

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Lehrstuhlinhaber: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen)

Systematische Übersicht: Placebowirkung in randomisierten kontrollierten
Medikamentenstudien beim Fibromyalgiesyndrom und der schmerzhaften peripheren
diabetischen Neuropathie-Höhe und patienten-bezogene Prädiktoren.

Eva Bartram-Wunn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. P. Henningsen

2. apl. Prof. Dr. M. Sack

Die Dissertation wurde am 06.12.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

Häuser, W., Bartram-Wunn, E., Bartram, C., Reinecke, H., Tölle T. Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy-magnitude and patient-related predictors. Pain 2011;152(8):1709-17

Teile der Ergebnisse der Dissertation wurden als Poster bei folgendem Kongress vorgestellt:

Bartram-Wunn E, Bartram C, Tölle T, Häuser W. Placebowirkung in randomisierten, kontrollierten Medikamentenstudien bei diabetischer Polyneuropathie- eine systematische Übersicht mit Metaanalyse. Deutscher Schmerzkongress 2010, Mannheim

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1 Geschichte des Placebo
- 1.2 Definition des Placebo
- 1.3 Komponenten der Placebowirkung
- 1.4 Kontroversen zu Placebo
 - 1.4.1 Kontroversen zur Definition
 - 1.4.2 Kontroversen zur Wirksamkeit
 - 1.4.3 Ethische Aspekte der Verwendung von Placebo
- 1.5 Studien zur Höhe der Placebowirkung und ihren Prädiktoren in Medikamentenstudien bei chronischen Schmerzsyndromen
- 1.6 Einfluss der Placebowirkung auf die Verumwirkung in Medikamentenstudien bei chronischen Schmerzsyndromen

2. Fragestellung

3. Material und Methoden

- 3.1 Hypothesen
- 3.2 Protokoll
- 3.3 Einschlusskriterien
- 3.4 Datenquellen und Suche
- 3.5 Studiauswahl
- 3.6 Prozess der Datensammlung und Datenmaterial
- 3.7 Beurteilung der Validität
- 3.8 Umgang mit fehlenden Daten
- 3.9 Risiko von Messfehlern
- 3.10 Methoden der statistischen Analysen
- 3.11 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

4. Ergebnisse

- 4.1 Literatursuche

- 4.2 Studiencharakteristika
- 4.3 Gesamteffektstärke von Placebo auf Schmerz
- 4.4 Subgruppenanalysen
- 4.5 Sensitivitätsanalysen
- 4.6 Metaregressionsanalysen
- 4.7 Risiko von Fehlern

5. Diskussion

- 5.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen
- 5.2 Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten, die sich mit Placebowirkung in der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen beschäftigen
- 5.3 Ist die Placebowirkung auf den Placeboeffekt zurückzuführen?
- 5.4 Mechanismen der Placebowirkung
- 5.5 Einschränkungen der Studie

6. Schlussfolgerung

7. Zusammenfassung

- 8. Literaturverzeichnis
- 8.1 Eingeschlossene Studien DPN
- 8.2 Eingeschlossene Studien FMS
- 8.3 Ausgeschlossene Studien DPN
- 8.4 Ausgeschlossene Studien FMS

9. Anhang

- 9.1 Suchstrategie DPN
- 9.2 Suchstrategie FMS
- 9.3 Tabellen 1 – 11
- 9.4 Abbildungen 1 – 6
- 9.5 Lebenslauf
- 9.6 Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
bzw.:	beziehungsweise
CAM:	Complementary alternative medicine
CENTRAL:	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
DPN:	Diabetische Polyneuropathie
FDA:	Food and Drug Administration
FMS:	Fibromyalgiesyndrom
FSS:	Funktionelles Somatisches Syndrom
IMMPACT:	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
ITT:	Intent to Treat
i.v.	intravenös
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
NIH:	National Institutes of Health
NRS:	Numeric Rating Scale
OA:	Osteoarthritis
o.g.:	oben genannt
PhRMA:	Pharmaceutical Manufacturers Association
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PZN:	Post-zoster Neuralgie
RCT:	Randomised controlled trial
RDS:	Reizdarmsyndrom
SD:	Standard deviation (Standardabweichung)
SE:	Standard error (Standardfehler)
SMD:	Standardised mean difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
Sog.:	Sogenannt
TSS:	Total Symptom Score
VAS:	Visuelle Analog Skala
vs:	versus
WMD:	Weighted mean difference (Gewichtete Mittelwertdifferenz)

1. Einleitung

1.1 Geschichte des Placebo

Das Wort "Placebo" stammt aus dem Lateinischen und heißt "Ich werde gefallen". Die Geschichte des Placebo in der Medizin reicht dokumentiert zurück bis zu Michel de Montaigne 1533-1592, der von Einläufen mit Scheinsubstanzen bei seinen Patienten berichtete. Patienten, die Scheinsubstanzen erhielten, gaben die gleiche Wirkung an, als diejenigen, welche die Arzneisubstanzen enthielten (6). Als Wortschöpfer des Placebo in seiner heutigen Bedeutung gilt der schottische Arzt William Cullen (1710-1790) (6).

1.2 Definition des Placebo

Es gibt keine Definition von Placebo, über die sich Kliniker und Forscher einig sind (27). Im Duden (11) findet man folgende Definition: „Medikament, das einem echten Medikament in Aussehen und Geschmack gleicht, ohne dessen Wirkstoffe zu enthalten“. Im Roche Lexikon der Medizin findet man als Definition: „Wirkstofffreies, äußerlich nicht vom Original unterscheidbares „Leer- oder „Scheinmedikament“ (Falsum Präparat) für Placebo-Therapie“ (50).

Shapiro versuchte erstmals 1964 eine allgemeingültige Definition eines Placebo aufzustellen (51). In einer aktualisierten Form von 1997 lautet die Definition folgendermaßen: „Ein Placebo ist jede Therapie (oder ein Teil davon), die absichtlich oder wissentlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen, therapeutischen Effekts oder in der Annahme eines spezifischen therapeutischen Effekts für den Patienten, für ein Symptom oder für eine Krankheit genutzt wird, aber für die Behandlungsindikation keine spezifische Wirkung hat [...]“ (52).

Unter Pseudo - Placebo versteht man eine Substanz, die zwar pharmakologisch aktiv ist, die bei der betreffenden Erkrankung jedoch keinen nachweisbaren Effekt hat, wie z.B. Vitamin Präparate als Therapie von malignombedingten Schmerzen (6).

Zu Therapiezwecken können Scheinmedikamente verabreicht werden oder Scheininterventionen durchgeführt werden (sog. „sham interventions“) wie z.B. Schein-Akupunktur oder Schein- Operationen.

Placebos werden nicht nur zu Therapie- oder Diagnostikzwecken eingesetzt, in klinischen Studien dienen sie üblicherweise als Kontrolle über die Wirkung des „echten“ Medikamentes (Verum) (27).

