

Johannes G. Schmidt

Einsiedeln, Schweiz

Vorwort des Herausgebers/ Editorial Preface

Nichts ist so schwarz, als dass es nicht auch Weisses enthielte, und nichts ist so weiss, als dass es nicht auch Schwarzes in sich hätte.

Paracelsus

There is nothing so black as not to contain some white, and there is nothing so white as not to contain some black.

Paracelsus

Placebo: Wertvoll, wenn es dem Patienten nützt?

Es geht in diesem Supplementheft der FORSCHENDEN KOMPLEMENTÄRMEDIZIN nicht um einen Definitionsversuch von *Placebo*. Das Thema lautet vielmehr: Lässt sich die medizinische Praxis überhaupt in spezifische und unspezifische Wirkungen aufteilen, und wie weit können die Ergebnisse klinischer Studien mit Placebokontrolle Fragen aus der Praxis beantworten? Gilt es, die oft unüberlegt verwendete Doppelblindstudie als besondere Form der randomisiert kontrollierten Studie durch pragmatischere Formen randomisierter klinischer Studien abzulösen, die für die Praxis mehr Aussagekraft haben?

Auch die Beiträge dieses Heftes zeigen, dass die *randomisiert kontrollierte Studie* trotz vieler Grenzen ein entscheidendes und unverzichtbares Element des klinischen Wirksamkeits- und Nutzensnachweises darstellt und in einem gewissen Sinn als Standard des Wirksamkeitsnachweises gelten kann. *Randomisiert kontrollierte Studie* ist aber nicht identisch mit *Doppelblindstudie* oder *Placebokontrolle*, welche lediglich eine spezielle Form dieses Studientyps ausmachen, und die weitverbreitete Meinung, wonach die *Doppelblindstudie* Standard des Wirksamkeitsnachweises sei, ist falsch. Diese Meinung beruht auf dem weitverbreiteten methodischen Halbwissen, welches einerseits viele Universitätsvertreter oder Schulmediziner dazu führt, die Komplementärmedizin in Bausch und Bogen als unnütz abzustempeln oder als blosses Placebo abzutun, und welches andererseits Komplementärmediziner die konventionelle klinische Forschungsmethodik als angeblich rein «kausal-analytische» oder «lineare» Methode ablehnen lässt.

In der gegenwärtigen Forschungspraxis ist es in der Tat üblich, möglichst isolierte, standardisierte Therapiefaktoren in vergleichenden Studien gegen Placebo zu testen, obwohl bei genauer Betrachtung dabei etwas untersucht wird, was in der therapeutischen Praxis nicht existiert. Praktisch-klinisch ist nicht die Placebokon-

Placebo: Valuable if It Helps the Patient?

This supplement issue of FORSCHENDE KOMPLEMENTÄRMEDIZIN does not intend to define *placebo*. Rather, the main topic is whether in medical practice it is ever possible to separate specific effects from placebo or non-specific effects and whether it is time to replace the placebo-controlled double-blind trial with other, more pragmatic kinds of (randomised) clinical trials, more relevant to practice.

The contributions to this issue again demonstrate that the *randomised controlled trial* is a crucial element, without substitute, in documenting evidence of efficacy and benefit of treatments in spite of its many limitations and shortcomings. In a certain sense it can be regarded as the gold standard for proving efficacy. The *randomised controlled trial*, however, is not identical with the *double-blind trial* or the *placebo-controlled trial*, as is often wrongly assumed, since these are merely specific variations of the randomised trial with limited applicability. This false assumption is based on the superficial knowledge of research methodology, equally widespread among practitioners and university researchers of conventional schools as well as among members of unconventional schools. The former use such imperfect knowledge to brand complementary medicine as mere quackery or nothing more than 'placebo', the latter use it to pretend that conventional research methodology is 'linear' or 'causal-analytical' and impractical for research on complementary medicine.

