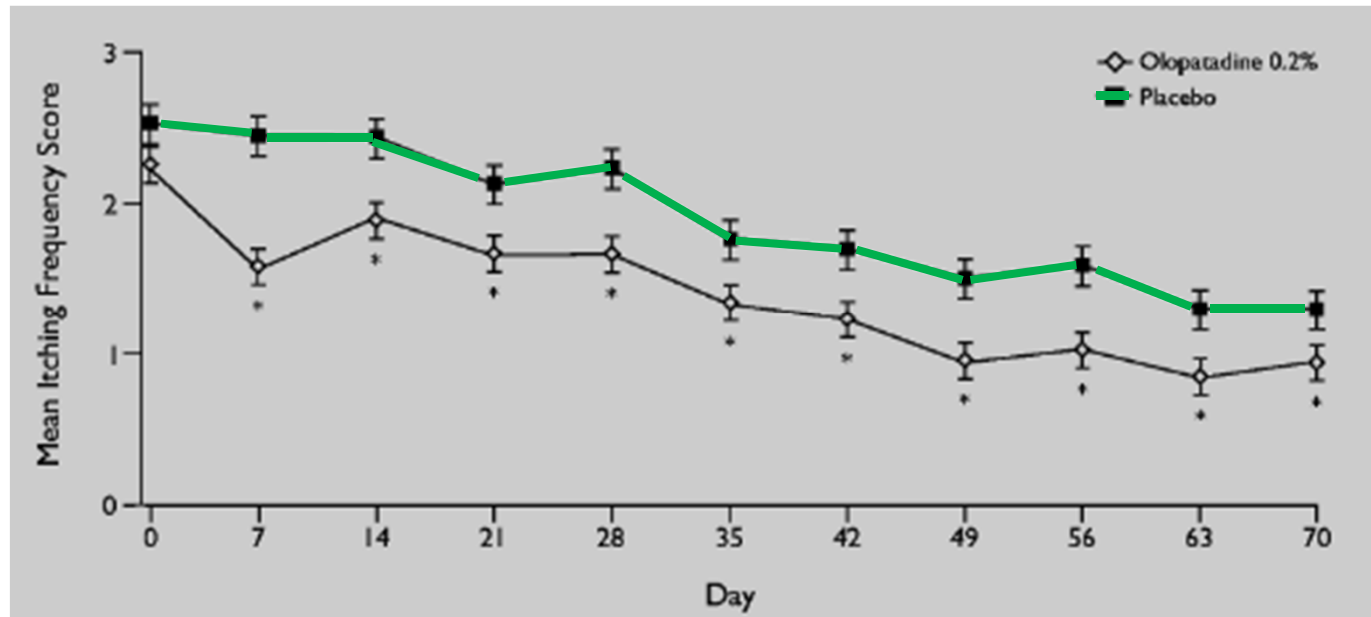
Sehr häufig		≥10 %
Häufig	virale Infektionen.	1-10%
Häufig	posturale Benommenheit	
Häufig	orthostatische Hypotonie#.	
Häufig	Erhöhung der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut.	
Gelegentlich	Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis.	0.1-1%
Gelegentlich	Neutropenie.	
Gelegentlich	Hyperkaliämie	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, verminderte Libido.	
Gelegentlich	Synkope	
Gelegentlich	Drehschwindel.	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz	
Gelegentlich	Hypotonie	
Gelegentlich	Husten.	
Gelegentlich	Diarrhoe, abdominale Schmerzen.	
Gelegentlich	Rückenschmerzen.	
Gelegentlich	Müdigkeit, Asthenie, Ödeme.	
Selten	Benommenheit##.	0.01-0.1%
Sehr selten	Rhinitis.	0.001-0.01%
Sehr selten	Thrombozytopenie.	
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Serumkrankheit.	
Sehr selten	Kopfschmerzen##.	
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen.	
Sehr selten	Vaskulitis.	
Sehr selten	Nausea, Erbrechen.	
Sehr selten	Angioödem, Exanthem, Pruritus, Rash.	
Sehr selten	Arthralgien, Myalgie.	
Sehr selten	fötale Komplikationen.	
Sehr selten	Erhöhung Bilirubinwerte, Verminderung Hämoglobin-/Hämatokritwerte im Blut; abnorme Leberwerte	
Sehr selten	Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz	