1.3 Komponenten der Placebowirkung

Die Placebowirkung (englisch: Placeboresponse) ist definiert, als die mit der Einnahme von Placebo empfundene Abnahme eines Symptoms durch den Patienten (61). Die Placebowirkung setzt sich zusammen aus dem Placeboeffekt (bestehend aus psychologischen Faktoren wie z.B. Erwartungshaltung gegenüber dem Medikament, klassische Konditionierung, verbalen Suggestionen und Verhalten von medizinischem Fachpersonal), dem natürlichen Krankheitsverlauf, Gewöhnungseffekten und Regression zum Mittelwert (6;59;65). Regression zum Mittelwert bedeutet, dass bei Beginn einer Studie bestehende hohe Schmerzwerte sich zu einem späteren Zeitpunkt dem Mittelwert annähern und zwar unabhängig davon, ob eine Behandlung stattgefunden hat oder nicht (6; 15). Der Placeboeffekt ist der Anteil an der Placebowirkung, der nicht durch eine pharmakodynamische, sondern durch eine psychologische Dynamik zustande kommt und der bei jeglicher Behandlung auftritt, also auch bei der Therapie mit einem Verummedikament. Laut Grünbaum (22) besteht ein Therapieprozess aus charakteristischen (spezifischen) Faktoren und zufälligen Faktoren bzw. aus Zusatzstoffen (incidental factors). Um die Theorie zu verdeutlichen nehme man das Beispiel einer Antibiotikatablette. Sie enthält einen speziellen Wirkstoff, aber auch Zusatzstoffe, die der Tablette ihre Konsistenz und ihren Wirkmechanismus ermöglichen (Zellulose, pflanzliche Fette etc.) Für Grünbaum ist es nicht zulässig, diese Zusatzstoffe als inaktiv zu bezeichnen, da es ja z.B. auch möglich ist, dass Patienten auf diese Zusatzstoffe allergisch reagieren. Also auch diese Stoffe können eine Wirkung entfalten, die mit der eigentlich beabsichtigten Wirkung nichts zu tun hat. Genauso ist es mit dem Verschreiben einer Medizin durch den Arzt. Auch dieses Ritual entfaltet eine Wirkung, die unabhängig von dem eigentlich verabreichten Medikament wirkt. Daher sind Erwartungshaltung von Arzt und Patient, Hoffnung auf Besserung und Aufbauen einer therapeutischen Beziehung (sog. kontextuelle Faktoren) Teile des Placeboeffekts (63).

Es gibt zwei Erklärungsansätze, wie der Placeboeffekt zustande kommt:

Der assoziative Ansatz: Dieser geht davon aus, dass der Placeboeffekt durch eine unbewusste Lernerfahrung zustande kommt, die auf psychische und/oder physische Reaktionen zurückzuführen ist. Somit besteht der Placeboeffekt aus operanter und/oder klassischer Konditionierung. Allerdings spielt die Wahrnehmung des Patienten dabei eine wichtige Rolle, denn er muss die Begleitumstände positiv

interpretieren und positive Erwartungen haben, damit der Effekt auch wirklich auftritt (6; 48).

Der mentalistische Ansatz: Dieser Ansatz besagt, dass der Placeboeffekt ein Erwartungseffekt ist, dabei ist die Höhe der Erwartungshaltung positiv korreliert mit der Höhe des Effektes. Verdeutlicht werden kann dies am Beispiel einer Studie, an der 105 gesunde Probanden teilnahmen. Es wurde untersucht, inwieweit Schmerz und Juckreiz durch verbale Suggestion ausgelöst bzw. manipuliert werden konnte. Sowohl Placebo- als auch Nocebo Effekte konnten allein durch verbale Suggestion ausgelöst werden. Dies impliziert, dass wir erleben, was wir erwarten, sowohl im positiven, als auch im negativen Sinn (2; 8; 58; 59).

Bei klinischen Studien spielt auch das Studiendesign (nicht-kontrollierte Ko-Medikation, Wahrscheinlichkeit Verum- oder Placebo zu erhalten) eine Rolle bei der Placebowirkung (14; 16; 44; 65). Bisher ist es nahezu unmöglich, die Wirkung eines Medikamentes in klinischen Studien ohne Einfluss eines Placeboeffekts zu messen, da allein die Tatsache, an einer Studie teilzunehmen die Wirkung der Anwendungen verändert. Die Erwartungshaltung, die vermehrte Aufmerksamkeit, sind Faktoren, die schwer von den tatsächlichen Wirkungen subtrahiert werden können.

1.4 Kontroversen zu Placebo

1.4.1 Kontroversen zur Definition

Kontroversen zu Placebo beginnen bei der Definition. Bei der Placebodefinition von Shapiro (51) geht der Autor von einer inerten Substanz aus. Inert bedeutet, dass sie keinerlei spezifische Effekte hat. Bei Placebogabe werden jedoch physiologische und psychologische Reaktionen beim Patienten hervorgerufen. So kann es zum Beispiel zur Ausschüttung endogener Opiode kommen, es gibt quantitativ messbare Effekte auf das Immunsystem, auf die Hormonproduktion und auf spezifische Hirnaktivitäten (31). Somit kann ein Placebo, egal ob Medikament oder physikalische Maßnahme, nicht als inert bezeichnet werden.

1.4.2 Kontroversen zur Wirksamkeit

Ob Placebos eine klinisch relevante Wirkung haben, wird bis zum heutigen Tag kontrovers diskutiert: Hrobjartsson et al. fanden keinen statistisch relevanten Effekt von Placebointerventionen in Studien mit binären Outcomes und in Studien mit Beobachter-bezogenen Beurteilungen (27). In die Metaanalyse einbezogen wurden Studien bei seelischen als auch körperlichen Erkrankungen, die Placeboarme mit

nicht behandelten Kontrollgruppen verglichen. Hingegen ergab sich ein signifikanter Effekt von Placebointerventionen bei Patienten-bezogenen Beurteilungen (um das 3-fache höher) und bei kontinuierlichen Variablen wie z.B. Schmerz. Dieser Effekt konnte allerdings nicht klar von methodischen Fehlern unterschieden werden wie z.B. reporting bias (26).

Wampold führte eine weitere Meta-Analyse der Studien durch, die auch von Hrobjartsson et al. (27) analysiert wurden. Er kam zu dem Ergebnis, dass Placebo wirksam war und den Therapieeffekt erreichte (63). Analysiert wurden Studien, die sich mit chronischen Schmerzen, Depression, Asthma, akuten Schmerzen, chemotherapie-induziertem Erbrechen, Anämie und bakteriellen Infektionen beschäftigten. Ebenso gibt es Studien, in denen die Autoren eine Wirksamkeit von Placebo allein durch die gezielte Anwendung von verbaler Suggestion zeigen konnten bzw. eine Verumtherapie somit positiv verstärken konnten (2; 8; 59).

1.4.3 Ethische Aspekte der Verwendung von Placebo

Die klinische Anwendung von Placebo ist sowohl in Leitartikeln (42) als auch von bedeutenden Autoren (7) propagiert worden. In der Praxis verabreichen niedergelassene Ärzte Placebos zu Therapiezielen (56). Die Anwendung von Placebo wird als gerechtfertigt angesehen, wenn

- durch eine Verumgabe nur marginale oder nur vorübergehende Verbesserung zu erreichen wäre (42),
- eine reelle Chance einer klinischen Verbesserung durch die Placebogabe besteht (19),
- eine Verumgabe sehr teuer wäre.

In einer Befragung von Hrobjartsson und Norup 2003 in Dänemark unter 772 Klinikern und Allgemeinärzten gaben 86% der Befragten an, mindestens einmal im Jahr Placebo zu verabreichen, fast die Hälfte gab an, bis zu zehn Mal Placebo verabreicht zu haben. Dabei wurde sowohl nach reinen Placebos wie auch nach Pseudo-Placebos gefragt. Fast die Hälfte der Mediziner hielt dies ethisch für vertretbar. Als Gründe wurden "von den Patienten ungerechtfertigtes Verlangen nach Medikation" und "Beruhigung des Patienten" angegeben (26).

