

EbM Kongress, März 2018

Nicht-medikamentöse Therapien und verschwendete Forschungsarbeit

Paul Glasziou

Centre for Research in Evidence-Based Practice

Bond University www.crebp.net.au



Zusammenfassung

- **Wirkungsvolle nicht-medikamentöse Therapien:**
viele wurden entwickelt und getestet,
die meisten davon werden schlecht beschrieben und kaum
angewendet
- **Verschwendete Forschungsarbeit:**
mehr als 85% wegen des schlechten Studiendesigns,
Nichtveröffentlichung und schlechter Berichterstattung

HANDI

Making non-drug
interventions easier
to find and use



“Kennen Sie irgendwelche Atemübungen?”

Hausarztpatient:

Langzeitraucher mit chronischer,
obstruktiver Erkrankung der Atemwege
hat neulich mit dem Rauchen aufgehört.

Hat Medikamente probiert, mag sie aber
nicht.

Fragt: gibt es irgendwelche „*Atemübungen*“,
die ich empfehlen kann?



19 Beaumont St, Oxford

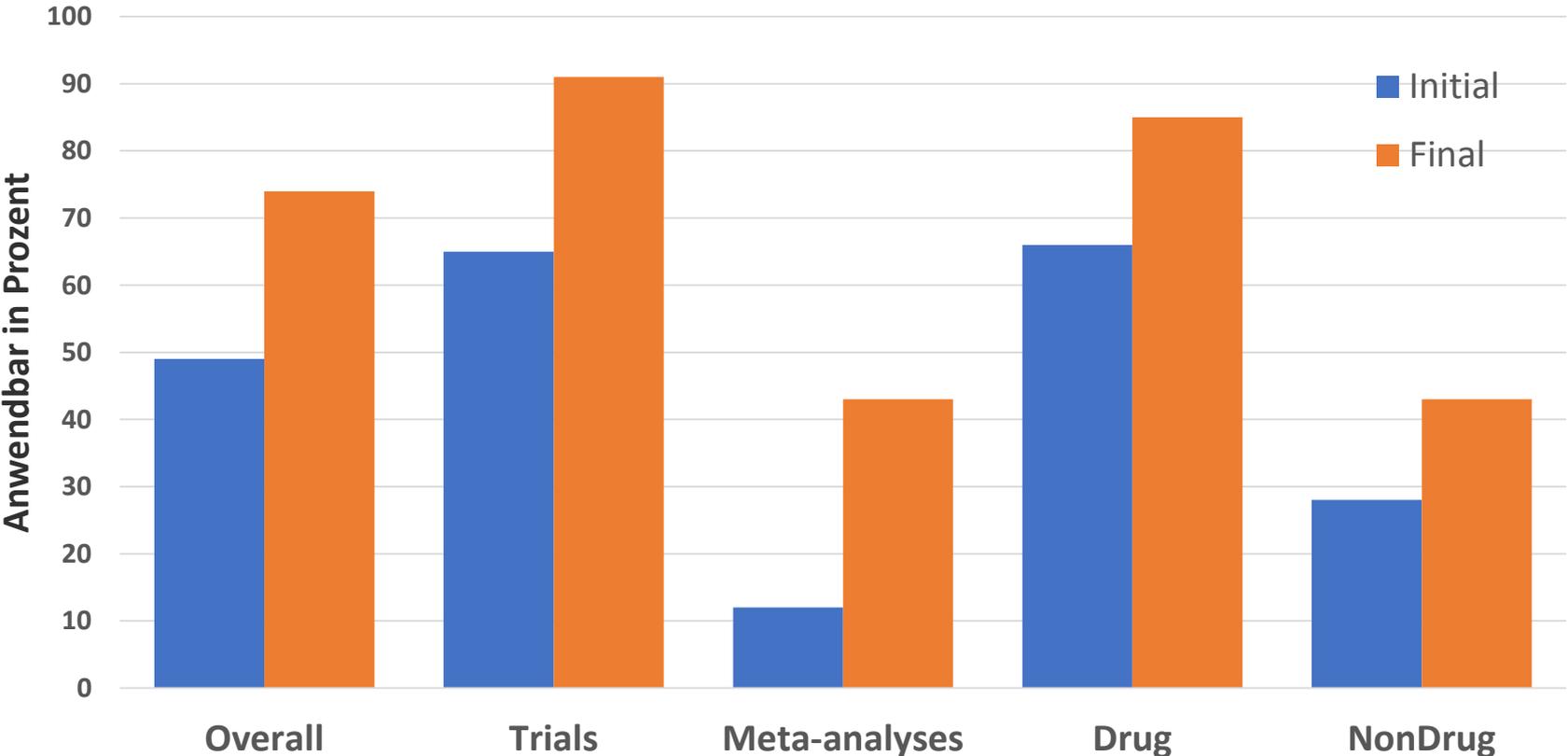
Wie wäre es, mit dem Didgeridoo-Spiel anzufangen?



Patient's Name:		Age:	Sex (including feminising and address)	
		DOB:		
By not to issue over age 16				
Dispenser's endorsement:	Number of days' supply: N.B. Amount does not exceed:	NP	Prescriber's Office	
Rx				
Didgeridoo 3xtgl. (1)				
Dr Paul Glasziou				
Signature of Doctor:			Date:	
For dispenser's use only: No. of Prescriber's Form:	OR			
NHS PATIENTS - please read the notes overleaf				

Mangelhafte Therapiebeschreibungen: Analyse von 80 Studien aus EBM Fachzeitschrift

„Könnten Sie diese Therapie morgen bei einem Patienten anwenden?“



Glasziou P, et al. BMJ 2008;336:1472-74



Handbuch über Nicht-Medikamentöse Interventionen

60 Einträge;
15 neue / Jahr
frei zugänglich bei
www.racgp.org.au/handi/
Im PubMedHealth
Verzeichnis



Paul Glasziou



Marie Pirota



John Bennett



Tammy Hoffman



Jane Gunn



Peter Greenberg



Sally Green



Kim Bennell



Dan Ewald



Ben Ewald

HANDI Kommission
Hausärzte, Ergotherapeuten,
Physiotherapeuten, Ärzte

Typische Therapien in HANDI



GERÄTE

Nasenballon
CMD Schiene
Pedometer



BEWEGUNG

Herzinsuffizienz
COPD
Krebs-bedingte
Müdigkeit
Depression



PROZEDUREN

Plantarflexion
Epley-Manöver für
Lagerungsschwindel
Nasskammerarbeit
Beckenbodentraining