Placebo bei banalen Symptomen: Halsschmerzen



© Documed

Heuschnupfen - Augenbeschwerden



Otopadine =
Opatanol®



Most frequent events related to olopatadine:		The most frequent events related to placebo	
Dry eye	3.1% [2/65]	ocular burning or stinging	14.9% [10/67]
dry nose	3.1% [2/65]	pruritus	3.0% [2/67]
headache	1.5% [1/65]	hyperemia	1.5% [1/67]
increased cough	1.5% [1/65]	paresthesia	1.5% [1/67]
these did not occur with placebo.		these events did not occur with olopatadine	

Fazit 1

- ▶ Placebos sind für die klinische Forschung oft unverzichtbar, um die Wirksamkeit neuer Arzneimittel zu testen.
- ▶ Aber: ethische Aspekte haben Vorrang und müssen stets geprüft werden vor dem Entscheid, ob als Kontrolle eine Placebo-Behandlung erforderlich ist (Placebo-kontrollierte Studie) ^{1, 2}
- ▶ Aktuell führt die Europäische Arzneimittelagentur eine Konsultation zur Erfordernis von Placebo-Armen in kontrollierten Studien durch.³
- ▶ Für einzelne Indikationen sind heute Placebo-Studien limitiert bzw. nicht mehr zulässig (z.B. Rheumatoide Arthritis, Statine) ⁴

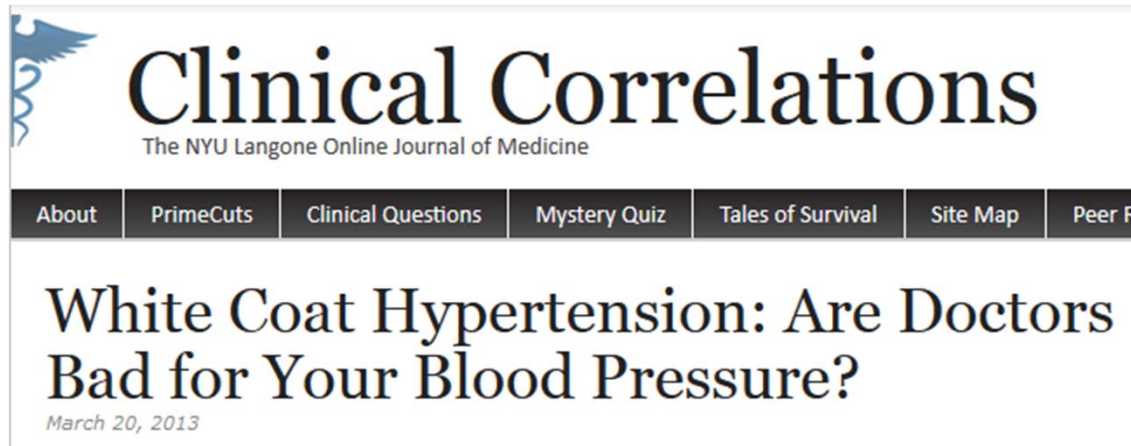
1) *Dtsch Arztebl* 2010; 107(28-29): A-1417 / B-1253 / C-1233

2) *Placebo in der Medizin*. Bundesärztekammer (Hrsg.) Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2008

3) www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000394.jsp&mid=WC0b01ac0580034cef#lipid, accessed 16-03-14

4) *European Medicines Agency (EMA)* EMA/CHMP/748246/2013

Bludruckmessung - Weisskitteleffekte



Messungen beim Arzt zeigen durchschnittlich um 20% erhöhte Werte (Weisskittel-Hypertonie) im Vergleich zur ambulanten 24h-Messung¹

White coat effect and white coat hypertension in community pharmacy practice ³			
	Pharmacy BP (mmHg)	Daytime ABP (mmg Hg)	Number and % of subjects
Normotension	<140 and <90	<135 and <85	27 (54%)
Hypertension	≥140 or ≥90	≥135 or ≥85	9 (18%)
White coat hypertension	≥140 or ≥90	<135 and <85	8 (16%)
White coat normotension	<140 and <90	≥135 or ≥85	6 (12%)

Maskierte Hypertonie (Messwerte in der Praxis sind tiefer als zu Hause) ist auch möglich; und ev. klinisch noch relevanter ²

