

**Zirkulär statt
hierarchisch - Methodische
Voraussetzungen für die Evaluation
komplexer therapeutischer
Massnahmen**

Harald Walach

University of Northampton, UK

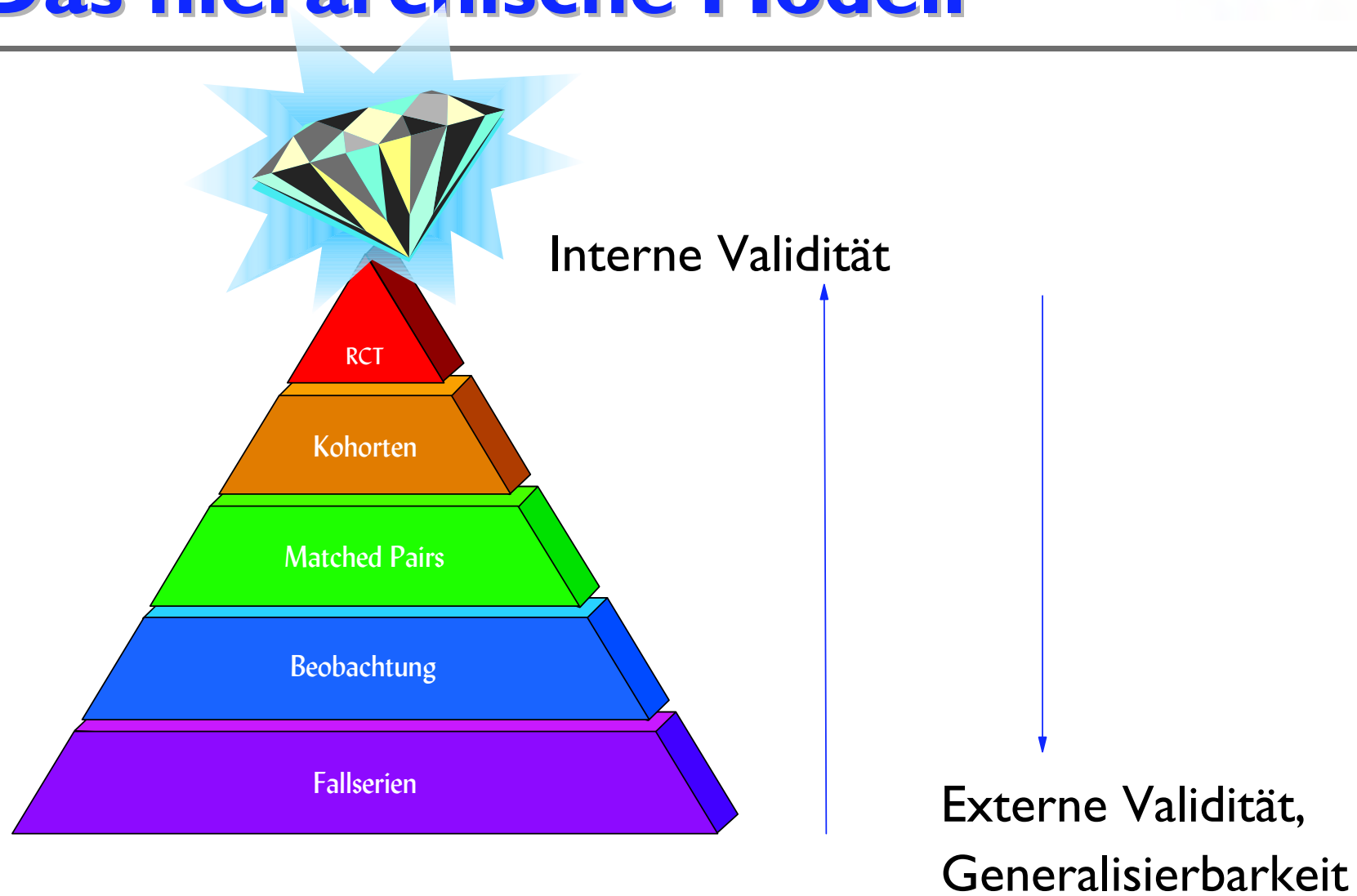
Division of Psychology

& Samueli Institute,

European Office



Das hierarchische Modell

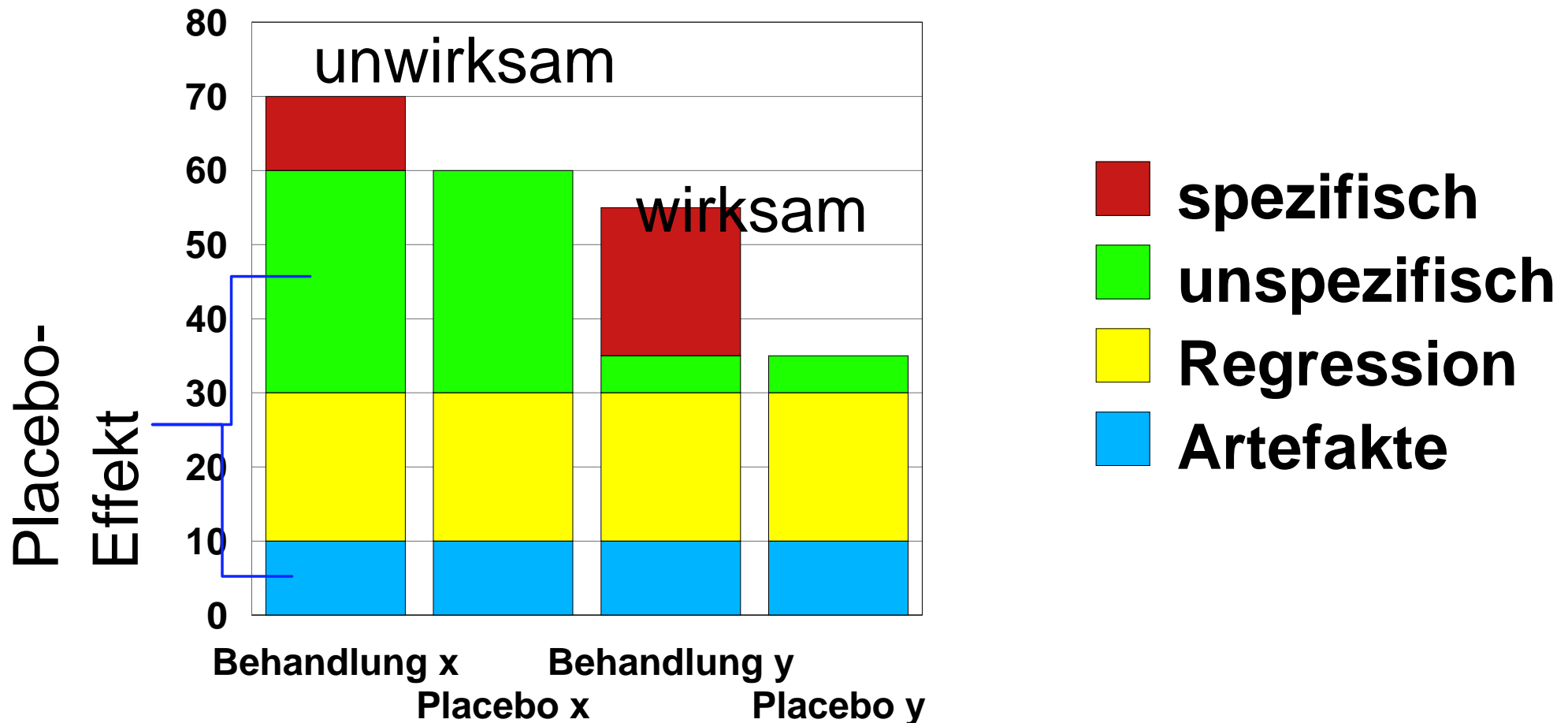


Wirksamkeitsparadox

Walach (2001) Forsch Komp 8: 193

Allgemeiner Effekt

%



Allgemeine Voraussetzungen von RCTs


- Gleiche Ausgangswahrscheinlichkeit für Besserung in allen Studienarmen (equipoise)
 - Mangel an Wissen
- Kleine Effekte erwartet, die nicht offensichtlich sind
- Keine Präferenz bei Patienten und Anbietern
- Normalerweise bei neuen, meist pharmakologischen Interventionen vorhanden

Voraussetzungen von RCTs

- Oftmals bei bekannten Interventionen nicht gegeben
 - keine Gleichverteilung der Erwartung
 - meist Präferenz
 - meistens unsystematische Erfahrung vorhanden