APPS

Mit dem Rauchen
aufhören
CBT gegen
Angststörungen
Schlaflosigkeit

Viele methodologische Probleme müssen überwunden werden

1. Geräte: Autoinflation bei Otitis Media

Cochrane review, 2006

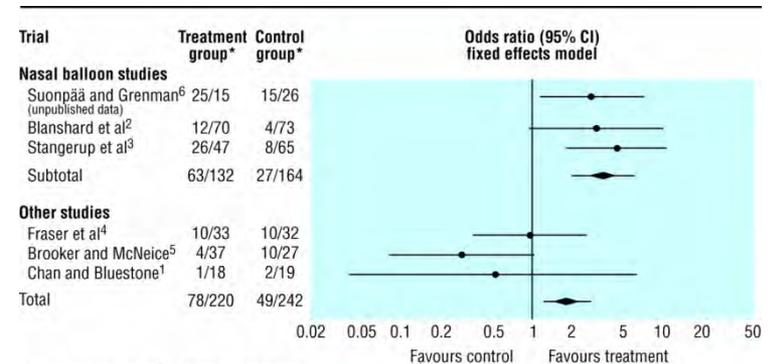
- Einige kleine RCTs
- „Vielversprechend; nicht eindeutig“

UK HTA-gesponserte Studie an 320 Kindern, 2015

- Effektiv (NNT=10)

Table 3: Tympanometric resolution at 1 month and 3 months, by study group

Variable	No. (%) of children*	
	Standard care n = 160	Autoinflation n = 160
1-month analysis	n = 132	n = 131
Tympanometric resolution of ≥ 1 type-B ear per child at 1 mo†	47 (35.6)	62 (47.3)



* No of cases cured/No of cases not cured

SEPTEMBER 22, 2015, VOL 191, NO 10
WWW.CMAJ.CA

CMAJ·JAMC

MEDICAL KNOWLEDGE THAT MATTERS

Autoinflation

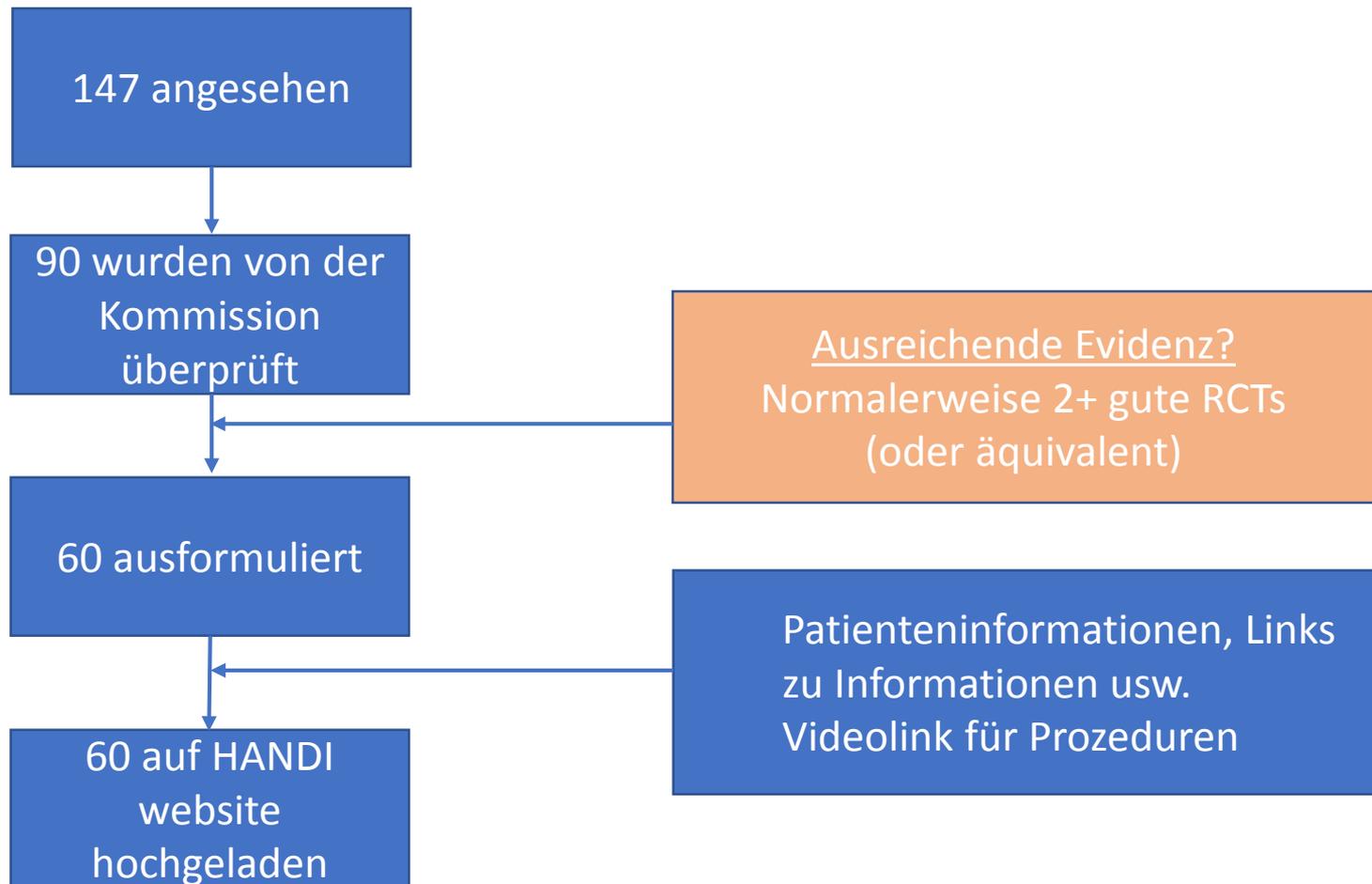
A simple solution for otitis media with effusion in children

RESEARCH
Cancer: Are doctors diagnosed sooner?

GUIDELINES
Reducing vaccine hesitancy by reducing pain

PRACTICE
Spontaneous rib fractures in a 66-year-old woman

Frage 1: Was ist ausreichende Evidenz?
Antwort: Normalerweise 2+ randomisierte Studien



2. Bewegung – für chronische Krankheiten

AKTUELLE EINTRÄGE

- ✓ COPD
- ✓ Krebsbedingte Müdigkeit
- ✓ Chronische Müdigkeit
- ✓ Claudicatio
- ✓ Herzinsuffizienz
- ✓ Depression