1) Pickering TG. *Circulation* 1998;98:1834-6

2) Stergiou GS. *Hypertension*; January 13 2014

3) Botomino A. *Blood Pressure Monitoring* 2005;10:13-8

Placebo & Nocebo

- ▶ Nocebo = Kehrseite der Placebomedaille
- ▶ Placeboeffekte beeinflussen bei einer Verumbehandlung die Gesamtwirkung und Noceboeffekte sind mitverantwortlich für einen nicht geringen Teil der unerwünschten Wirkungen ¹
- ▶ Positive versus negative Erwartungen

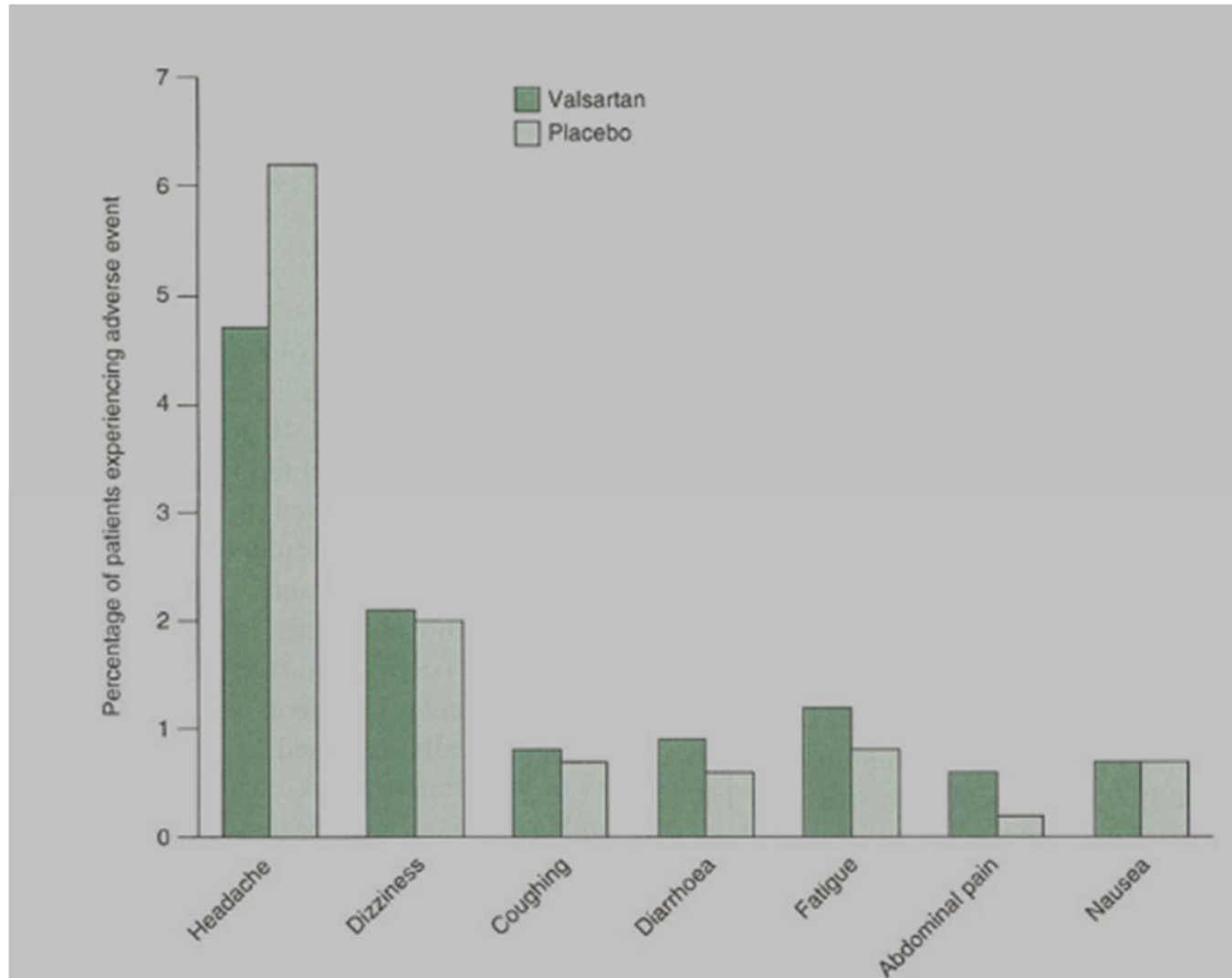


1) Schönbacher G. Schweiz Med Forum 2007;7:205–210

<https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRJb3Hekd3HCXkenLj6EDD3nKVjHsvAnBlx6qsaygtFwHtohF6-VA>
http://www.ohgizmo.com/wp-content/uploads/2012/08/il_fullxfull.jpg