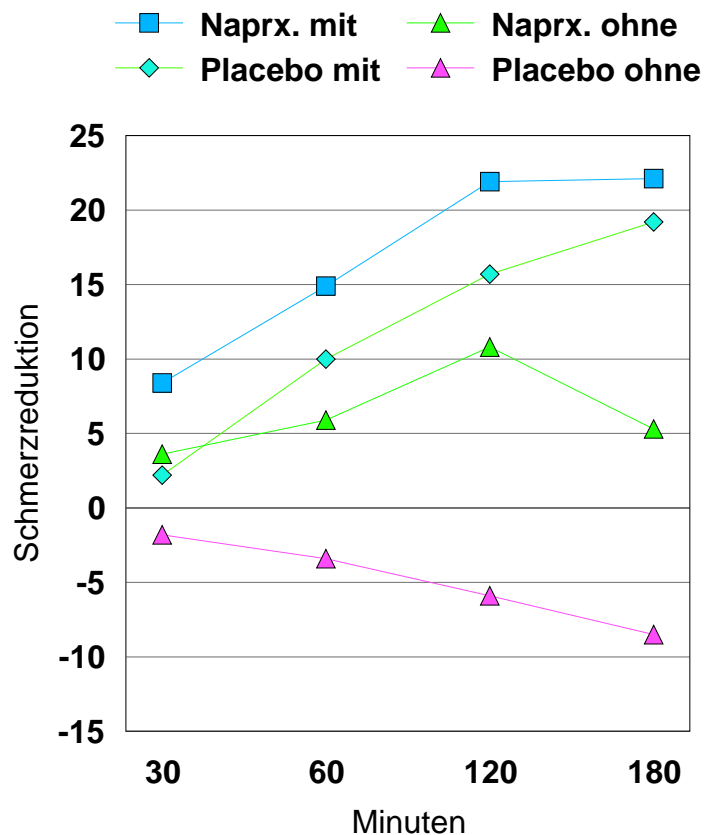
Vorannahmen für placebo-kontrollierte RCTs

- Therapie-Effekte sind additiv und deshalb isoliert untersuchbar
- Spezifische Effekte sind die wichtigsten
- Unspezifische Effekte vernachlässigbar
- Kontexteffekte sind unwichtig

 Meistens nicht gegeben, nicht empirisch gesichert
und wenn untersucht, dann falsch

Kontextabhängigkeit

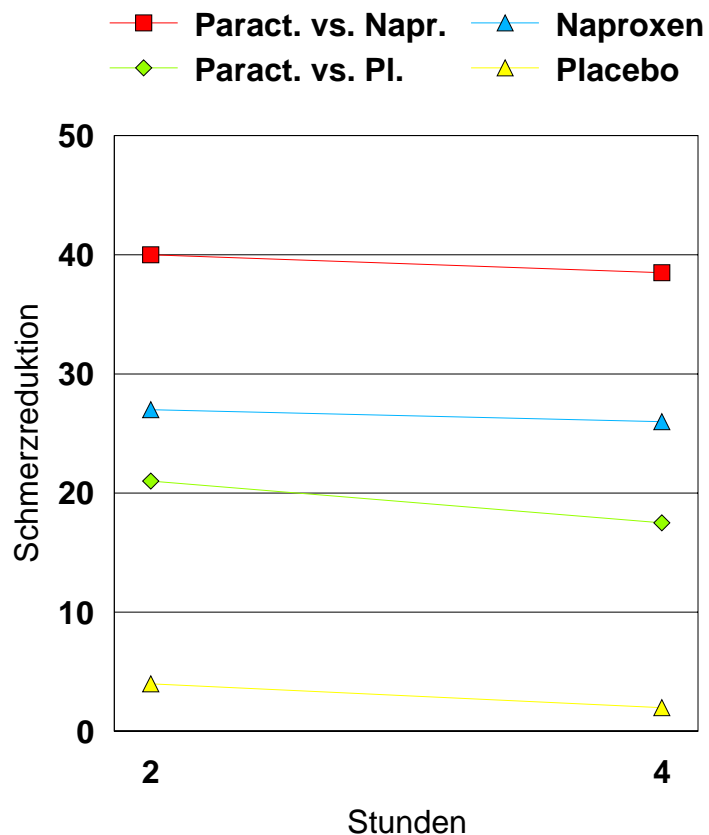
Bergmann et al. (1994) Clin Trial Meta-Anal 29:41



- 43 Patienten mit Krebschmerz
- zufällig "consent" oder nicht
- Naproxen oder Placebo
- VAS Schmerz
- Placebo besser unter Studienbedingung als Naproxen unter Normalbedingungen