POTENZIELLE

- Angststörung



Kommission-Präsentationen von potentiellen Einträgen

PAUL GLASZIOU, HANDI, NOVEMBER 2015

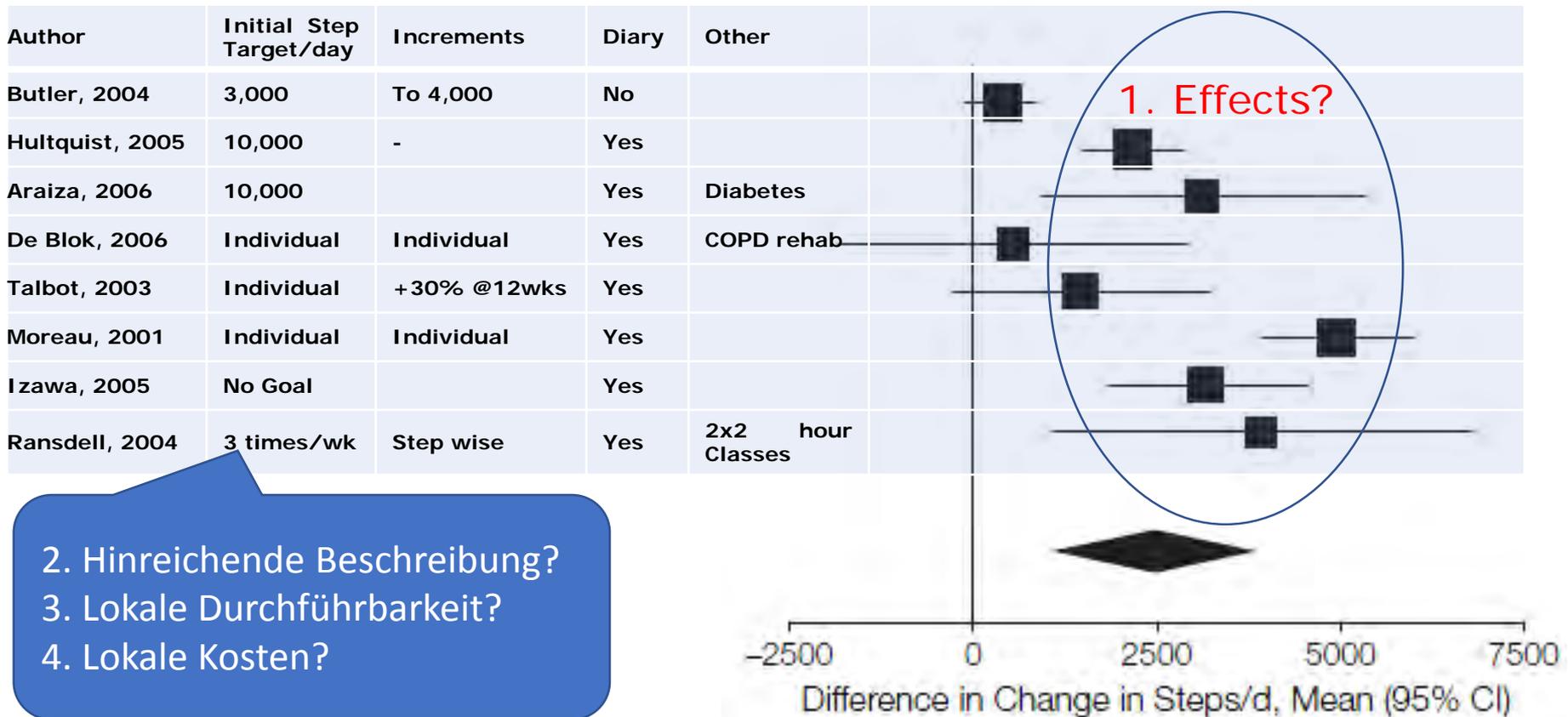
Exercise for Cancer Fatigue

References

1. Cramp F1, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD006145.
2. Kampshoff CS et al. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Med.* 2015;13:275.

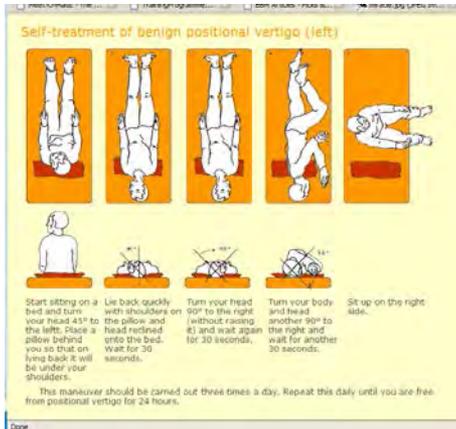
Frage 2: Welche Therapie sollte man anwenden?

Antwort: Erwäge Therapien aus Einzelstudien



Glasziou et al. Intervention synthesis: a missing link between a systematic review and practical treatment(s). PLoS Med. 2014

3. Prozeduren



Epley-Manöver für Lagerungsschwindel

Manipulation am Ellbogengelenk

Flexionen für Plantarfasziitis

(Einige randomisierte Studien zeigen die Wirksamkeit dieser Prozeduren)

Frage 3: Sind randomisierte Studien immer notwendig?

Antwort: Nicht für einige „drastische“ Effekte

Die „Mutterkuss“ Technik

Kind mit nasalem Fremdkörper

- Entfernt mit Elternkuss-Methode
- Erfolgreiche Fallserie 15/19
(Botma J Laryngol Otol 2000)
- Systematischer Review der Serie

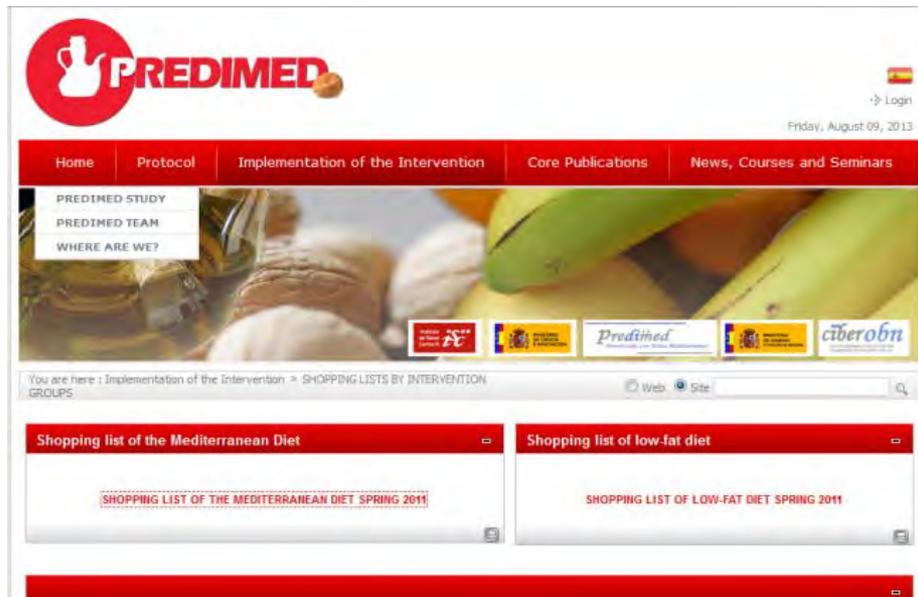
Cook SC, Burton DM & Glasziou P. Efficacy and safety of the “mother’s kiss” technique: a systematic review of the case reports and case series. CMAJ 2012



When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise.
Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. BMJ. 2007; 334: 349-51.