Die Gabe von Placebo außerhalb klinischer Studien wird wegen der damit verbundenen Täuschung des Patienten von einigen Autoren als problematisch und

unethisch angesehen. Es muss bei Offenlegung mit dem Verlust des Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient gerechnet werden (5). Ebenso problematisch ist jedoch das Vorenthalten einer wirksamen Therapie, auch wenn es sich um eine Placebothherapie handeln würde (sog. Placebo-Paradox) (41). Als Alternative wäre die offene Gabe eines Placebo zu erwägen. In der Studie von Kaptchuk mit 80 Reizdarmsyndrom-Patienten wurde „ehrliches Placebo“ versus keine Therapie (3 Wochen) verglichen. Die Placebothherapie wurde als „Placebotabletten, die aus einer inaktiven Substanz (wie Zuckertabletten) hergestellt“ deklariert. Begründet wurde die Anwendung wie folgt; „In Studien wurde gezeigt, dass diese Tabletten zu einer bedeutsamen Reduktion von Reizdarmsymptomen führen durch Körper-Seele Selbstheilungsprozesse“. Das „ehrliche“ Placebo war keiner Therapie in der Reduktion eines globalen Beschwerdescores signifikant überlegen (31).

1.5 Studien zur Höhe der Placebowirkung und ihren Prädiktoren in Medikamentenstudien bei chronischen Schmerzsyndromen

Die Placebowirkung kann über die durchschnittliche Symptomreduktion in der Placebogruppe und die Rate der Placeboresponder erfasst werden (32). Unter Letzteren versteht man die Anzahl der Patienten, die in der Placebogruppe eine klinisch relevante Schmerzreduktion zeigen. Die mittlere Symptombesserung in der Placebogruppe entspricht nicht der individuell empfundenen Schmerzbesserung des einzelnen Patienten. Patienten mit einer klinisch relevanten Placeboresponse (entspricht > 30% Schmerzreduktion) zeigten eine weitaus höhere individuelle Symptombesserung als der durchschnittliche Effekt in der Gruppe (39; 60). Ob Placebo bei chronischen Schmerzsyndromen eine klinisch relevante und stabile Verbesserung erzielt, ist nicht eindeutig gesichert. Unseres Wissens wurde die Größenordnung von Placeborespondern bisher nur bei funktionellen gastrointestinalen Störungen wie dem RDS untersucht. 16% bis 71 % (Mittelwert 40%) der Patienten in Medikamentenstudien des RDS waren Placeboresponder (10). Negative Ergebnisse von Placebo-kontrollierten Studien bei chronisch neuropathischen Schmerzen waren bedingt durch unerwartet hohe Schmerzlinderung in der Placebogruppe, welche die Schmerzlinderung in der Verumgruppe relativierte (18). Daher besteht ein großes Interesse seitens der pharmazeutischen Industrie und Studienleitern, mögliche Variablen des

Studiendesigns, welche die Placebowirkung beeinflussen, zu identifizieren. Aktuelle Studien über die Placebowirkung bei DPN und PZN analysierten Studiencharakteristiken, welche mit hoher Placebowirkung oder negativen Studienergebnissen assoziiert waren (12). Dworkin et al. konnten zeigen, dass in Studien bei diabetischer Polyneuropathie eine höhere Placeboresponserate als in Studien bei Post-zoster Neuralgie nachzuweisen war. Interessanterweise ließ sich aber im Gegensatz dazu kein besseres Ansprechen in der DPN-Verumgruppe erzielen (12; 33; 46).

Ebenso wurde der Einfluss von Studienvariablen auf die Placebowirkung untersucht: Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass kleinere Gruppen und hohe Dosen positiv korreliert sind mit einer höheren Ansprechrate in den Verumgruppen (12).

In pharmakologischen Studien ist man daran interessiert, die Placeboresponder möglichst gering zu halten, um dem Verummedikament die Wirkung nicht streitig zu machen. Allerdings haben Bemühungen, Placeboresponder vor Start einer Studie mittels Run-in Phasen zu identifizieren bisher keine Erfolge erzielt. Denn die Non-Responder in den Run-in Phasen zeigten plötzlich in der Prüfstudie eine Placebowirkung (6).

Weiterhin scheint die Placebowirkung von der Studiendauer und des Zeitpunktes der Studiendurchführung abhängig zu sein, wie in einer Analyse von Quessy et al. über die Placebowirkung bei chronisch neuropathischen Schmerzsyndromen gezeigt werden konnte. Es gab eine schwache Tendenz einer stärkeren Placebowirkung, je länger die Studie dauerte (46). Da man bisher davon ausgeht, dass sich eine initiale Placebowirkung nach mehreren Wochen stabilisiert, ist z.B. für Studien die von der FDA genehmigt werden, eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen veranschlagt (in der allerdings die maximale Dosis erreicht sein muss). Tendenziell stieg zwischen 1996 bis 2006 die Placebowirkung in den analysierten Studien.

Studien bei OA, Migräne und RDS kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses auf die Placebowirkung von Alter, Geschlecht, Schmerzintensität bei Therapiebeginn und Kontinent, in dem die Studie durchgeführt wurde, (17; 37; 44; 65).

Der Einfluss von Qualität und Quantität der Arzt-Patient Beziehung wurde nur beim Reizdarmsyndrom untersucht (10; 31): Dorn et al. untersuchten in einer Metaanalyse

die Placebowirkungsrate bei Patienten mit RDS in Studien mit komplementärer und alternativer Medizin. In Studien mit konventioneller medizinischer Therapie zeigte sich beim RDS eine hohe Placeboresponserate. Da RDS - Patienten häufig komplementäre und alternative Medizin nutzen, könnte diese Ko-Medikation einen Placeboeffekt verstärken. Die gepoolte Schätzung des Placeboeffekts bei CAM Studien betrug 42%. Höhere Placeboraten zeigten sich bei längerer Studiendauer und häufiger durchgeführten klinischen Visiten. Diese Placebowirkungsrate war vergleichbar mit derjenigen in Studien mit konventioneller Therapie, d.h. die Placebowirkung war unabhängig von der Art der Therapie (10). Beim FMS und der diabetischen PNP wurden bisher keine Studien durchgeführt über das Ausmaß der Placebowirkung und ihre patienten- und studienbezogenen Prädiktoren.

1.6 Einfluss der Placebowirkung auf die Verumwirkung in Medikamentenstudien bei chronischen Schmerzsyndromen

Bisher wurde das Ausmaß, welchen Anteil Placebo auf die Verumwirkung in klinischen Studien bei chronischen Schmerzsyndromen hat, noch nicht quantifiziert. Eine systematische Übersicht von Antidepressiva bei depressiven Störungen zeigte, dass 68% der Wirkung von Verum auf die Placebowirkung zurückzuführen waren (49).

2. Fragestellung

Auf Grund der ungeklärten Fragen zur Placebowirkung bei chronischen Schmerzsyndromen waren die Ziele dieser systematischen Übersicht wie folgt:
In randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien jeglicher medikamentöser Verumtherapie beim FMS und der DPN

- die Höhe der Placebowirkung auf die durchschnittliche Schmerzintensität zu ermitteln
- den Anteil der Placebowirkung an der Verumwirkung zu bestimmen
- bestimmte Charakteristika von Patienten und der Arzt-Patient -Beziehung zu identifizieren, die in Zusammenhang mit der Placebowirkung stehen

3. Methoden

Die systematische Übersicht wurde nach den PRISMA-Leitlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (38) (siehe Tabelle 9.3.1: PRISMA Checkliste) und den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (25) durchgeführt

3.1 Hypothesen

Aufgrund von vorliegenden Studienergebnissen über Elemente der Placebowirkung (14; 44) auf Schmerz und der Literatur über die psychischen Mechanismen der Placebowirkung wurden folgende Hypothesen überprüft:

Patientencharakteristika: Schmerzstärke bei Therapiebeginn ist assoziiert mit Placebowirkungen, wie in Studien zur Arthrose (66) sowie in Studien mit Lamotrigin beim chronischen neuropathischen Schmerz (28) gezeigt werden konnte. Wegen den begrenzt vorhandenen Studien und den teilweise konträren Aussagen gab es keine vorgefassten Hypothesen über den Einfluss von Alter, Geschlecht und Rasse auf die Placebowirkung.