Erwartung von Behandlung I

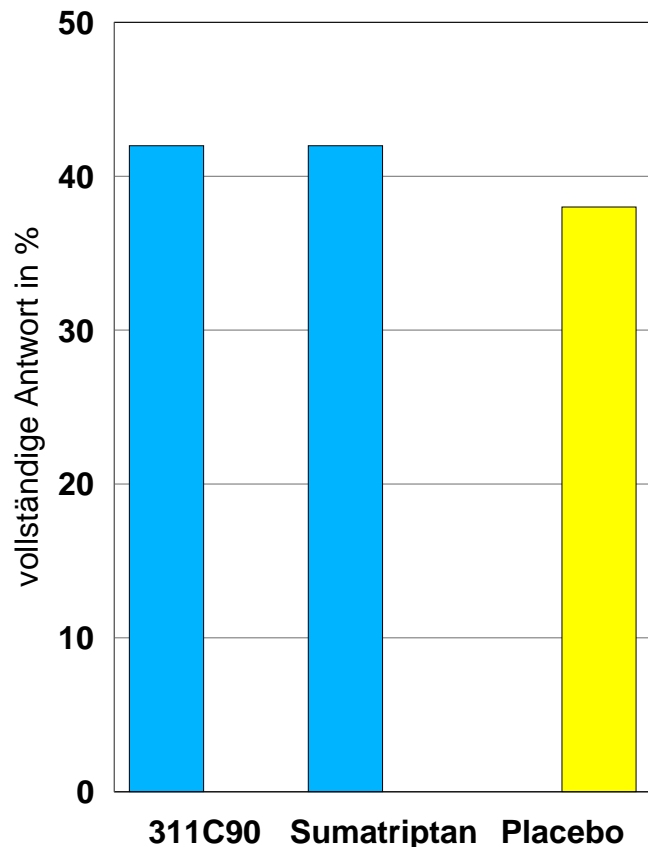
Skovlund et al. (1991) Eur J Clin Pharmacol 40: 343; 539



- 2 Studien bei Frauen mit post-partum Schmerzen
- einmal Paracetamol vs. Placebo
- einmal Paracetamol vs. Naproxen
- Schmerzreduktion deutlich schwächer, wenn Placebo erwartet wird

Erwartung von Behandlung 2

Diener et al (1999) Cephalalgia 19:699



- Migränetherapie im Anfall
- Zolmitriptan vs. Sumatriptan vs. Placebo
- Randomisation im Verhältnis 8:8:1
- n = 491:492:56
- "vollständige Antwort": Schmerzfreiheit/Reduktion nach 2 Stunden
- kein Unterschied

Studien mit **ungleichem** Verhältnis von Placebo zu Verum zeigen grössere Placebo-Effekte: **Effekt der Erwartung**

Suggestion und unspezifische Effekte

Vase et al. (2003) Pain 105:17

- 13 Patienten mit "irritable bowel syndrome"
- experimentell Schmerzreize (Rektumdistension und Hitze)
- balanciert eine von 4 Interventionen
 - natürlicher Verlauf
 - Lidocain rektal und oral
 - Gleitmittel mit schmerzstillender und schmerzverstärkender Suggestion
- Erwartung und Wunsch
- Schmerz als Outcome