4. Diät & Ernährung

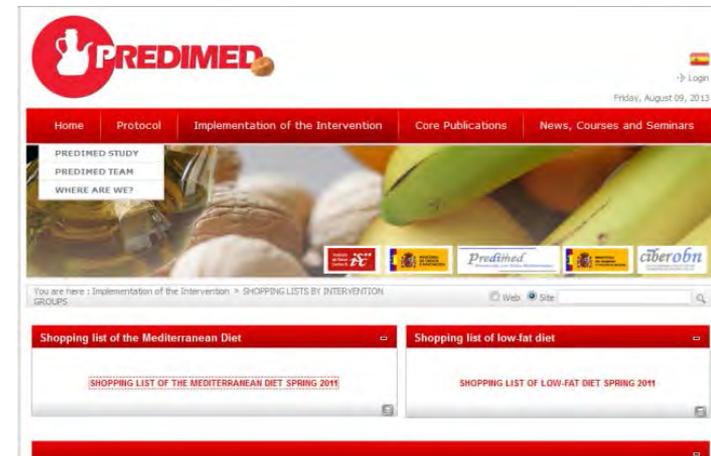
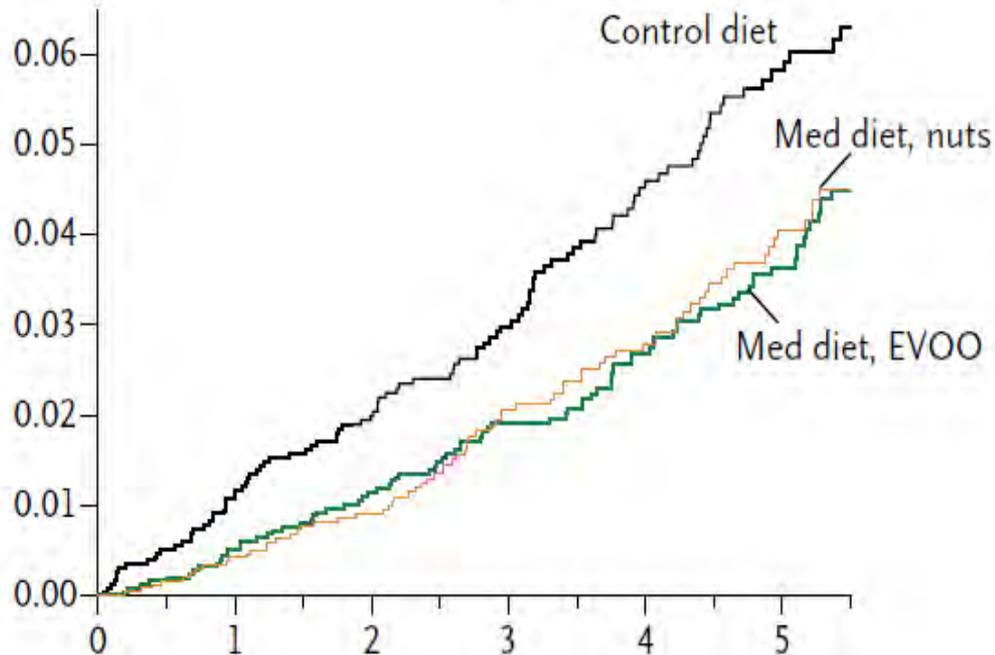
- ✓ Mediterrane Diät, um Herzinsuffizienz zu verhindern
- ✓ Früh anfangen, Erdnüsse zu essen, um die Entwicklung von Allergien zu verhindern
- ✓ FODMAP Diät gegen Reizdarmsyndrom



Evidenz: 2+ randomisierte Studien

Mediterrane Diät

1. Lyon Herzstudie (Lancet, 1994) RCT zeigte niedrigere Mortalität
2. PREDIMED randomisierte Studie: 7447 Männer und Frauen, 55-80 Jahre, keine kardiovaskuläre Erkrankung; Typ 2 Diabetes oder ≥ 3 bedeutende Risikofaktoren. (NEJM)





Mediterranean diet: reducing cardiovascular disease risk

In 2010, UNESCO officially recognised the Mediterranean diet pattern to be part of the cultural heritage of Italy, Greece, Spain and Morocco.

Intervention

Give feedback on this
topic

A change in overall dietary pattern to increase intake of fresh fruits, vegetables, grains, nuts and fish and decrease intake of meat and dairy, known as the Mediterranean diet.

Total energy intake is adapted to meet individual needs. There is no specific fat restriction, as long as fat is mostly derived from fatty fish and plant sources (particularly olive oils or nuts). Patients view the Mediterranean diet as tastier and more filling than low-fat diets, which leads to increased long-term compliance.

Indication

Prevention of subsequent cardiovascular events in patients who have had myocardial infarction.

Description

The Mediterranean diet comprises:

- high monounsaturated (eg olive oil) to saturated (eg fatty red meat) ratio – at least 2:1
- high intake of legumes
- high intake of fruits and vegetables
- high intake of grains and cereals
- moderate quantities of fish, white meat and low-fat dairy
- low to moderate consumption of red wine
- low intake of red meat, processed meat and eggs
- low intake of sweets, sweet desserts and sweet drinks.

Refer to the [Consumer resources](#) for food group portion guide.

Simple guidelines for implementing the MedDiet in clinical practice

- Assess adherence to a Mediterranean diet using the [PREDIMED 14-item Questionnaire](#). This tool can also be used for monitoring changes at future clinical consultations
- Introduce simple changes to the patient's diet, such as:
 - using olive oil instead of other oils/ fats for cooking and dressing salads and cooked vegetables

Format ähnelt dem einer
"Fachinformation"

Patienteninfos zum „wie“
als pdf

Was ist eine „mediterrane“ Diät?

Diätvoraussetzungen

1. Berichtsbögen mit Compliance-Scores

Foods and frequency of consumption	Criteria for 1 point*
1 Do you use olive oil as main culinary fat?	Yes
2 How much olive oil do you consume in a given day (including oil used for frying, salads, out of house meals, etc.)?	4 or more tablespoons
3 How many vegetable servings do you consume per day? (1 serving = 200g - consider side dishes as 1/2 serving)	2 or more (at least 1 portion raw or as salad)
4 How many fruit units (including natural fruit juices) do you consume per day?	3 or more
5 How many servings of red meat, hamburger, or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day? (1 serving = 100-150 g)	Less than 1
6 How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving = 12 g)	Less than 1
7 How many sweet/carbonated beverages do you drink per day?	Less than 1
8 How much wine do you drink per week?	7 or more glasses
9 How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving = 150 g)	3 or more
10 How many servings of fish or shellfish do you consume per week? (1 serving: 100-150 g fish, or 4-5 units or 200 g shellfish)	3 or more
11 How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits, or custard?	Less than 3
12 How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving = 30 g)	3 or more
13 Do you preferentially consume chicken, turkey or rabbit meat instead of veal, pork, hamburger or sausage?	Yes
14 How many times per week do you consume vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with sofrito (sauce made with tomato and onion, leek, or garlic, simmered with olive oil)?	2 or more

* 0 points if these criteria are not met.