Studien-bezogene Charakteristika, welche die Auswahl der Patienten beeinflussen könnten: In Arthrostudien wurde gezeigt, dass das Jahr des Studienbeginns positiv assoziiert war mit der Placebowirkung (66). Es wurden höhere Placeboraten in Studien angenommen, die in Europa durchgeführt wurden als bei nord-amerikanischen Studien, wie in Migränestudien gezeigt (37). Außerdem ist davon auszugehen, dass Studien, die in Zweite- und Dritte Weltländern durchgeführt wurden, höhere Ansprechraten zeigen, als in Ländern der ersten Welt, weil der Zugang zu medizinischen Systemen und Therapieoptionen schlechter ist und somit die Erwartungshaltung höher ist.

Quantität der Arzt-Patient Beziehung: Die Anzahl der Studienvisiten und die Dauer der Therapiephase stehen im Zusammenhang mit der Placebowirkung, wie beim Reizdarmsyndrom gezeigt werden konnte (13).

3.2 Protokoll

Analysemethoden und Einschlusskriterien wurden vorher festgelegt.

3.3 Einschlusskriterien

Studientypen: Doppel-blinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) jeglicher Größenordnung mit Parallel - oder Cross-over Design wurden eingeschlossen. Studien ohne Randomisierung und single-blind Studien wurden ausgeschlossen. Studien mit "enriched enrollment and randomized withdrawal design (EERWD)¹ wurden wegen des potentiellen Einflusses des Studiendesigns auf den Placeboeffekt ausgeschlossen (54).

Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Sprache vorgenommen, in der die Publikation verfasst war.

Patiententypen: Patienten mit DPN und FMS nach definierten Diagnosekriterien wurden eingeschlossen. Es wurden Studien ausgeschlossen, in denen DPN mit anderen neuropathischen Schmerzsyndromen gemischt waren und wenn keine separaten Daten für die DPN - Gruppe vorlagen auf Grund der unterschiedlichen Placeboresponseraten in Studien bei DPN und PZN (13).

Interventionen: RCTs, in denen pharmakologisches Placebo mit jeglichen pharmakologischen aktiven Substanzen verglichen wurden, wurden eingeschlossen. Studien mit nicht-pharmakologischen Placebos und Pseudo-Placebos (aktive Substanz ohne bewiesene Wirkung bei der betreffenden Krankheit) wurden ausgeschlossen. Studien, in denen pharmakologisches Placebo mit anderen nicht-pharmakologischen Therapien kombiniert wurden, wurden ausgeschlossen.

Zielvariablen der Studien: Studien mussten Patientenbeurteilungen der Schmerzintensität beinhalten. Falls mehrere Skalen verwendet wurden, wurde folgende Reihenfolge bevorzugte: visuelle Analogskalen für Schmerz (VAS) 0-100, numerische Ratingskalen (NRS) 0-100, visuelle Analogskalen für Schmerz (VAS) 0-10, numerische Ratingskalen (NRS) 0-10, jede sonstige VAS oder NRS; Summenwerte, die auch nicht-schmerz bezogene Symptome beinhalteten (z.B. Parästhesien, Taubheit der Füße). Bei Summenwerten wurde bevorzugt: Total Symptom Score (TSS) (67), andere Summenwerte.

Falls "Intent to treat"- Analysen (ITT) angegeben waren, wurden diese ausgewertet.

¹ Es gibt keine deutsche Übersetzung des Begriffs. In EERW-Studien werden Patienten, die in der 1. Studienphase auf Verum angesprochen haben, in der 2. Studienphase nach dem Zufallsprinzip auf Fortführung der Verummedikation bzw. Wechsel auf Placebo verteilt. Der Endpunkt in EERW Studien ist der Zeitraum, in der eine vordefinierte (z. B. 30%) Schmerzreduktion in der Verum-/Placebogruppe verloren geht (time-to-efficacy failure) (54).

3.4 Datenquellen und Suche

Diabetische Polyneuropathie: Für die Suche in MEDLINE wurden die Suchstrategien des NICE (National Institute for Clinical Excellence) für das pharmakologische Management bei neuropathischen Schmerzen angewendet (40, siehe Anhang 9.1). Diese wurden für die Suche in SCOPUS, CENTRAL (the Cochrane Central Register of Controlled Trials), für die Webseiten der U.S. National Institutes of Health (NIH) (www.clinicaltrials.gov) und der PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (www.clinicalstudyresults.org) angepasst. Die Suche wurde bis Juli 2010 abgeschlossen.

FMS: Die Suche, die für die deutsche interdisziplinäre Leitlinie für die Behandlung von FMS (24) durchgeführt wurde, wurde auf oben genannte Datenbanken ausgeweitet (ebenfalls bis Juli 2010) (siehe Anhang 9.2).

Für beide Krankheiten wurden alle Referenzlisten der eingeschlossenen Artikel durchforstet. Zusätzlich wurde für die DPN die Referenzliste eines kürzlich erschienenen Artikels über die pharmakologische Behandlung neuropathischer Schmerzsyndrome (18) durchsucht.

3.5 Studienauswahl

Zwei Autoren (Winfried Häuser, Eva-Bartram-Wunn) überprüften unabhängig voneinander die Titel und Zusammenfassungen der potentiell in Frage kommenden Studien, die durch oben genannte Suchstrategien gefunden wurden. Die vollständigen Artikel wurden dann ebenfalls von zwei Autoren (Winfried Häuser, Thomas Tölle) unabhängig bezüglich der Einschlusskriterien untersucht. Diskrepanzen wurden nochmals geprüft und einvernehmlich behoben.

3.6 Prozess der Datensammlung und Datenextraktion

Ein strukturiertes Konzept wurde vor Beginn der Meta-Analyse entworfen. Zwei Autoren (Eva Bartram-Wunn, Winfried Häuser) extrahierten unabhängig voneinander Messwerte. Diskrepanzen wurden nochmals geprüft und einvernehmlich behoben. Falls nötig, überarbeitete ein dritter Autor den betreffenden Artikel. Das Konzept enthielt die folgenden Merkmale:

Zielvariablen: Es wurden die Änderung der Schmerzintensität von Therapiebeginn bis - ende untersucht. Bei Studien mit unterschiedlichen Verumdosierungen wurde der Studienarm mit der höchsten Dosierung zum Vergleich mit Placebo gewählt.

Studiencharakteristiken: Die folgenden Merkmale wurden für alle Studien untersucht: Jahr des Studienbeginns (falls nicht erhältlich, wurde dieser auf drei Jahre vor Publikation geschätzt (46), für die Analyse wurde das jeweilige Studienjahr kalkuliert (Beginn der frühesten Studien = 0); Jahr der Publikation, Sponsoring durch eine Pharmafirma (falls dies nicht ausdrücklich erwähnt war, wurden die Danksagungen der Autoren untersucht, bzw. nach Arbeitgebern der Autoren gesucht, um ein Sponsoring zu identifizieren); Kontinent, auf dem die Studie durchgeführt wurde (Europa, Amerika, Asien, gemischt); Anzahl der Studienzentren (falls nicht aufgeführt, wurde die Anzahl der klinischen Institutionen in der Autorenliste übernommen, bei Studien mit weniger als 100 Patienten); Verhältnis von gescreenten zu randomisierten Patienten; Studiendesign (parallel, cross-over); Placebo-run-in Phase; Medikament (Antidepressiva, Antikonvulsiva, andere); Art der Verabreichung (oral, parenteral, topisch), Gesamtzahl der Patienten in der Placebo- und Verumgruppe, Therapiedauer in Wochen, Anzahl der Studienvisiten (wenn diese nicht detailliert aufgeführt waren, wurde jeweils eine Visite angenommen für die Anfangsuntersuchung, die Randomisierung und eine für jede weitere aufgeführte Untersuchung); Analysentyp ("Intention- to- treat"- Analyse (ITT) ja oder nein); Publikationsstatus (in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht oder nur in online Datenbanken verfügbar).