Placebo können Nebenwirkungen verursachen

Nebenwirkungen bei Patienten mit Valsartan (n = 2316) versus Placebo (n = 888).



Markham A, Goa K. Valsartan. *Drugs* 1997;54:299-311.

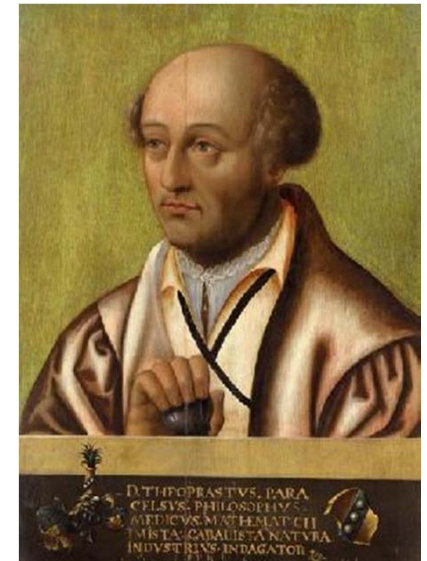
Fazit 2

Hypothese:

Wenn «nichts drin» ist, kann es auch keine Wirkung geben

"Sola dosis facit venenum." ¹

(1) Nur die Dosis macht das Gift; Paracelsus 1538)



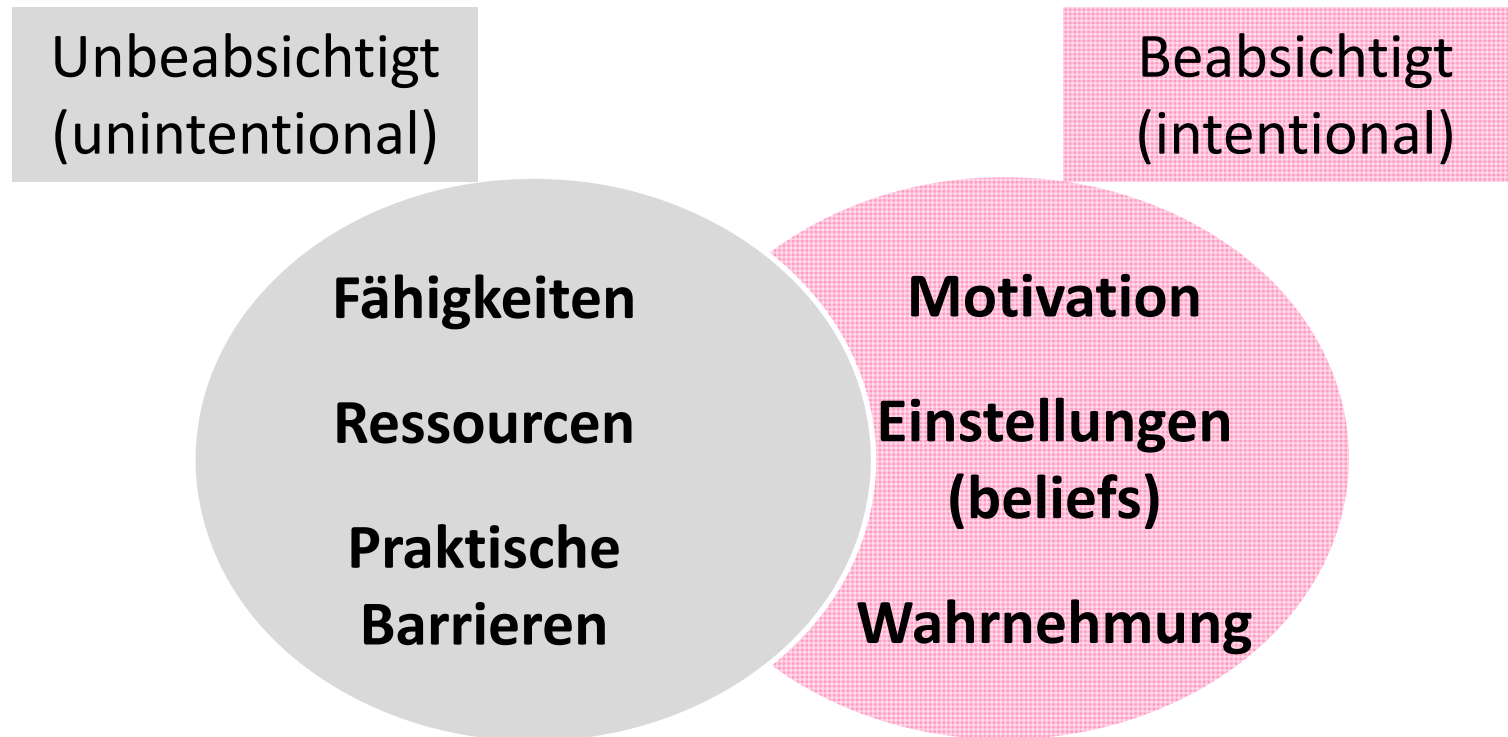
Placebo und Nocebo-Effekte im klinischen Alltag ¹