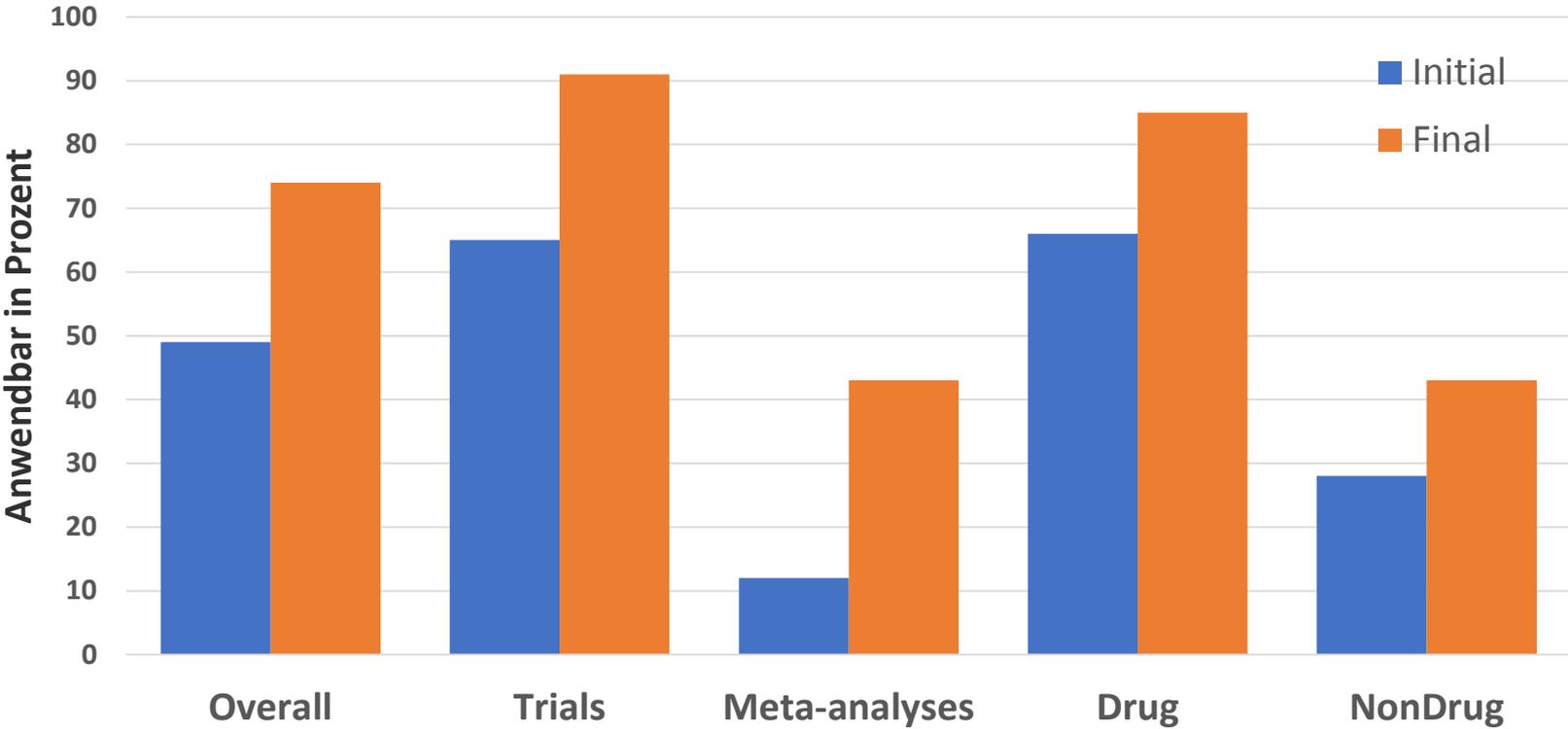
2. PREDIMED Daten Übersetzt aus dem Spanischen

The screenshot shows the PREDIMED website interface. At the top, there is a navigation menu with links for Home, Protocol, Implementation of the Intervention, Core Publications, and News, Courses and Seminars. Below the menu, there is a banner image of various fruits and vegetables. The main content area displays a shopping list for the Mediterranean Diet, with a sub-section for 'SHOPPING LIST OF THE MEDITERRANEAN DIET SPRING 2011'. The website footer includes the text 'You are here : Implementation of the Intervention > SHOPPING LISTS BY INTERVENTION GROUPS' and a search bar.

Mangelhafte Therapiebeschreibungen Analyse von 80 Studien aus EBM Fachzeitschrift



„Könnten Sie diese Therapie morgen bei einem Patienten anwenden?“



Glasziou P, et al. BMJ 2008;336:1472-74

Zusammenfassung (bisher)

Wirkungsvolle nicht-medikamentöse Therapien

- viele wurden entwickelt und in RCTs getestet
- oft wird die Therapie aber unzureichend beschrieben
- wird kaum angewendet
- (Daher die Entwicklung von www.racgp.org.au/handi)



Von Forschung zu Patientennutzen?

Sind die Fragen relevant für Ärzte und Patienten?

Fragen mit niedriger Priorität werden beantwortet

Wichtige Ergebnisse werden nicht bewertet

Ärzte und Patienten entscheiden nicht über Forschungsagenda



Ist der Bericht unverzerrt und brauchbar?

>30% aller Interventionen sind unzureichend beschrieben

>50% der geplanten Studienergebnisse werden nicht berichtet

Großteil neuer Forschung wird nicht im Rahmen systematischer Bewertung von bereits vorhandener Evidenz interpretiert

Von Forschung zu Patientennutzen?

Sind die Fragen relevant für Ärzte und Patienten?

Fragen mit niedriger Priorität werden



Ist der Bericht unverzerrt und brauchbar?

>30% aller Interventionen sind unzureichend beschrieben

Avoidable waste in the production and reporting of research evidence

Iain Chalmers, Paul Glasziou

www.thelancet.com Published online June 15, 2009

Ärzte und Patienten

Questions relevant to clinicians and patients?

Appropriate design and methods?

Accessible full publication?

Unbiased and usable report?

Forschung wird nicht im

**85% der Forschungsarbeit wird verschwendet
= > \$100 Milliarden / Jahr**

"By ensuring that efforts are infused with rigour from start to finish, the research community might protect itself from the sophistry of politicians, disentangle the conflicted motivations of capital and science, and secure real value for money for charitable givers and taxpayers through increased value and reduced waste."

Lancet Mehrwert schaffen, Verschwendung einschränken 2014

www.researchwaste.net

Fünf Stadien verschwendeter Forschungsarbeit



Verschwendete Forschungsarbeit wird auf jährlich 85% geschätzt – vermeidbare Designfehler (50%), Nichtveröffentlichung (50%) und unzureichende Beschreibung (50%) – insgesamt entspricht das weltweit mehr als \$140 Milliarden / Jahr.