Suggestion und unspezifische Effekte - Ergebnisse

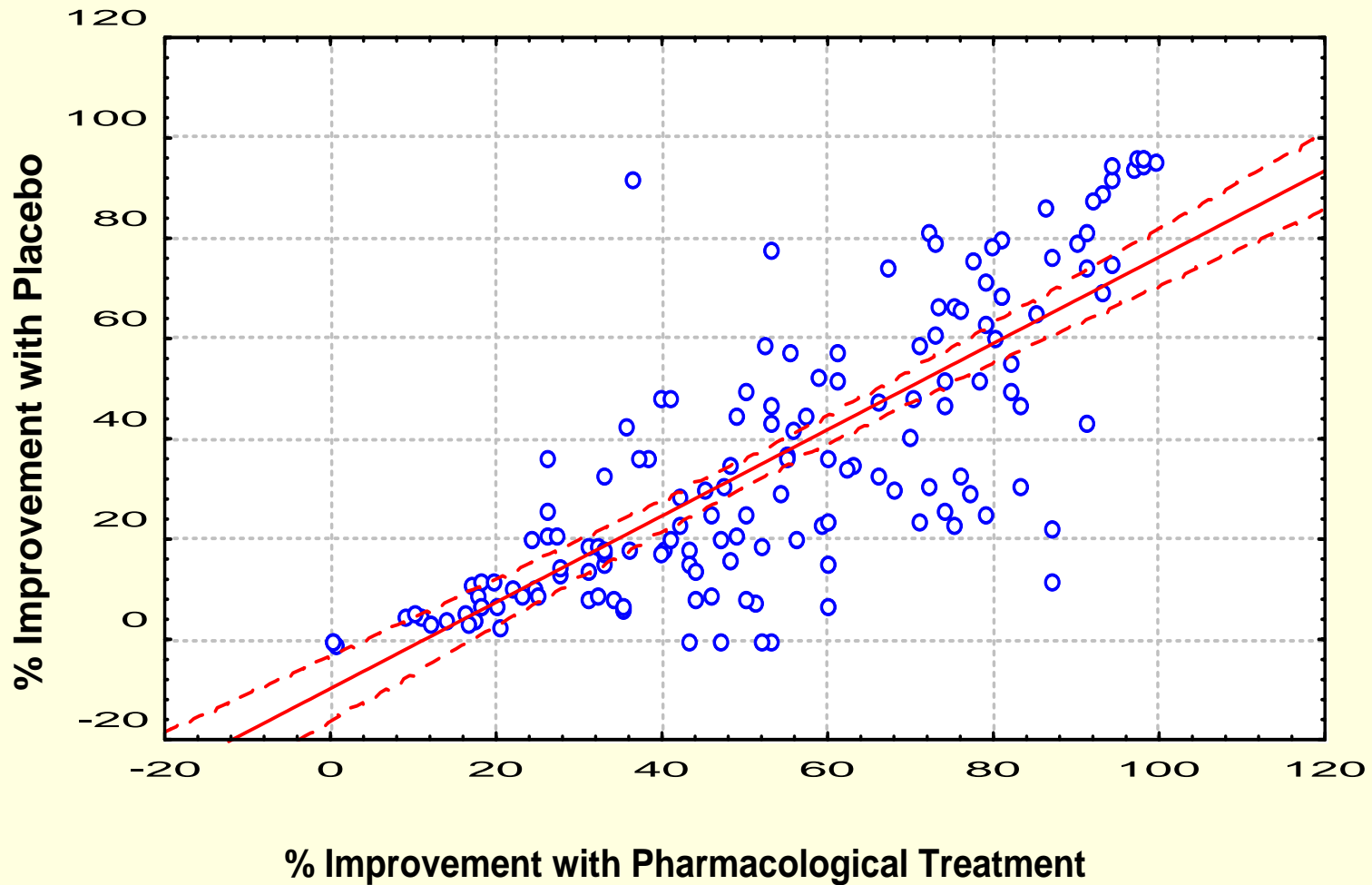
Vase et al. (2003) Pain 105:17

- Kein Unterschied zwischen
 - Lidocain rektal, oral, Placebo, Nocebo
- Grosser Unterschied zwischen allen und natürlichem Verlauf
 - Placebo vs. Spontanverlauf: $d = 2.0$
 - Placebo vs. Nocebo: $d = 2.23$
 - Placebo vs. Lidocain: kein Unterschied
- Grosser Unterschied zwischen dieser experimentellen und einer klinischen Studie:
 - Placebo und Spontanverlauf klin. Studie: $d = 0.89$
 - Placebo vs. Lidocain: $d = .89$
- Erwartung klärt 77-81% Varianz auf

Correlation between Improvement with Treatment and Placebo

n = 144 Placebo Controlled, Double-Blind Studies

Correlation: $r = ,78$



Walach et al. (2005) BMC Medical Research Methodology
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/26>

Vorannahmen meist nicht erfüllt

- Therapie-Effekte sind **nicht** additiv und deshalb **nicht** isoliert untersuchbar
- Spezifische Effekte sind **nur bedingt** die wichtigsten
- Unspezifische Effekte **bedeutsam**
- Kontexteffekte sind **wichtig**