- ▶ Placebo- und der Nocebo-Effekt haben signifikanten Einfluss auf die therapeutischen Ergebnisse
- ▶ Kliniker müssen sich dessen bewusst sein und dies auch beachten
- ▶ Strategien umfassen geeignete Vermittlung der Informationen, Angabe von realistischen Zielen und Management möglicher Nebenwirkungen
- ▶ Nocebo-Effekte sind ein wesentlicher Grund für Non-Compliance, insbesondere für Abbruch der Therapie (Non-Persistence)

1) Data-Franco J. The nocebo effect: A clinicians guide. Aust N Z J Psychiatry 2013;47:617-23

Why don't people adhere to treatment advice?

Non-Compliance



Horne R, Weinman J, Hankins M. Psychol Health 1999;4:1-24

Patienten mit chronischen Krankheiten haben oft grosse Mühe, die Therapie wie geplant auszuführen

Prevalence of unintentional Non-adherence (N = 24,017) in the past six months	N	%
Ever forget to take medication in past six months	14,987	62.4%
Ever run out of medication in past six months	8,861	36.9%
Careless at times about taking medication in past six months	5,522	23.0%
Reported at least one of the three unintentional non-adherence behaviors	16,832	70.1%
Prevalence of intentional Non-adherence (N = 24,017)		
Skipped doses to make medication last longer	4,265	17.8%
Took smaller doses to make medication last longer	3,616	15.1%
Altered dose of medication to suit own needs	3,448	14.4%
Stopped taking medication because felt worse	2,071	8.6%
Took less medication because felt better	1,922	8.0%
Skipped medication because felt worse	1,862	7.8%
Skipped medication because felt better	1,766	7.4%
Stopped medication because didn't think it was helping	1,785	7.4%
Took less medication because felt worse	1,665	6.9%
Stopped taking medication because felt better	1,529	6.4%
Skipped doses because didn't think medication was helping	1,466	6.1%
Reported at least one of the eleven intentional non-adherence behaviors	8,235	34.3%

Table 1. Discontinuation Rates in Some Clinical Trials*

Trial	Sample Size	Discontinuation Rate in Placebo Group, % (Duration)	Discontinuation Rate in Placebo Group Because of Benign Adverse Effects
LIPS fluvastatin study ^{7,8}	833	24 (3 y)	12.5% of subjects discontinued drug use because of adverse effects (eg, nausea, stomach problems, dizziness)
PPP pravastatin study (pooling of LIPID, CARE, and WOSCOP studies) ¹⁰	9783	27.8 (5 y)	25.8% of subjects discontinued drug use because of noncardiovascular adverse effects
PROSPER pravastatin trial ⁹	2913	25 (3 y)	4% of subjects discontinued drug use because of nonfatal adverse events
MIRACL atorvastatin early secondary prevention ¹³	1548	12 (16 wk)	9% of subjects discontinued drug use without laboratory or severe clinical reasons
German-Czech-fluvastatin study ¹⁶	365	20 (1 y)	20% of subjects discontinued drug use for noncardiovascular reasons; 11% of subjects rated medication tolerability as "not good"
KAPS study ²⁵	223	10 (3 y)	5% of subjects discontinued drug use because of adverse events such as gastrointestinal symptoms
Oxford fluvastatin trial ³¹	207	24 (3 y)	10% of subjects described possible adverse drug reactions
EXCEL lovastatin study ²⁸	1663	17 (4 y)	6% of subjects discontinued drug use because of adverse events