<http://blogs.bmj.com/bmj/2016/01/14/paul-glasziou-and-iain-chalmers-is-85-of-health-research-really-wasted/>

"By ensuring that efforts are infused with rigour from start to finish, the research community might protect itself from the sophistry of politicians, disentangle the conflicted motivations of capital and science, and secure real value for money for charitable givers and taxpayers through increased value and reduced waste."

Lancet Mehrwert schaffen, Verschwendung einschränken 2014

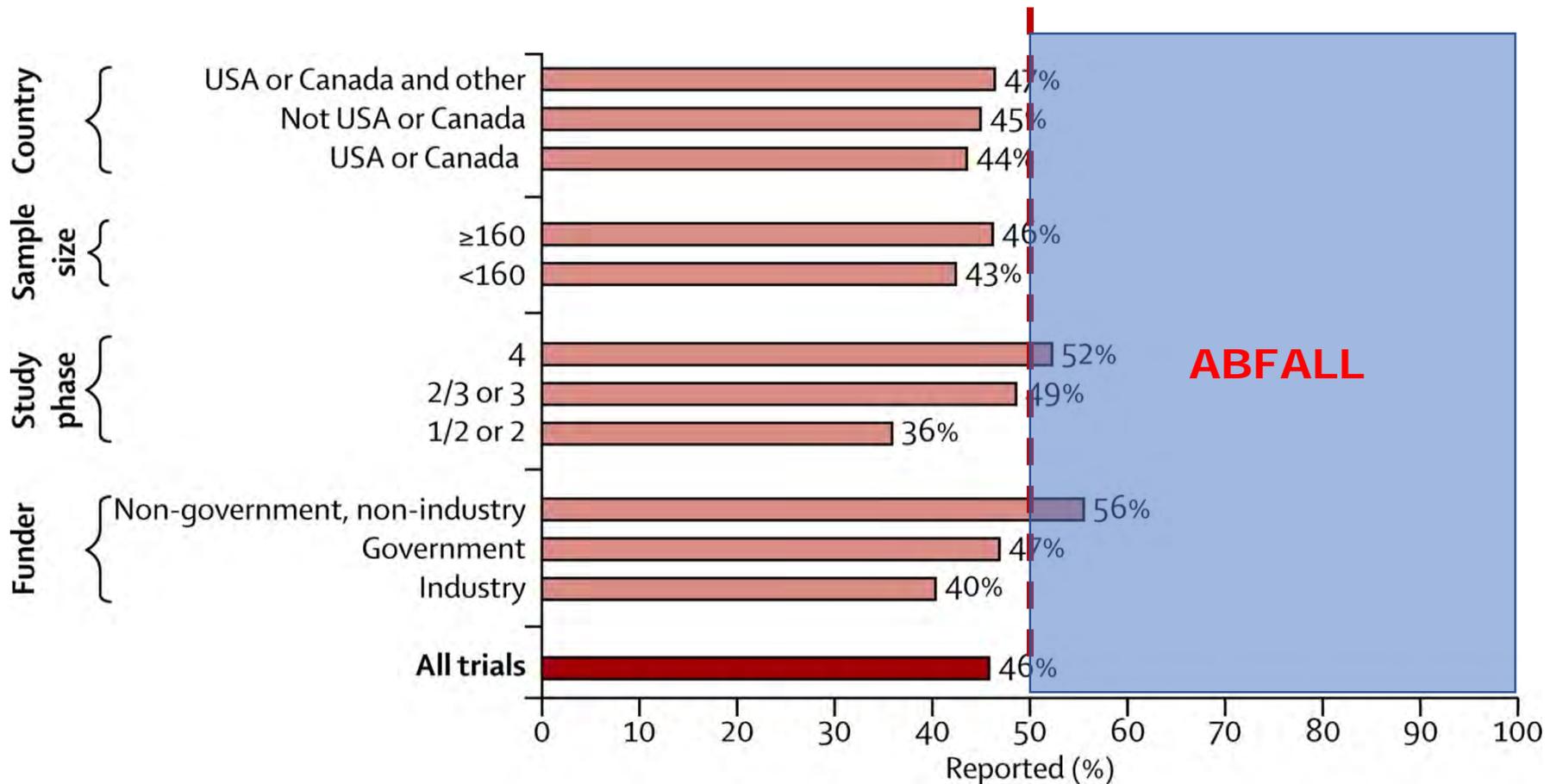
www.researchwaste.net

Fünf Stadien verschwendeter Forschungsarbeit



50% der Forschung wird nicht publiziert

*Nach Land, Größe, Studienabschnitt, ...
ist der Anteil ähnlich*



Lancet 2014; 383: 257–66

Nichtveröffentlichung: eine Lösung*



All Trials Registered | All Results Reported

[Home](#)

[Find out more](#)

[Get involved](#)

[Supporters](#)

[News](#)

[Sign the petition](#)

[Donate](#)

A video still showing a man with curly hair being interviewed in a clinical setting. A camera operator is visible on the left, and another person is on the right. The background shows medical equipment and a clean environment.

**Around half of clinical trials have never been reported.
This is the story of the campaign to find them—
and to fix medicine.**

[Read the AllTrials story](#)

www.alltrials.net/

„Die Lösung“ kontrollieren Automatische Verfolgung nach Institution

Who's not sharing their trial results?

Trials registered on ClinicalTrials.gov should share results on the site shortly after completing, or publish in a journal. But many organisations [fail to report the results of clinical trials](#). We think [this should change](#). Explore our data (last updated October 2016) to see the universities, government bodies and pharmaceutical companies that aren't sharing their clinical trial results.

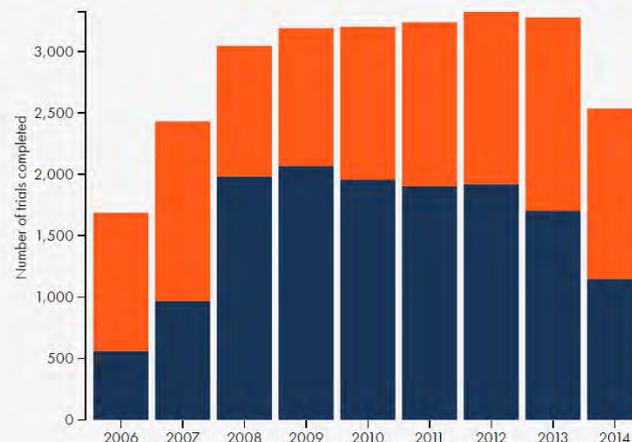
Trial sponsors

We've ranked the major trial sponsors with the most unreported trials registered on ClinicalTrials.gov. Click on a sponsor's name to find out whether it's getting better at reporting completed trials - or worse.

	Name of sponsor	Trials missing results	Total eligible trials	Percent missing
1	Sanofi	285	435	65.5%
2	Novartis Pharmaceuticals	201	534	37.6%
3	National Cancer Institute (NCI)	194	558	34.8%
4	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	186	292	63.7%
5	GlaxoSmithKline	183	809	22.6%
6	Mayo Clinic	157	312	50.3%
7	Yonsei University	139	194	71.6%
8	Seoul National University Hospital	131	207	63.3%
9	Alliance for Clinical Trials in Oncology	129	160	80.6%

Trials by year

Since Jan 2006, **all major trial sponsors** completed 25,927 eligible trials and **haven't published results for 11,714 trials**. That means 45.2% of their trials are missing results.