In fact, many clinical trials performed now isolate and standardize the components of therapy and use inactive substances (placebo) as controls. This raises serious questions about their validity. In practice, it is decisive how the regime studied compares to the best available therapy or – if no effective therapy is known – how it compares to non-intervention of any kind, including placebo. Furthermore, studies are often of limited practical importance because

trolle als Vergleich entscheidend, sondern die beste bisher bekannte Therapie oder – wenn keine Therapie existiert – eine Nichtbehandlung. Oft schliessen Untersuchungen zudem nur «ideale», gut definierbare monomorbide Patientengruppen ein, die sich in der Praxis kaum finden lassen, was die Bedeutung vieler Studien weiter einschränkt. Und in der Tat werden oft «weiche», subjektive klinische Daten und die vom Patienten selbst wahrgenommene Linderung als subjektives Mass des Therapieerfolgs nicht erfasst, obwohl diese vielfach wichtiger sind als vermeintlich «harte» apparative Messdaten.

Methodisches Halbwissen und die daraus folgenden vielen inadäquaten klinischen Studien auch im Bereich der «Schulmedizin» stellen aber die randomisiert kontrollierte Studie nicht grundsätzlich in Frage, die praktisch wichtige Frage ist vielmehr, wer, was und wann genau randomisiert werden soll. So entsteht in der Praxis die Behandlungswirkung durch die gesamte therapeutische Operation, wo Dosis- oder Mittelmodifikationen, aber auch Interaktionen zwischen Therapeut, Mittel und Patient eine entscheidende Rolle spielen. Die allzu verbreitete, unüberlegte Doppelblind-Gläubigkeit indessen übersieht, dass nicht zwei grundsätzlich verschiedene Absichten klinischer Studien miteinander vermischt werden dürfen. Klinische Studien müssen ausreichende Evidenz für einen *Patientennutzen* liefern, was oft ohne (pragmatische) randomisiert kontrollierte Studien nicht geht. Der pharmakologisch orientierte *Wirksamkeitsnachweis* mit dem Mittel der Doppelblindstudie ist aber am Beweis einer spezifischen pharmakologisch-pathophysiologischen Wirkungstheorie orientiert, was nicht mit dem praktischen Therapienutzen verwechselt werden darf. Die Doppelblindstudie ist sehr spezifisch in der Isolierung der pharmakologischen Agenswirkung, aber nicht sensibel für die Verhältnisse in der Praxis. Die aus der Doppelblind-Gläubigkeit folgende fehlerhafte Übertragung der Spezifitätsziele von Studien zur Überprüfung einer spezifischen pharmakologischen Wirkung auf klinische Studien mit dem Ziel des Nutzensnachweises hat dazu geführt, dass die meisten klinischen Studien auch heute noch Therapieoperationen überprüfen, die in der Praxis gar nicht existieren bzw. nur bedingt relevant sind. Es gilt, einen intelligenten Kompromiss zwischen den Anliegen der Wirkungsspezifität und den Anliegen der Praxissensitivität zu finden, damit eine klinische Studie zu möglichst wertvollen Antworten führt. Die Prüfung spezifischer Wirkungen mit dem Instrument der Placebokontrolle liefert meist eine Evidenz, die für die Praxis zu unsensibel ist, d. h. irrelevant und ohne externe Validität. «Pragmatische Studien» hingegen können randomisiert sein, wobei die verglichenen Therapien dennoch praxisingerecht individualisiert werden.

Bei der notwendigen Entwicklung einer «pragmatischen» klinischen Forschung stehen die «schulmedizinische» Allgemeinmedizin, die Komplementärmedizin und die Psychotherapie im Prinzip vor den gleichen methodisch-wissenschaftlichen Herausforderungen. Evidence-Based Medicine könnte zu einer Literature-Based Medicine degenerieren, wenn nicht berücksichtigt wird, dass neben der Frage der methodischen Aussagekraft klinischer Forschung («interne Validität») auch die Frage des Praxisbezugs gegenwärtiger Forschung («externe Validität») dringend gestellt wer-

the poly-morbid patients typical of clinical practice are infrequently represented in clinical trials, which tend to select defined patient groups with a mono-morbid pathology. Moreover, trials often focus on 'hard', measurable clinical data, although they frequently are less important for the patient than the 'soft', subjective effects.