Wife R. Arch Intern Med. 2006;166(2):155-160.

27.02.14

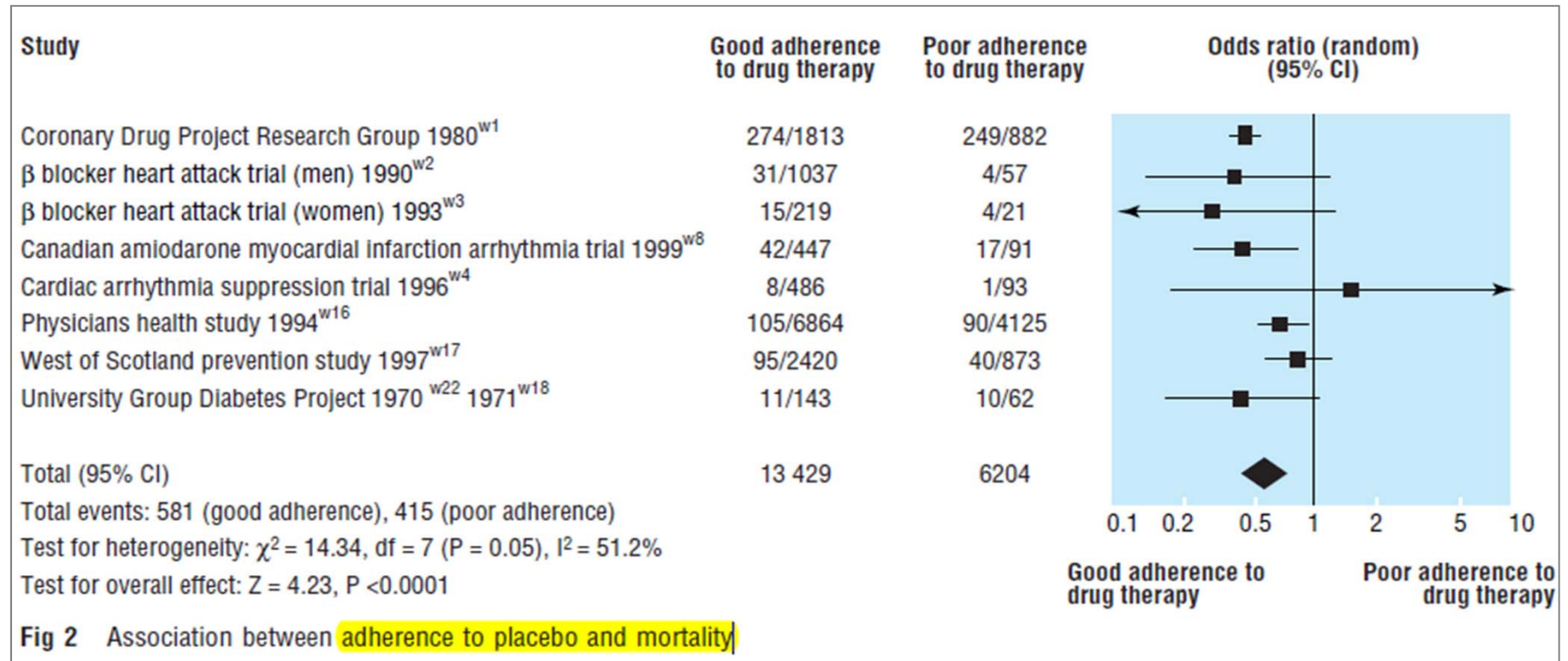
Bluthochdruck: Wer Medikamente nimmt, stürzt öfter



© jd-photodesign - Fotolia

München (netdoktor.de) – Die meisten Menschen über 70 Jahre leiden an Bluthochdruck. Dieser kann im Extremfall einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen. Aber die Einnahme von Blutdrucksenkern birgt auch Gefahren, fanden amerikanische Wissenschaftler: Die Pillen können das Risiko für gefährliche Stürze erhöhen.

