

Three-armed trials including placebo and no-treatment groups may be subject to publication bias: systematic review

Koog YH, We SR, Min BI.

PLoS One. 2011;6(5):e20679

Honam Research Center, Medifarm Hospital, Suncheon, Republic of Korea

Background: It has been argued that placebos may not have important clinical impacts in general. However, there is increasing evidence of a publication bias among trials published in journals. Therefore, we explored the potential for publication bias in randomized trials with active treatment, placebo, and no-treatment groups.

Methods: Three-armed randomized trials of acupuncture, acupuncture stimulation, and transcutaneous electrical stimulation were obtained from electronic databases. Effect sizes between treatment and placebo groups were calculated for treatment effect, and effect sizes between placebo and no-treatment groups were calculated for placebo effect. All data were then analyzed for publication bias.

Results: For the treatment effect, small trials with fewer than 100 patients per arm showed more benefits than large trials

with at least 100 patients per arm in acupuncture and acupoint stimulation. For the placebo effect, no differences were found between large and small trials. Further analyses showed that the treatment effect in acupuncture and acupoint stimulation may be subject to publication bias because study design and any known factors of heterogeneity were not associated with the small study effects. In the simulation, the magnitude of the placebo effect was smaller than that calculated after considering publication bias.

Conclusions: Randomized three-armed trials, which are necessary for estimating the placebo effect, may be subject to publication bias. If the magnitude of the placebo effect is assessed in an intervention, the potential for publication bias should be investigated using data related to the treatment effect.

✉ K. Linde

Kommentar

Da haben die Koordinatoren aber eine komplizierte Arbeit herausgesucht! Es soll hier versucht werden, diese methodisch interessante jedoch ziemlich schwierige Arbeit verstehbar zu machen und zu diskutieren.

Der Hintergrund: Während es lange als Tatsache galt, dass Placeboeffekte klinisch bedeutsam sind, wurde diese Annahme vor etwa zehn Jahren durch eine große Meta-Analyse von Hrobjartsson und Götzsche infrage gestellt [1]. Diese Autoren hatten alle verfügbaren randomisierten Studien zusammengestellt, die neben einer Placebogruppe auch eine unbehandelte Kontrollgruppe mitgeführt hatten. Der Unterschied zwischen dem Ergebnis in der Placebogruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe wurde als Placeboeffekt interpretiert. Zur allgemeinen Überraschung zeigten sich im Schnitt jedoch nur bei subjektiven Zielkriterien statistisch signifikante, aber klinisch wenig relevante Placeboeffekte. Bei objektiven Zielkriterien waren die Unterschiede nicht einmal statistisch signifikant. Die Arbeit wurde heftig diskutiert; bei allen unbezweifelbar vorhandenen Problemen zeigt sie aber eindeutig, dass – zumindest wenn man randomisierte Studien hierfür geeignet hält – Placeboeffekte im Schnitt eher bescheiden sind. Inzwischen wurde die Analyse zweimal aktualisiert. In der neusten Version sind auch einige kleine Unterschiede durch die steigende Anzahl von Studien statistisch signifikant geworden, das Hauptergebnis bleibt jedoch weitgehend unverändert [2].

Was hat dies nun mit der Akupunktur zu tun? Studien, die sowohl eine Placebokontroll- als auch eine unbehandelte Kontrollgruppe mitführen, sind ziemlich selten. Zur Akupunktur (und auch zu Akupressur und transkutaner Nervenstimulation) sind aber vergleichsweise viele derartigen Studien durchgeführt worden, wohl deswegen, weil bei der Sham-Akupunktur

intensiv die Frage diskutiert wird, ob sie überhaupt als inertes Placebo anzusehen ist, bzw. ob sie (auch) mit besonders potenten Placeboeffekten einher geht.

Die südkoreanischen Autoren des oben zusammengefassten Artikels analysierten nun die Ergebnisse von Studien zu Akupunktur, Akupressur und transkutaner Nervenstimulation, die neben einer Placebo-(bzw. Sham-)Kontrolle auch über eine unbehandelte Kontrollgruppe verfügten. Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Effekte dieser Placebo-(bzw. Sham-)Verfahren möglicherweise aufgrund eines *publication bias* unterschätzt werden. Als *publication bias* bezeichnet man die selektive Nichtpublikation unerwünschter (meist negativer oder unklarer) Ergebnisse. Es spricht viel dafür, dass der *publication bias* ein häufiges Phänomen ist. Besonders gut belegt ist es bei Antidepressiva, aber auch in der Akupunktur gibt es Hinweise für einen *publication bias*.

Die wichtigste Methode, um zu untersuchen, ob in einer Gruppe von Studien ein *publication bias* vorliegen könnte, ist der sogenannte *funnel plot* (Trichtergrafik). Stellen Sie sich vor, 20 unterschiedlich große Studien untersuchen den Effekt von Ibuprofen im Vergleich zu Placebo bei Zahnschmerzen. Selbst wenn alle Studien das Gleiche untersuchen, werden sich zufällige Schwankungen bei den Studienergebnissen ergeben. Eine Studie mit 1.000 Patienten wird vom Zufall aber weniger beeinflusst als eine Studie mit 50 Patienten. In einem *funnel plot* wird die Größe der in den einzelnen Studien beobachteten Effekte gegen die Größe (genauer die Präzision) der Studie aufgetragen. Wenn kein *publication bias* oder andere Verzerrungen vorliegen, sollte sich ein symmetrisches Bild ergeben, das mehr oder weniger einem auf den Kopf gestellten Trichter ähnelt: Die großen Studien sollten oben in der Mitte liegen

und die kleinen Studien streuen unten gleichmäßig um den Effekt in den großen Studien. Wenn ein *publication bias* vorliegt, fehlen typischerweise die kleinen, negativen Studien und das Bild wird asymmetrisch. Es gibt mehrere Methoden, um die Asymmetrie zu quantifizieren (z. B. Regressionsanalysen).