<https://trialstracker.ebmdataalab.net/#/>

"By ensuring that efforts are infused with rigour from start to finish, the research community might protect itself from the sophistry of politicians, disentangle the conflicted motivations of capital and science, and secure real value for money for charitable givers and taxpayers through increased value and reduced waste."

Lancet Mehrwert schaffen, Verschwendung einschränken 2014

www.researchwaste.net

Fünf Stadien verschwendeter Forschungsarbeit





Neue Forschung sollte auf vorangegangene Forschung aufbauen

Horn J et al. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled TRIAL. Stroke. 2001

Ergebnisse: Nach Studienende und Einbeziehung von 454 Patienten (225 Nimodipin, 229 Placebo), wurde **keine Wirkung** von Nimodipin festgestellt.

Horn J, et al. Calcium antagonists for acute ischemic stroke.

The Cochrane Database of **SYSTEMATIC REVIEWS**. 2001.

Ergebnisse: „46 Studien wurden indentifiziert. Davon wurden 28 eingeschlossen (7521 Patienten). Kalziumantagonisten hatten keine Wirkung auf das schlechte Ergebnis am Ende des Follow-ups (OR 1.07) bzw. auf die Mortalität (OR 1.10).“

Horn J et al. Nimodipine in **ANIMAL** model experiments of focal cerebral ischemia: a **SYSTEMATIC REVIEW** Stroke. 2001 Oct.

Ergebnisse: „20 Studien ... Review bot keinen überzeugenden Beweis für die Durchführung von Studien mit Nimodipin an vielen Patienten.“

Systematische Reviews und Register für Tierversuche

Federatie van medisch wetenschappelijke verenigingen



COREON



FederaBulletin



Too valuable to waste

Hoe verkwisten we zo weinig mogelijk waarde van dierproeven en klinische trials? Aanstaande vrijdag behandelen diverse sprekers deze vraag.

[Registration](#)

Meer waarde uit dierproeven halen

FederaPrijs voor dr. Janneke Horn, neuroloog-intensivist aan het AMC

Too valuable to waste: Experiments on humans and animals



Human clinical trials and animal experiments for medicine need a sound regulation. That is needed to get valid results and to avoid waste of efforts. However, meetings of clinical trial researchers with animal experiments researchers are taken place very rarely. The FederaDag 2017 will offer knowledge and connection to experts in both fields.

Friday June 16th, the FederaDag 2017 takes place at NWO in The Hague, and is organized by Federa in cooperation with ZonMw.

"By ensuring that efforts are infused with rigour from start to finish, the research community might protect itself from the sophistry of politicians, disentangle the conflicted motivations of capital and science, and secure real value for money for charitable givers and taxpayers through increased value and reduced waste."

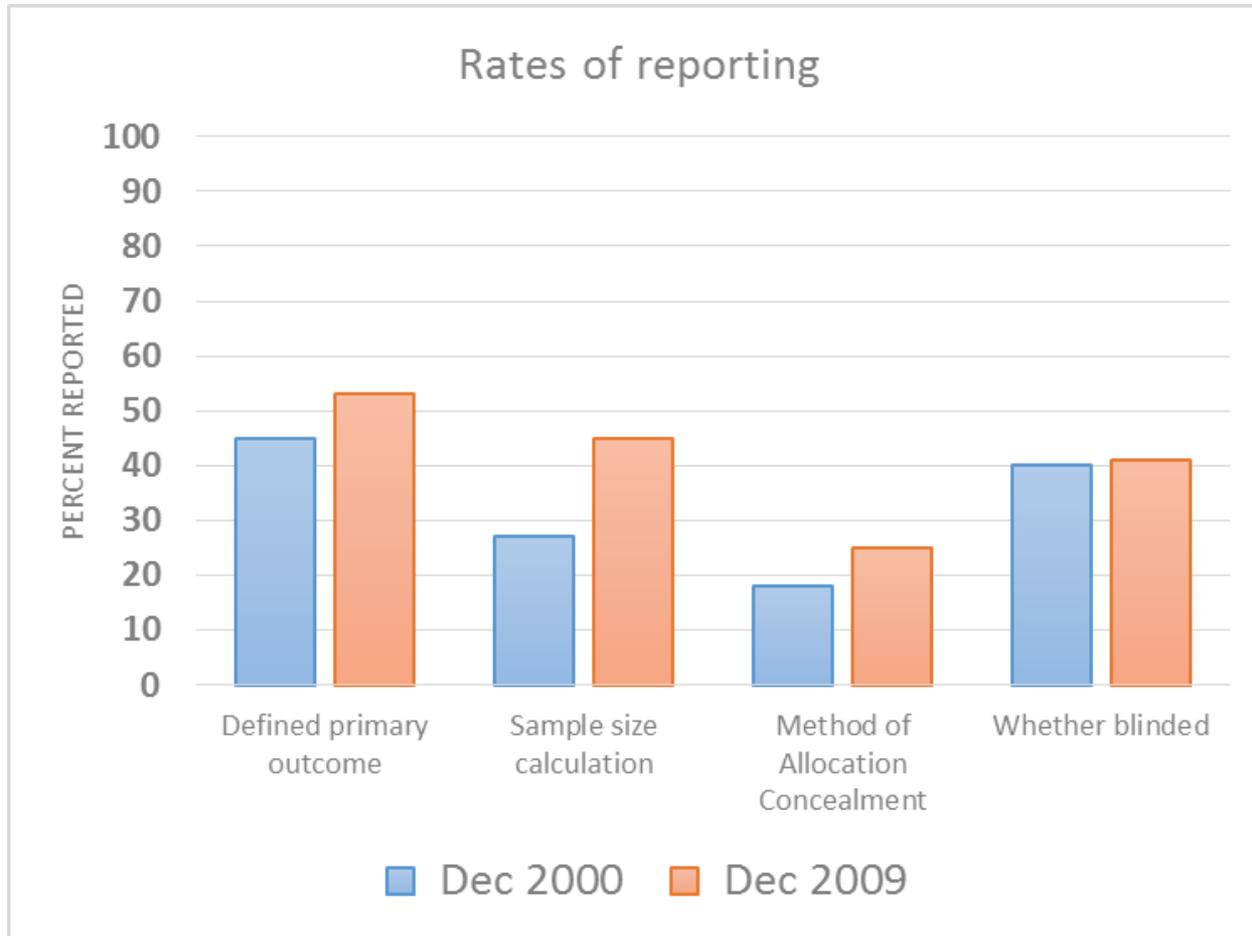
Lancet Mehrwert schaffen, Verschwendung einschränken 2014

www.researchwaste.net

Fünf Stadien verschwendeter Forschungsarbeit



Oft fehlen wesentliche Methoden in Artikeln zu randomisierten Studien



Chen & Altman, Lancet 2005; Hopewell BMJ 2010

Was (genau) ist die Behandlung?