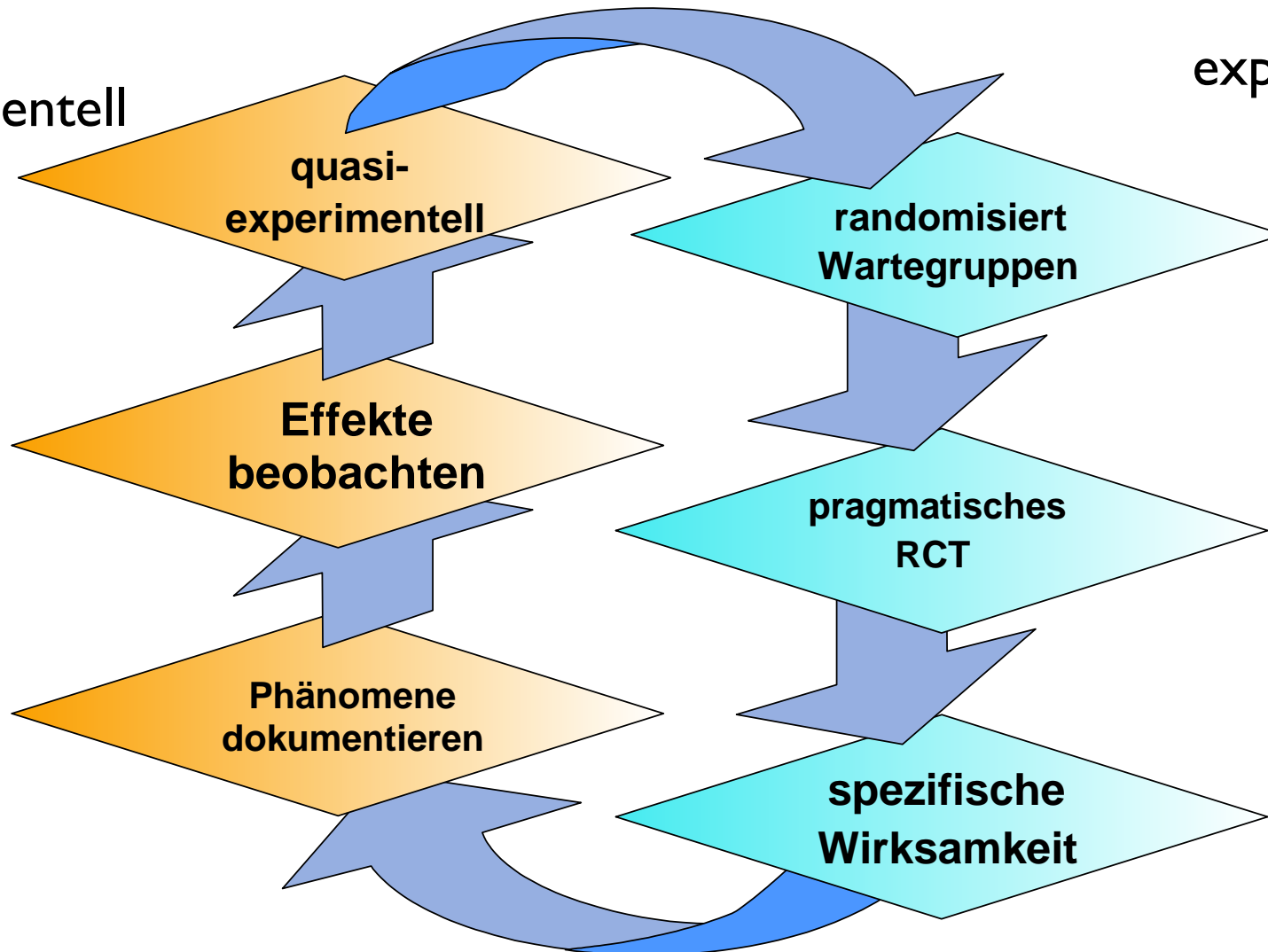
Konsequenz

- Unspezifische Effekte von grösster Bedeutung
 - Erwartung, Vertrauen
 - Konditionierungen
 - möglicherweise andere Faktoren
- keine alleinige Untersuchung von "spezifischen Effekten" sinnvoll
- keine Überbetonung von RCTs
- **zirkuläres Forschungsmodell**