Gute Compliance zu Placebo reduziert Mortalitätsrisiko ^{1,2}



„Healthy adherer effect“ ¹

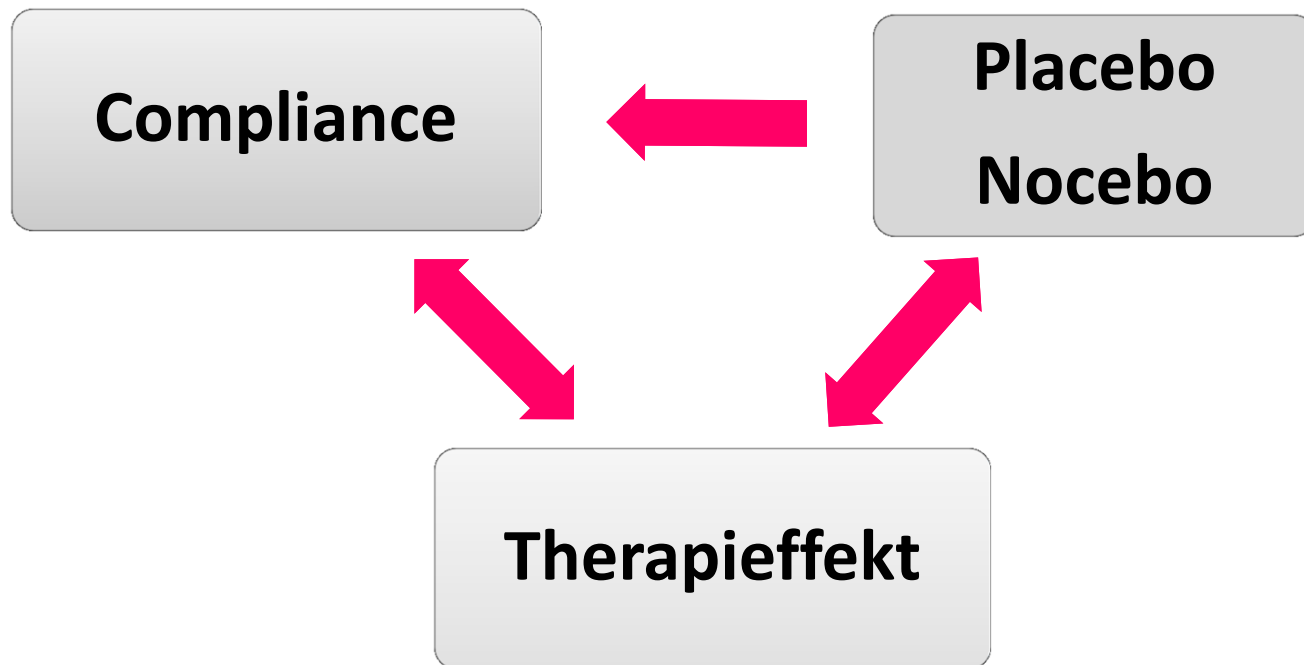
Personen mit verbesserter Compliance zu Placebo zeigen reduzierte Mortalität, ev. weil sie auch einen gesünderen Lebensstil pflegen.

1) Simpson SH. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15

2) Avins A. Placebo Adherence and Its Association with Morbidity and Mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Journal of general internal medicine* 2010;25:1275-81.

Fazit 3

- ▶ Placebo- und Nocebo-Effekte beeinflussen die Therapietreue des Patienten und auch indirekt die therapeutischen Ergebnisse



Pseudo-Placebos

Frühjahrs Müdigkeit

- ▶ Vitamine (C, D,)
- ▶ Mineralien
- ▶ Ginseng
- ▶ Coenzym
- ▶ Heißkissen
- ▶ Etc.



www.beobachter.ch/fileadmin/dateien/Gesundheit/gesundheits-teaser-fruehjahrsmuedigkeit.jpg
http://static3.kleinezeitung.at/system/galleries_520x335/upload/6/6/4/2735540/muedigkeit-reuters726.jpg