Die Analyse der südkoreanischen Autoren zeigt (ähnlich wie verschiedene andere Meta-Analysen) einen deutlich asymmetrischen *funnel plot*, wenn spezifische Effekte (Verum- vs. Sham-Akupunktur) der Akupunktur untersucht werden. Noch ausgeprägter ist die Asymmetrie bei der Akupressur, während der *funnel plot* für die spezifischen Effekte von transkutaner Nervenstimulation weitgehend symmetrisch ist. Werden die Placeboeffekte untersucht, gibt es dagegen keine statistisch signifikante Asymmetrie, bei der Akupunktur gibt es allerdings einen leichten Trend, dass größere Studien auch größere Placeboeffekte haben.

Letztlich bedeutet das, dass die Autoren keinen eindeutigen Hinweis darauf gefunden haben, dass Placeboeffekte aufgrund eines *publication bias* unterschätzt werden. Ziemlich deutliche Hinweise ergaben sich dagegen für einen *publication bias* bezüglich der spezifischen Effekte der Akupunktur, d. h. kleine Akupunkturstudien werden wohl tatsächlich eher dann publiziert, wenn sie Effekte über die der Sham-Akupunktur hinaus zeigen. Allerdings sind hier ebenso wie in andere Meta-Analysen sehr unterschiedliche Akupunkturstudien einbezogen worden, sodass man solche Ergebnissen immer mit einer gesunden Portion Zurückhaltung gegenüberstehen sollte.

Literatur

1. Hrobjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1594–602
2. Hrobjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2010(1):CD003974

DOI: 10.1016/J.DZA.2012.06.007 | 25 | DT. ZTSCHR. F. AKUPUNKTUR 55, 2/2012

Pain Attenuation through Mindfulness is Associated with Decreased Cognitive Control and Increased Sensory Processing in the Brain

Tim Gard^{1,2}, Britta K. Hölzel^{1,2}, Alexander T. Sack³, Hannes Hempel², Sara W. Lazar¹, Dieter Vaitl^{2,4}, Ulrich Ott^{2,4}
Cereb Cortex. 2011 Dec 15. [Epub ahead of print]

¹Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, USA

²Bender Institute of Neuroimaging, Justus Liebig University, 35394 Gießen, Germany

³Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, 6200 MD Maastricht, the Netherlands

⁴Institute for Frontier Areas of Psychology and Mental Health, 79098 Freiburg, Germany

Pain can be modulated by several cognitive techniques, typically involving increased cognitive control and decreased sensory processing. Recently, it has been demonstrated that pain can also be attenuated by mindfulness. Here, we investigate the underlying brain mechanisms by which the state of mindfulness reduces pain. Mindfulness practitioners and controls received unpleasant electric stimuli in the functional magnetic resonance imaging scanner during a mindfulness and a control condition. Mindfulness practitioners, but not controls, were able to reduce pain

unpleasantness by 22 % and anticipatory anxiety by 29 % during a mindful state. In the brain, this reduction was associated with decreased activation in the lateral prefrontal cortex and increased activation in the right posterior insula during stimulation and increased rostral anterior cingulate cortex activation during the anticipation of pain. These findings reveal a unique mechanism of pain modulation, comprising increased sensory processing and decreased cognitive control, and are in sharp contrast to established pain modulation mechanisms.

✉ J. Wiedemann

Kommentar

Achtsamkeit und Achtsamkeitsmeditation findet seit einiger Zeit sowohl in den Medien als auch in der medizinischen Fachöffentlichkeit große Aufmerksamkeit. Seriöse Meditationsforschung gibt es zwar schon seit etwa 30 Jahren vor allem in den USA, hat dort aber ein Nischendasein geführt. Vor allem aufgrund der buddhistischen religiösen Wurzeln stieß die Meditation in der wissenschaftlichen Rezeption eher auf Skepsis bzw. Ablehnung. Das hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Meditationsforschung hat exponentiell zugenommen. Das hat sicherlich verschiedene Gründe. Zum einen die zunehmende Bedeutung komplementär-alternativer Heilverfahren

(Meditation wird der Mind-Body-Medizin zugerechnet), zum anderen die Bedeutung von Selbstverantwortung aufseiten der Patienten vor allem bei chronischen Erkrankungen. Sicher steigern aber auch die neuen Möglichkeiten, Wirkmechanismen mithilfe moderner bildgebender Verfahren (Neuroimaging, MRT) aufzuklären, das Forschungsinteresse auf diesem Gebiet. Die Autoren, eine amerikanisch-deutsche Arbeitsgruppe, beschäftigt sich mit der Frage, welche Wirkung Achtsamkeit auf die Schmerzempfindung und die Schmerzerwartungsangst hat, und welche neuroanatomischen Befunde dazu in Relation stehen. Achtsamkeit (mindfulness) wird hier als ein Wahrneh-