The widespread methodological dilettantism and the resulting inadequacy of many (randomised) clinical trials, however, does not necessarily question the randomised controlled trial as such; the problem rather lies in the need to consider what and when to randomise. In most clinical settings, whether orthodox family practice or unconventional medicine, the therapist/patient interaction is at least as important as the biological effect of the therapeutic agent, and good therapy usually is individualized. The prevalent double-blind creed, in the meantime, is missing that two basic intentions exist in clinical studies. Clinical studies have to render evidence for *effectiveness and patient benefit*, which often is not possible without randomised controlled studies. The evaluation of pharmacological efficacy by means of the double-blind trial, however, aims to prove that a drug is efficacious, this must not be confused with a treatment benefit in practice. The double-blind study is very specific in the isolation of the pharmacological agent effect, however, it is tenuously related to medical practice. As a result of the devout double-blind creed, the specificity concept of isolating pharmacological effects has falsely been transferred to clinical studies designed to evaluate treatment effectiveness and overall patient benefit. The consequence is that most clinical studies evaluate therapy operations with little external validity and which do not exist in practice. In order to make clinical research profitable for medical practice, it is important to recognize the need for intelligent compromises between the quest for specificity and the quest for sensitivity. The mere study of specific effects with the instrument of the placebo control, as favoured by the 'true believers', is generating 'evidence' which does not address the questions that matter in practice, and thus often is irrelevant, lacking external validity. 'Pragmatic studies', on the other hand, do not need to abandon randomisation, although the therapies in question can be individualized according to medical practice.

The necessary development of 'pragmatic' clinical research confronts orthodox general medicine, complementary medicine as well as psychotherapy with the same methodological and scientific challenges. Evidence-based medicine may well degenerate into literature-based medicine if one ignores that, in addition to the question of adequate control of biases ('internal validity'), clinical research also needs to improve in terms of practical relevance ('external validity'). For this reason, solutions need to be proposed how clinical research can be as close as possible to real-world practice and how it can take into account the many complex therapeutic problems which we need in medical practice, whether 'conventional' or 'alternative'. It is important to understand that the methodical discipline of clinical epidemiology as the scientific basis of (evidence-based) medicine is oriented towards practical usefulness and critically appraised 'experience' and not primarily towards explanatory theories of so-called natural science.

Clinical epidemiology can be called an integrating discipline of

den muss. Es sind deshalb Vorschläge nötig, wie klinische Forschung praxisgerechter durchgeführt werden kann und den komplexen therapeutischen Problemen Rechnung trägt, die uns in der Praxis – sei diese «schulmedizinisch» oder «alternativ» – beschäftigen. Wichtig ist das Verständnis, dass die methodische Disziplin der klinischen Epidemiologie als Grundlage der «neuen Schulmedizin» (Evidence-Based Medicine) heute sozusagen der Erfahrung und dem praktischen Nutzen verpflichtet ist und nicht mehr primär der (sogenannt naturwissenschaftlichen) Wirkungstheorie.

Die klinische Epidemiologie kann als integrierende Disziplin der durchdachten Entscheidungsfindung bezeichnet werden, welche den Wert einer Heilpraxis oder medizinischen Massnahme im genauen Praxiskontext zu bestimmen versucht; die Wissenschaft hat damit bereits Abschied genommen von der Auseinandersetzung über die Vorherrschaft von Modell oder Gegenmodell, über die Vorherrschaft von schulmedizinischem oder alternativmedizinischem Denken. Alle Medizin nützt, wenn sie richtig eingesetzt wird und der beschränkte Geltungsbereich verstanden wird. Alle Medizin schadet, wenn sie falsch und ausserhalb ihres Geltungsbereiches eingesetzt wird. Die grosse wissenschaftliche Aufgabe der Medizin heute ist die Klärung und Bestimmung dieser Geltungsbereiche – sei es für die verschiedenen Richtungen innerhalb der Schulmedizin oder für die verschiedenen Richtungen innerhalb der Komplementärmedizin und der Psychotherapien. Dafür nötig sind Instrumente für eine «pragmatische» klinische Forschung, die sich an der wesentlichen Fragen orientiert: Nützt es dem Patienten? Dies ist das eigentliche Thema dieses Heftes.

well thought-out decision-making processes that try to delineate the value of a treatment or a medical intervention in the context of practical application. Science already has said goodbye to discussions about the predominance of a model or countermodel and the predominance of orthodox or alternative medical thinking. All medicine is beneficial if it is correctly utilized and if its limitations are well understood. All medicine can be harmful if utilized outside of its area of effectiveness. The great scientific task of today's medicine is to clarify and determine these areas of usefulness, whether in different disciplines within orthodox or within complementary medicine. In order to accomplish this, we need the instruments for 'pragmatic' clinical research which is focused on the ultimate question: 'Does it benefit the patient?' This is the real topic of this issue.