Zirkulär

nicht
experimentell

experimentell



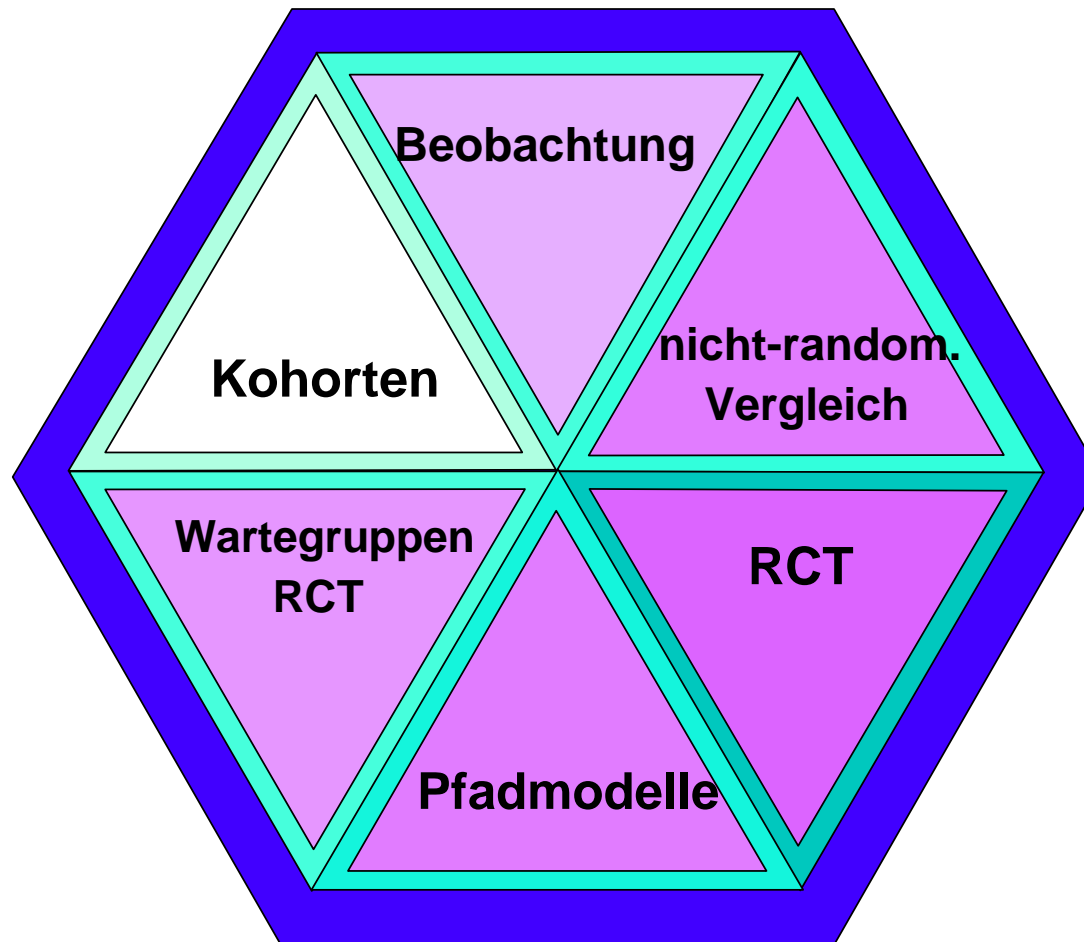
Fragestellung und Methode

- spez. Wirksamkeit
- vergleichende Wirksamkeit
- allem. Effektivität
- Therapeutischer Effekt im vergleich zum natürl. Verlauf
- verblindetes RCT
- pragmatisches, vergleichend. RCT
- Kohortenstudie
- Beobachtungsstudie
- Wartegruppen kontrollierte RCT

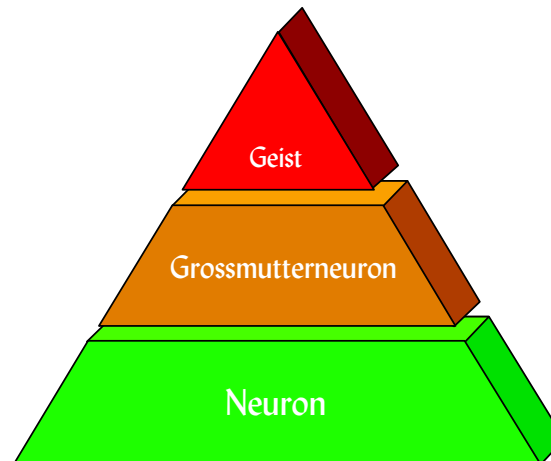
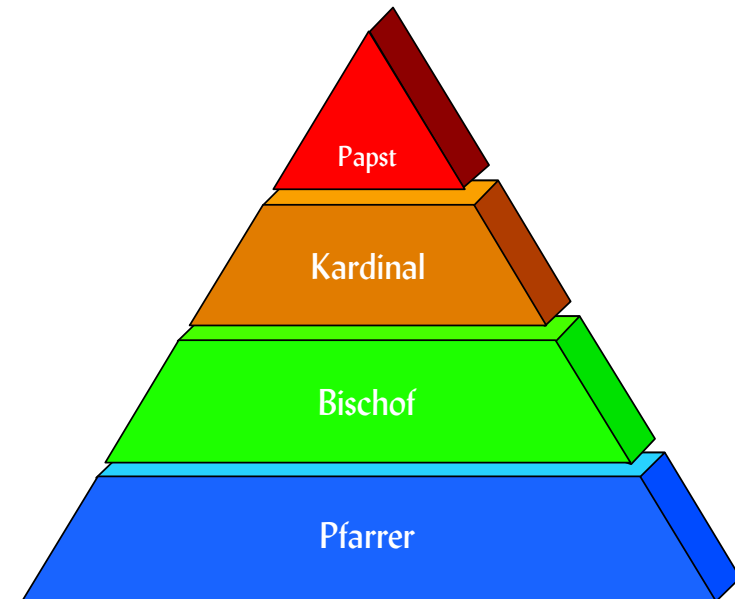
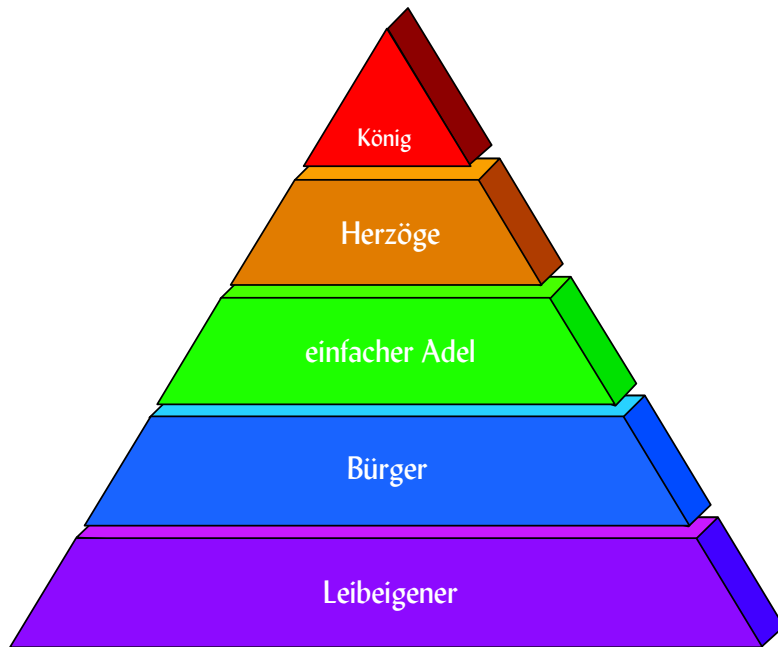
Jede Methode hat Schwächen