Patientencharakteristiken: Alter, Geschlecht (Frauen in Prozent), Rasse (Weiße/Kaukasier in Prozent), Schmerzintensität bei Behandlungsbeginn.

3.7 Beurteilung der Validität

Zwei Autoren (Claas Bartram, Eva Bartram-Wunn) untersuchten unabhängig die aufgeführten Qualitätsmerkmale in Form des Jadad Scores (29). Der Jadad Score vergibt jeweils einen Punkt dafür, ob die Randomisierung in der Studie erwähnt wurde, wenn ja, für die Beschreibung des Vorgangs der Randomisierung sowie deren Angemessenheit. Weiterhin gibt es je einen Punkt für die Durchführung der Doppel -Verblindung und die Angabe der Zahl der Studienabbrecher. Insgesamt sind 5 Punkte möglich. Diskrepanzen wurden nochmals geprüft und einvernehmlich behoben, falls nötig durch einen dritten Autor. Die Interrater-Reliabilität für Studien- und Validitätscharakteristiken wurde berechnet.

3.8 Umgang mit fehlenden Daten

Um fehlende Studiendaten zu komplettieren, wurde zu 74 Autoren Kontakt aufgenommen. Von 12 Autoren wurden zusätzliche Daten bereitgestellt. Wo Standardabweichungen fehlten und diese vom Autor nicht erhältlich waren, wurden diese mittels vorhandener t-Werte, Konfidenzintervallen oder Standardfehlern (SE) errechnet (24). Falls auch diese Werte nicht erhältlich waren, wurden die Standardabweichung (SD) durch den Mittelwert der SD`s aller verfügbaren Studien mit gleicher Skala substituiert (25). Wenn mehr als 2 Studien mit demselben Verum und angegebenen SDs verfügbar waren, wurden fehlende SDs aus den vorhandenen SDs der Studien errechnet. Bei mehr als 2 Studien mit gleicher Medikation wurden die SD`s gleicher Medikation substituiert. Falls der Mittelwert und die SD von Schmerz bei Behandlungsende fehlte, die mittlere Änderung (mean change) der Schmerzintensität aber angegeben war (mit SD), wurden diese von dem Wert bei Behandlungsbeginn subtrahiert (25). Da es keine validierten Formeln zum Berechnen von SDs bei Behandlungsende aus der SD der durchschnittlichen Änderung gibt, wurden die Standardabweichung bei Therapieende (SD) durch die SD der mittleren Änderung substituiert. In PhRMA lagen die SD final und die SD mean change bei drei Studien mit Duloxetin und einer Pregabalin Studie vor. Die Pearson Korrelation von SD final und SD mean change der vier Placeboarme war 0,92. Bei Studien, die vor 2000 erschienen, wurden keine nicht-erwähnten Studiendetails angefordert, wie z.B. Randomisierungsmethoden, identisches Aussehen von Verum und Placebo.

3.9 Risiko von Messfehlern

Das Risiko von Messfehlern wurde durch Einstufung der Studienqualität durch den Jadad Score berücksichtigt.

3.10 Methoden der statistischen Analysen

Um die einzelnen Merkmale der einbezogenen Studien zu charakterisieren, wurde deskriptive Statistik angewendet. Für den Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurden nicht-parametrische Tests benutzt, für den Vergleich von kategorischen Variablen Chi²-Tests. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden

mittels Pearson Korrelationskoeffizienten berechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant erachtet. Es wurde SPSS Version 17 benutzt (53).

Meta-Analysen wurden mit Hilfe der RevMan Software der Cochrane Collaboration (55) durchgeführt (RevMan 5.0.24), Metaregressionsanalysen mit Comprehensive Metaanalysis software (4).

Schmerz Skalen wurden in 0-100 Werte umgerechnet. Die gepoolten, gewichteten Mittelwertdifferenzen ("pooled weighted mean difference" WMD) wurden berechnet, also der Unterschied zwischen Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn und Therapieende sowohl in den Placebo- als auch in den Verumgruppen unter Anwendung des "random effects model". Dieses Modell ist konservativer als das "fixed effect"-Modell und berücksichtigt sowohl die Varianz innerhalb als auch zwischen den Studien (36).

Um die WMD zwischen Behandlungsbeginn und -ende sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe zu ermitteln, wurde nach den IMMPACT Empfehlungen (Initiative of Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials) eine Veränderung von <10 Punkten auf einer 0-100 Skala als keine Verbesserung, von 10-20 Punkten als minimale und von 20-27 Punkten als moderate Verbesserung gewertet (13).

Es wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen (standardized mean differences, SMD) von Schmerz zwischen Therapiebeginn und -ende mittels "random effects model" berechnet, um die Ergebnisse mit anderen Studien über Placebowirkung bei chronischen Schmerzen vergleichen zu können (28; 66).

Die Berechnung, in welchem Ausmaß die Verbesserung der Verumgruppe durch Placebo bedingt war, wurde gemäß der Berechnungsmethode einer systematischen Übersichtsarbeit über die Placebowirkung bei Antidepressiva durchgeführt (49).

Die I^2 Statistik wurde benutzt, um die Heterogenität zwischen den Studien zu schätzen, welche nicht durch Zufall, sondern durch Unterschiede im Studiendesign oder den Patientencharakteristika bedingt sind. Werte > 50% weisen auf eine substantielle Heterogenität hin. τ^2 wurde errechnet, um zu erfassen, wie viel Heterogenität durch Subgruppenunterschiede erklärt werden konnte (25).

Der Einfluss von potentiellen Prädiktoren auf die Schmerzwirkung wurde durch Metaregression mittels "random-effects Modell" berechnet. τ^2 wurde über die Methode der größten Wahrscheinlichkeit berechnet (4).

Um Unterschiede zwischen Subgruppen zu überprüfen, wurde der p-Test der Interaktion mit vorher festgelegten zweiseitigen $p < 0.05$ verwendet (1).

3.11 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Subgruppen Analysen

Subgruppen Analysen wurden für folgende Variablen durchgeführt: Sponsoring durch pharmazeutische Firmen; Art der Publikation (veröffentlicht in Zeitschrift vs. Datenbank); Art der Verummedikation (Antidepressiva, Antikonvulsiva, andere); Applikationsart (oral, i.v., topisch); Zulassung durch die "Food and Drug Administration (FDA) bei FMS (Duloxetin, Milnacipran, Pregabalin) oder DPN (Duloxetin, Pregabalin); Studiendesign (cross-over, parallel, single blind run-in). Diese Subgruppenanalysen wurden ausgewertet, um mögliche Quellen klinischer Heterogenität zu überprüfen. Um die Hypothesen zu überprüfen, wurde ein p-Test der Interaktion durchgeführt um so Studien zu vergleichen, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden und welche, die in Zweit- und Drittweltländern durchgeführt wurden.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden vorher festgelegt sowohl für Studien mit als auch ohne ersetzte Daten (SD's geschätzt aus den Mittelwerten anderer Studien) und/oder Daten, die aus Abbildungen gewonnen wurden, mit und ohne "Intent-to-treat"-Analysen und Studien mit einem niedrigen (1-2) und moderaten (3-5) Jadad Score (29). Anschließend wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei DPN Studien, die einen reinen Schmerzscore benutzten, als auch bei Studien, die einen gemischten "neuropathischen Symptomscore" benutzten, der jedoch explizit Schmerz enthalten musste.