Die Beschreibung der Natriumreduktion im Zeitschriftenartikel:

- „Zum Thema Natriumreduktion wurden anfänglich individuelle und wöchentliche Gruppenberatungen angeboten und danach weniger intensive Beratung und Unterstützung.“

Was würden Sie einem Patienten sagen, was er tun soll?



Was ist Natriumreduktion?

Die Beschreibung im BMJ-Artikel

“Zum Thema Natriumreduktion wurden anfänglich individuelle und wöchentliche Gruppenberatungen angeboten und danach weniger intensive Beratung und Unterstützung,“

Verweis auf frühere Beschreibung (hinter Paywall – Artikel kostenpflichtig):

1. Eine Einzelsitzung gefolgt von **10 wöchentlichen 90 minütigen Gruppensitzungen** mit einem Ernährungsberater, wiederum gefolgt von einer Übergangsphase mit einigen zusätzlichen Sitzungen.

2. Themen der wöchentlichen Sitzungen waren u.a. erste Schritte, Natriumgrundlagen, die Mahlzeit am Morgen, Natriumquellen zum Mittag, die Hauptmahlzeit, die Vorausplanung, kreatives Kochen, auswärts essen, Nahrungsmiteleinsatz und soziale Unterstützung,

3. Zu den Sitzungen gehörten Kostproben von Nahrungsmitteln, Diskussionen über Artikel zum Thema Nahrungsreduktion und Problemlösungen,

4. Patienten führten **Tagebuch** mindestens 6 Tage in der Woche und Natrium im Urin wurde gemessen.

Schlechte Beschreibungen von Therapien

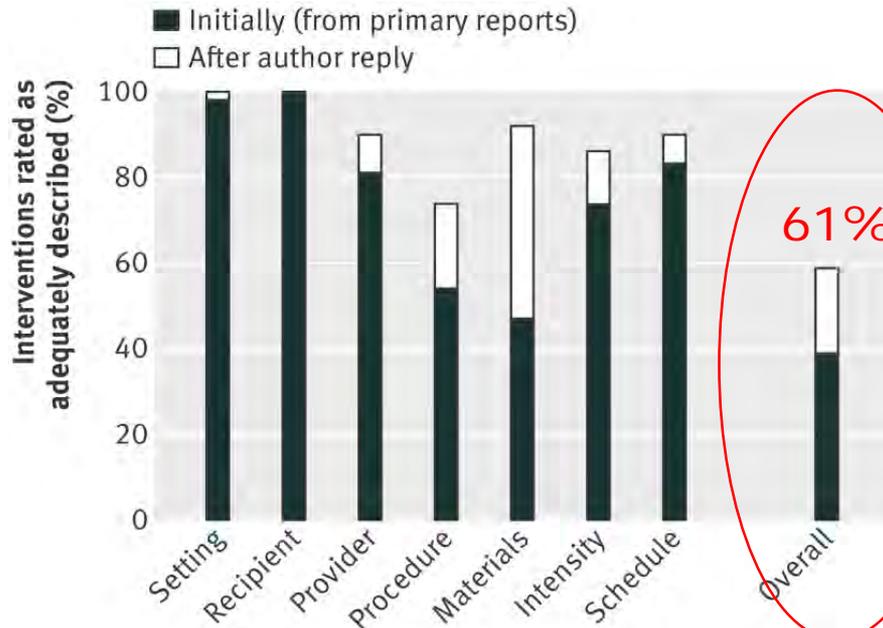
RESEARCH

Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials

OPEN ACCESS

Tammy C Hoffmann *associate professor of clinical epidemiology*, Chrissy Erveti *assistant professor*, Paul P Glasziou *professor of evidence-based medicine*

Centre for Research in Evidence-Based Practice, Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Qld, Australia, 4229



RESEARCH METHODS & REPORTING

Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide

Tammy C Hoffmann *associate professor of clinical epidemiology*¹, Paul P Glasziou *director and professor of evidence based medicine*¹, Isabelle Boutron *professor of epidemiology*², Ruairidh Milne *professorial fellow in public health and director*³, Rafael Perera *university lecturer in medical statistics*⁴, David Moher *senior scientist*⁵, Douglas G Altman *professor of statistics in medicine*⁶, Virginia Barbour *medicine editorial director, PLOS*⁷, Helen Macdonald *assistant editor*⁸, Marie Johnston *emeritus professor of health psychology*⁹, Sarah E Lamb *Kadoorie professor of trauma rehabilitation and co-director of Oxford clinical trials research unit*¹⁰, Mary Dixon-Woods *professor of medical sociology*¹¹, Peter McCulloch *clinical reader in surgery*¹², Jeremy C Wyatt *leadership chair of ehealth research*¹³, An-Wen Chan *Phelan scientist*¹⁴, Susan Michie *professor*¹⁵

TIDieR

Template for Intervention Description and Replication

The TIDieR (Template for Intervention Description and Replication) Checklist*

Information to include when describing an intervention and the location of the information

Item number	Item	Where located **	
		Primary paper (page or appendix number)	Other † (details)
1.	BRIEF NAME Provide the name or a phrase that describes the intervention.	_____	_____
2.	WHY Describe any rationale, theory, or goal of the elements essential to the intervention.	_____	_____
3.	WHAT Materials: Describe any physical or informational materials used in the intervention, including those provided to participants or used in intervention delivery or in training of intervention providers. Provide information on where the materials can be accessed (e.g. online appendix, URL).	_____	_____
4.	Procedures: Describe each of the procedures, activities, and/or processes used in the intervention, including any enabling or support activities.	_____	_____
5.	WHO PROVIDED For each category of intervention provider (e.g. psychologist, nursing assistant), describe their expertise, background and any specific training given.	_____	_____
6.	HOW Describe the modes of delivery (e.g. face-to-face or by some other mechanism, such as internet or telephone) of the intervention and whether it was provided individually or in a group.	_____	_____
7.	WHERE Describe the type(s) of location(s) where the intervention occurred, including any necessary infrastructure or relevant features.	_____	_____

Zusammenfassung

- **Wirkungsvolle nicht-medikamentöse Therapien:**
viele wurden entwickelt und getestet,
werden aber schlecht beschrieben und kaum angewendet
 - www.racgp.org.au/handi
- **Vermeidbare Verschwendung von Forschungsarbeit:**
mehr als 85% insgesamt, wegen des schlechten Studydesigns, der Nichtveröffentlichung und der schlechten Berichterstattung
 - <http://rewardalliance.net/>



Mangelhafte Therapienbeschreibungen

Analyse von 80 Studien aus EBM

Fachzeitschrift

“Wenn Sie morgen einen Patienten sehen würden, könnten Sie diese Therapie bei ihm anwenden?”