- RCT
 - meist schlecht generalisierbar, wenig praxisnah
- quasi-experimentell
 - mangelnde Vergleichbarkeit von Gruppen
- Kohorten
 - Vergleichsstandard

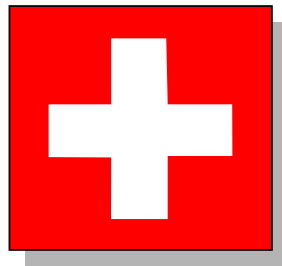
Mosaik statt Hierarchie



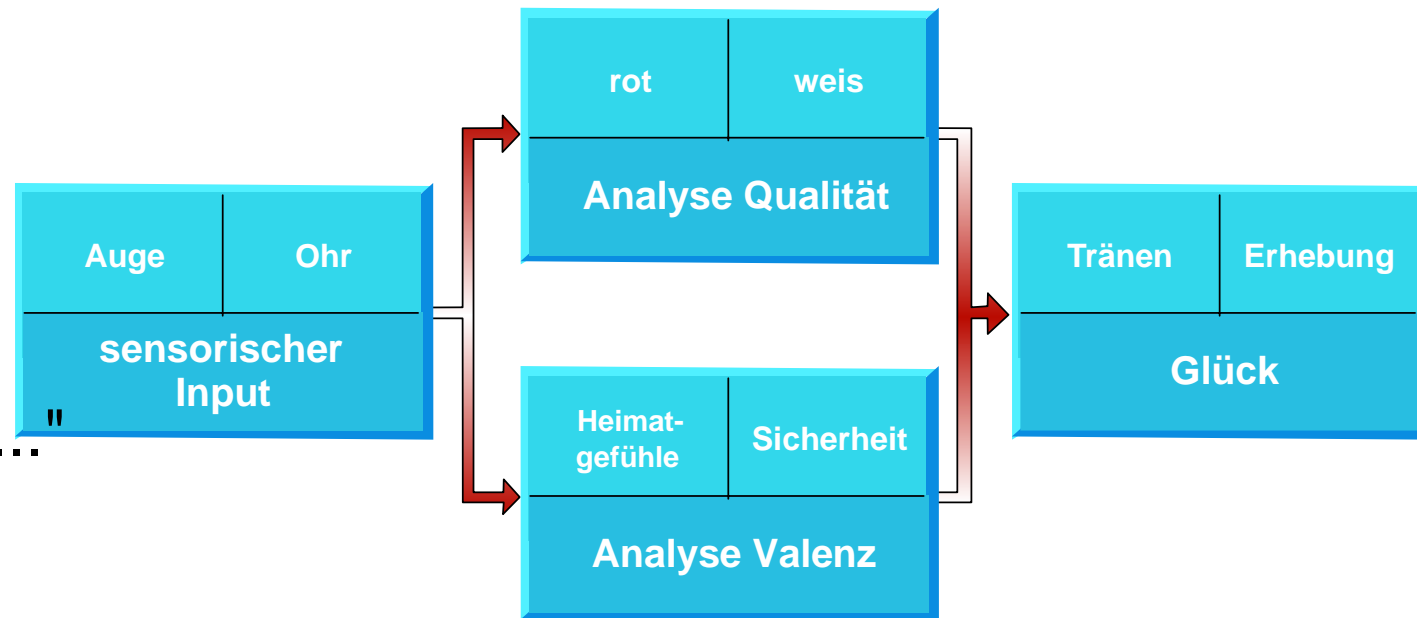
Unsere Vorliebe für Hierarchien...



... ist von vorgestern



"Trittst im
Morgenrot daher..."



Neuro- und kognitive Architektur ist zirkulär !

"re-entry loops"

"cortico-thalamic-cortical circuits"

....

Kontakt und Literatur

Walach H: Zirkulär statt hierarchisch: Methodische Prinzipien bei der Evaluation der therapeutischen Effekte von Komplementärmedizin und anderer komplexer Massnahmen. **Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie** 2004, 35:229-242.

Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman DJ: The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials - A secondary analysis. **BMC Medical Research Methodology** 2005, 5:26.

Walach H: Das Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin. **Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde** 2001, 8:193-195.

harald.walach@northampton.ac.uk