Fehlermöglichkeiten zwischen den Studien

Der Publikationsbias wurde durch "fail safe-n rates" kontrolliert (46) und den Rangkorrelationstest für die Funnel-plot-Asymmetrie. Der Test berechnet die Rangkorrelation zwischen dem standardisierten Interventionseffekt und dessen Standardfehler. Ein asymmetrischer Funnel Plot führt zu einer signifikanten Korrelation und kann auf einen Publikationsbias hinweisen (3).

4. Ergebnisse

4.1 Literatursuche

1251 FMS Studien und 1034 DPN Studien erfüllten die ersten Einschlusskriterien. Nach der Durchsicht der Zusammenfassungen erfüllten 107 FMS Studien und 112 DPN Studien unsere Kriterien. Die endgültige Auswahl enthält 72 FMS und 70 DPN Studien (siehe Abbildungen 9.4.1 und 9.4.2)

4.2 Studiencharakteristika

Studiendesign und Patientencharakteristika:

Es zeigte sich zwischen den beiden Krankheitsbildern kein signifikanter Unterschied zwischen Jahr des Studienbeginns, Publikationstyp, Studiendesign, Therapiedauer, Anzahl der Studienvsiten, Applikationsart des Medikaments oder Schmerzintensität bei Behandlungsbeginn.

Bei der DPN wurden die Studien an signifikant mehr Studienzentren durchgeführt, als auch in mehreren Ländern und über mehrere Kontinente verteilt. Es wurden häufiger Antikonvulsiva und weniger Antidepressiva angewendet. Die DPN-Studien hatten eine größere Patientenpopulation und schlossen mehr Männer, Nicht-Kaukasier und ältere Patienten ein, als FMS Studien (siehe Tabellen 9.3.2, 9.3.3, 9.3.4).

Zielvariablen

Alle FMS Studien und 93% der DPN Studien benutzten visuelle Analogskalen oder numerische Ratingskalen zur Schmerzstärkenerfassung. Die Einschätzung der Schmerzintensität erfolgte an Hand der durchschnittlichen Schmerzen der letzten 24 Stunden. Bei 7% der DPN Studien konnte nur ein Summenwert analysiert werden, der auch andere neuropathische Symptome enthielt wie z.B. Taubheit oder Parästhesien. In 78% der FMS und in 84% der DPN Studien waren Mittelwerte und Standardabweichungen zu Therapiebeginn und –ende angegeben. Deshalb war es gerechtfertigt, bei den restlichen Studien die fehlenden Werte durch Mittelwerte zu ersetzen (siehe Tabellen 9.3.5 und 9.3.6).

Studienqualität:

Die Jadad Scores der analysierten Studien finden sich in Tabellen 9.3.7 und 9.3.8 im Anhang. Die Mittelwerte der Jadad Scores differierten nicht zwischen FMS (M=2,9 (1,8)) und DPN (Mean=2,8 (1,7)) Studien ($p=0,79$).

Bewertung der Validität:

Die Übereinstimmung der Auswerter der Studien für die Studieneigenschaften und die Kennwerte der Zielvariablen variierten von 0,85 bis 0,91 und für die Studienqualität $r = 0,95$.

4.3. Gesamteffektstärke von Placebo auf Schmerz

FMS:

Die gepoolte WMD der Schmerzstärke zwischen Therapiebeginn und -ende bei FMS Placebogruppen war 7,69 (95% CI 6,1-9,29; $I^2=71\%$) (siehe Abb. 9.4.3) und in FMS Verumgruppen 17,38 (95% CI 15,29-19,48; $I^2=84\%$) (siehe Abb. 9.4.4) auf einer Skala von 0-100. Nach den IMMPACT Kategorien (13) zeigte die WMD von Placebo auf Schmerz keine klinisch relevante, die von Verum auf Schmerz eine minimale Verbesserung. Die gepoolte SMD auf Schmerz war in den FMS Placebo Gruppen 0,42 (95% CI 0,35-0,49; $I^2=53\%$), verglichen mit 0,82 (95% CI 0,72, $I^2=77\%$) in den Verumgruppen. Es zeigte sich eine hohe lineare Korrelation zwischen den WMD's ($r=0,69$, $p<0,0001$) und den SMD's ($r=0,73$, $p<0,001$) der Placebo- und Verumgruppen. Dies zeigt, dass Verbesserungen in den Placebo- und Verumgruppen stark voneinander abhängen.

Das Verhältnis der WMD's lässt den Schluss zu, dass 45% der Symptomlinderung in der Verumgruppe durch Placebowirkung bedingt war, basierend auf der Annahme, dass die Verumwirkung additiv zur Placebowirkung ist (49).

DPN

Die gepoolte WMD der Schmerzstärke zwischen Therapiebeginn und -ende bei der DPN war in den Placebogruppen 13,96 (95% CI 11,93-15,99, $I^2=85\%$) (siehe Abb. 9.4.5) und in den Verumgruppen 22,54 (95% CI 20,49-24,58, $I^2=85\%$) (siehe Abb. 9.4.6) auf einer Skala von 0-100. Die WMD von Placebo auf Schmerz war nach IMMPACT Kriterien (13) hinweisend für eine minimale, die von Verum für eine moderate Verbesserung. Die SMD in den DPN Placebo Gruppen war 0,71 (95% CI 0,61-0,81; $I^2=81\%$), verglichen mit den Verumgruppen $d=1,14$ (95% CI 1,02-1,25; $I^2=85\%$). Es zeigte sich eine moderate lineare Korrelation zwischen den WMD's ($r=0,47$, $p<0,001$) und eine hohe Korrelation der SMD's ($r=0,52$, $p<0,001$) der Placebo- und Verumgruppen. Die Symptomverbesserungen in den Placebo- und den Verumgruppen hingen moderat voneinander ab. Das Verhältnis der WMD's lässt den Schluss zu, dass 62% der Verumwirkung durch die Placebowirkung bedingt war,

ausgehend von der Annahme, dass die Verumwirkung additiv zur Placebowirkung ist (49).

Der p- test der Interaktion der Effektgröße von Placebo auf Schmerz war sowohl bei FMS- als auch bei DPN Studien signifikant ($p < 0,001$) (siehe auch Tabellen 9.3.5 und 9.3.6).

4.4 Subgruppen Analysen

Die Effektgröße von Placebo auf Schmerz zeigte keinen Unterschied bei Studien die in Amerika oder Europa durchgeführt wurden: FMS ($p=0,66$), DPN ($p=0,23$). Die Effektgröße von Placebo auf Schmerz zeigte bei der DPN ($p=0,61$) keinen Unterschied bei Studien die in Zweit- und Drittweltländern oder ausschließlich in Erstweltländern durchgeführt wurden, wohl aber beim FMS ($p=0,01$) (siehe Tabelle 9.3.9)

4.5 Sensitivitätsanalysen

Schließt man bei der DPN - Studien mit substituierten oder aus Abbildungen gewonnenen Daten aus, als auch Studien ohne "Intent-to-treat"- Analysen, mit niedrigen Jadad Scores und mit kombinierten neuropathischen Schmerzskalen, ändert sich der signifikante Effekt von Placebo auf die Schmerzstärke nicht. Dies gilt ebenfalls für die Studien beim FMS (siehe Tabelle 9.3.10).

4.6 Metaregressionsanalysen

Einfache lineare Regressionen zeigten beim FMS, dass die Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn ($\beta=0,28$, $p=0,003$), das inkrementelle Jahr des Studienbeginns ($\beta=0,31$, $p=0,008$), die Anzahl der Studienzentren ($\beta=0,09$, $p=0,0001$) und der Effekt der aktiven Medikation auf Schmerz ($\beta=0,22$, $p=0,003$) mit den gepoolten WMD`s von Placebo auf Schmerz assoziiert waren (siehe Tabelle 9.3.11).

Einfache lineare Regressionen bei der DPN zeigten, dass die Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn ($\beta=0,25$, $p=0,007$), das Jahr des Studienbeginns ($\beta=0,38$, $p=0,002$) und der Effekt der aktiven Medikation auf Schmerz ($\beta=0,60$, $p < 0,0001$) mit den gepoolten WMD`s von Placebo auf Schmerz (siehe Tabelle 9.3.11) assoziiert waren.

4.7 Risiko von Fehlern

Heterogenität:

Es ergab sich eine statistische Heterogenität für die Effektgröße auf Schmerz bei DPN- und FMS Studien.

Die Heterogenität wurde bei FMS - Studien um <50% gesenkt, wenn nur Studien aus Datenbanken, nur Antikonvulsiva als Verum, FDA- Zulassung und cross-over Designs berücksichtigt wurden. Der Placeboeffekt auf Schmerz war signifikant, außer bei Studien, die nicht von der Pharmaindustrie gesponsert wurden, die in Asien durchgeführt wurden, die eine topische Anwendung fanden oder die ein cross-over Design aufwiesen (siehe Tabelle 9.3.9).

Ebenfalls bei der DPN wurde die Heterogenität um < 50% gesenkt, bei Studien, die in Amerika durchgeführt wurden und die ein cross-over Design hatten. Der Placeboeffekt auf Schmerz blieb signifikant, außer bei Studien mit cross-over Design und mit topischer oder parenteraler Anwendung (siehe Tabelle 9.3.9).

Subgruppenanalysen wurden nicht korrigiert für Assoziationen mit anderen Faktoren.

Studienqualität

Es zeigte sich nach Metaregression kein signifikanter Zusammenhang zwischen Jadad Scores und gepoolten WMD`s von Placebo auf Schmerz bei DPN Studien ($\beta=-0,01$, $p=0,64$). Bei FMS Studien zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen Jadad Score und der gepoolten WMD auf Schmerz ($\beta=-1,39$, $p=0,004$). Dies zeigt, dass eine niedrige Studienqualität wie z.B. inadäquate Randomisierung oder Verblindung mit höheren Placeboresponseraten assoziiert sein kann (siehe Tabelle 9.3.9).

Publikationsbias

Kendalls Tau des Begg Rangkorrelationstests der gepoolten WMD (Verum Ende und Placebo Ende) war nicht signifikant sowohl bei den FMS Studien ($p=0,39$), als auch bei den DPN Studien ($p=0,43$) (3). Dies zeigt, dass keine relevanten Publikationsbias vorlagen.

Beim FMS würden 315 unveröffentlichte Studien, bei denen keine positive Placebowirkung festgestellt wurde, die gepoolte WMD auf 1,0 senken. Bei der DPN würden 1038 unveröffentlichte Studien, die keine positive Placeboresponse zeigen, die gepoolte WMD ebenfalls auf 1.0 reduzieren. Dies zeigt die Stabilität der Symptomverbesserungen in den Placebogruppen.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen

Nach den IMMPACT Kriterien (13) wurden keine klinisch relevanten durchschnittlichen Verbesserungen von Schmerz in den Placebogruppen beim FMS und minimale durchschnittliche Verbesserungen bei DPN Studien gefunden. Beim FMS waren 45%, bei der DPN 62% der Verumwirkung der Placebowirkung zuzurechnen. Die Placebowirkung war bei beiden Krankheitsbildern assoziiert mit Jahr des Studienbeginns, Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn und Effektgröße der Verumgruppe.

5.2 Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten, die sich mit Placebowirkungen in der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen beschäftigen

Höhe und Prädiktoren von Placebowirkungen

Die durchschnittliche Wirkung von Placebo in der Medizin ist gering, wie eine systematische Übersichtsarbeit über Placebo (27) zeigte. Diese Schlussfolgerung konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. In einer Analyse von Studien zu verschiedenen akuten und chronischen Schmerzsyndromen (30) war der gepoolte Effekt von Placebo auf Schmerz 3,2 Punkte (95% CI 1,6-4,7) auf einer Skala von 0-100. Dieser Effekt war somit geringer als der, der bei FMS- und DPN- Studien gefunden wurde.

Die SMD (Placebo im Vergleich zu nicht behandelten Kontrollen) auf Schmerz in einer systematischen Übersicht von Arthrosetudien war 0,51 (95% CI 0,46-0,55) (66) und lag somit in ihrer Höhe zwischen den SMDs von Placebo auf Schmerz bei FMS und DPN Studien.

Die beträchtliche Heterogenität der Effektgröße von Placebo auf Schmerz bei beiden Erkrankungsbildern bestätigt die Ergebnisse vorhergehender Analysen über Studien bei chronischen Schmerzen, dass das Ausmaß der Placebowirkung sehr unterschiedlich ist (18; 28).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen systematischer Übersichtsarbeiten über die Placebowirkung bei Arthrose (66) und einer gepoolten Analyse über drei Lamotrigin Studien bei neuropathischem Schmerz (28), war der schmerzlindernde Effekt von Placebo beim FMS und der DPN positiv assoziiert mit Schmerzintensität bei Behandlungsbeginn.

In Übereinstimmung mit Migräne - Studien (37) wurde keine Assoziation zwischen Alter, Geschlecht und Placebowirkungsraten gefunden (18). Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen gab es beim Reizdarmsyndrom eine Assoziation zwischen Placebowirkung und Alter (44).

Im Gegensatz zu Studien über die Placebowirkung in der Migräneprophylaxe (37) wurden in dieser Studie keine Unterschiede der Effektgrößen von Placebo bei Studien, die in Nord-Amerika oder Europa durchgeführt wurden, gefunden.

Bei einer RDS - Studie (10) waren höhere Placebowirkungsraten assoziiert mit einer längeren Studiendauer und einer höheren Anzahl von Studienvisiten. Dieser Zusammenhang verfehlte die Signifikanzgrenze beim FMS und der DPN. Allerdings ist es bemerkenswert, dass die Placebowirkung bei der DPN über die Zeit stabil war, wie auch bei einer Übersichtsarbeit mit Studien zu verschiedenen chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen gezeigt werden konnte (46).

Der deutliche Zusammenhang von Publikationsjahr und Placebowirkung, der auch in Arthrosestudien (66), als auch bei Studien über Depression (49) gezeigt werden konnte, ist schwer zu erklären. Sowohl Jahr des Studienbeginns, Patientenzahl, Anzahl von Studienzentren und teilnehmenden Ländern waren signifikant korreliert bei Studien mit Duloxetin und Pregabalin, die von großen Pharmakonzernen für beide Krankheitsbilder durchgeführt wurden. Waber et al. konnten zeigen, dass der analgetische Placeboeffekt größer war, je mehr die Patienten das Medikament als teuer und wertvoll erachteten (62). Beim FMS waren die Placebowirkungen in Studien die von der FDA genehmigt wurden höher, als bei denen, die nicht FDA-genehmigt waren. Außerdem zeigte sich dieser Effekt bei FMS Studien, die in Zweit- und Drittweltländern durchgeführt wurden, verglichen mit Studien, die ausschließlich in Erstweltländern durchgeführt wurden. Es ist möglich, dass große Multizenterstudien, die von bekannten Pharmafirmen auch in Zweit- und Drittweltländern mit teuren Medikamenten durchgeführt werden, höhere Therapieerwartungen induzieren, was sich wiederum in höheren Placeboraten äußert.

5.3 Ist die Placebowirkung auf den Placeboeffekt zurückzuführen?

Ein kürzlich erschienener Cochrane Artikel über Placeboanwendungen im klinischen Alltag argumentierte, dass die Placebo Effekte zumindest teilweise auf den natürlichen Krankheitsverlauf als auch auf Regression zur Mitte erklärt werden

können. Allerdings fanden die Autoren im Vergleich von Patienten der Placebogruppe mit nicht behandelten Patienten (natürlicher Krankheitsverlauf), eine statistisch signifikante SMD von Placebo auf Schmerz, die sehr variabel war, sogar in Studien mit niedrigem "risk of bias" (hedge's $g=0.25$; 95% CI 0.18-0.35) (28). Der Zusammenhang zwischen hohen Schmerzscores bei Behandlungsbeginn und hohen Placeboresponseraten beim FMS und der DPN kann die Annahme unterstützen, dass der Placeboeffekt Teil der Regression zum Mittelwert ist (49).

Der Effekt von Placebo auf Schmerz war positiv korreliert mit dem Jahr des Studienbeginns. Weil das Jahr des Studienbeginns und Schmerzintensität bei Behandlungsbeginn nicht signifikant assoziiert waren, wird angenommen, dass dieser Zusammenhang durch kontextabhängige Faktoren erklärt werden kann. Dies sind z. B. Faktoren, welche die Erwartungshaltung der Patienten beeinflussen wie Multizenterstudien, die von bekannten Pharmafirmen auch in Zweit- und Drittweltländern mit teuren Medikamenten durchgeführt werden.

Jahr des Studienbeginns und initiale Schmerzintensität waren nicht signifikant miteinander korreliert. Deshalb ist es möglich, dass die Ansprechraten bezüglich Schmerz in den Placebogruppen beim FMS und der DPN sowohl durch Placeboeffekt, als auch durch Regression zum Mittelwert bedingt sind.

5.4 Mechanismen der Placebowirkung

Rapaport et al nehmen an, dass sich der Placeboresponder vom Therapieresponder unterscheidet, also der Mechanismus der Schmerzlinderung ein anderer ist (47). In der vorliegenden Studie wurde eine starke Korrelation zwischen Effekten in den Placebo- und Verumgruppen gefunden. Diese starke Korrelation widerlegt die Annahme, dass Placebo- und Verumresponder unterschiedlich "funktionieren".

Über die Mechanismen, die den Placebowirkungen beim FMS und der DPN zugrunde liegen, kann nur spekuliert werden. Dworkin et al stellten die Hypothese auf, dass ein Placeboeffekt funktionierende deszendierende Leitungsbahnen voraussetzt. Dies ist eher bei der DPN der Fall, da meist periphere Nerven geschädigt sind, im Gegensatz zur PZN, bei der auch auf Rückenmarksebene Läsionen vorhanden sein können (14). Deshalb ist anzunehmen, dass aufgrund defizienter deszendierender Bahnen der Placeboeffekt beim FMS limitiert ist- obwohl eine experimentelle Studie zeigen konnte, dass Schmerzlinderung durch

Erwartungshaltung stärker ist als Defizite in deszendierenden Leitungsbahnen bei FMS Patienten (21).

5.5 Einschränkungen der Studie

Methoden

Die größten Einschränkungen bei Metaanalysen stellen Publikationsbias dar sowie die Qualität der eingeschlossenen Studien und fehlende Daten (49). Es konnten jedoch keine Hinweise für einen Publikationsbias in dieser Studie gefunden werden. Die ausgeschlossenen Studien waren hauptsächlich Studien mit kleiner Fallzahl, die vor 2000 durchgeführt wurden. Diese Auswertungen hätten wahrscheinlich die Ergebnisse dieser Arbeit nicht verändert. Im Gegensatz zu einem kürzlich erschienenen Artikel über Placebowirkung bei PZN versus DPN, in dem keine Metaanalyse mittels random-effects Modell aufgrund fehlender Daten möglich war (14), waren wir in der Lage diese durchzuführen, in dem die fehlenden Daten durch Substitution ersetzt wurden. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der Effekt auf Schmerz unbeeinträchtigt war von solchen Rechenvorgängen. Einige der eingeschlossenen Studien berichteten nicht detailliert über das Studienkollektiv, so dass die Aussagekraft bei der Metaregression von Schmerzreduktionen mit Alter, Geschlecht und Rasse eingeschränkt war. Die Heterogenität war substantiell für die meisten Vergleiche und nur im Einzelfall durch Subgruppenvergleiche erklärbar. Die Gründe für die Heterogenität blieben unbekannt. Die Methode, mit der der Prozentsatz der Schmerzlinderung in der Verumgruppe ermittelt wurde, die der Placeboresponse zuzurechnen war, ist nicht durch Studien belegt und ist somit mit Vorsicht zu interpretieren.

Die vorliegende Analyse unterschätzte die potentiellen Effekte auf Placebo aus zwei Gründen: Erstens wurde eine Vergleichsanalyse der Behandlungsarme durchgeführt. Die Patienten beider Behandlungsarme (Placebo und Verum) waren sich der Möglichkeit bewusst, sich im Placeboarm zu befinden. Die Effekte in der Placebogruppe hätten höher ausfallen können, wären beide Arme als Interventionsgruppen geplant gewesen. Zweitens kann man von dem allgemeinen Placeboeffekt nicht eine individuelle Placeboresponse ableiten. Teilnehmer, mit positiver Placeboresponse (z.B. mindestens 30% Schmerzreduktion) haben wahrscheinlich eine viel höhere Placebowirkung als der durchschnittliche Effekt (60).

Analysierte Variablen

Meta-Analysen sind nur begrenzt in der Lage, zum Verständnis der Faktoren, welche die Placebowirkung bedingen, beizutragen, da sie diese Faktoren nicht erfassen bzw. nicht variieren können (45). So konnte der Einfluss von Ko-Medikation auf die Placebowirkung nicht überprüft werden, da ihr Umfang in den Studien nicht erwähnt war. Die patienten-bezogenen Faktoren auf die Placebowirkung, wie Persönlichkeitsmerkmale oder Erwartungshaltung konnten nicht untersucht werden, da diese Merkmale in den analysierten Studien nicht erwähnt waren, wie es bei Studien zu RDS (34) oder Rückenschmerzen (64) der Fall war. Darüberhinaus konnte lediglich der Einfluss der Quantität der Arzt-Patient Beziehung bewertet werden, nicht aber der Einfluss der Qualität. Eine aktuelle RDS Studie zeigte, dass der Effekt einer Placebo Akupunktur durch die Qualität der Arzt-Patient Beziehung wie Wärme, Aufmerksamkeit und Vertrauen verstärkt werden konnte (31). Letztendlich können verbale Suggestion und Verhalten des medizinischen Personals sowie schriftliche, dem Patienten ausgehändigte Informationen eine große Variabilität aufweisen. Dies kann einen beträchtlichen Einfluss auf die Placebowirkung haben (45).

6 Schlussfolgerungen

Eine minimale durchschnittliche Schmerzlinderung nach klinischen Maßstäben in der Placebogruppe konnte lediglich in DPN Studien, nicht jedoch in FMS-Studien nachgewiesen werden. Deshalb kann Placebo nicht für die Behandlung des FMS empfohlen werden. Placeboeffekte können jedoch bei der Behandlung mit Verum genutzt werden. Die Wirksamkeit einer Therapie kann von ärztlicher Seite durch Faktoren wie empathisches Verhalten und einem einfühlsamen Interaktionsstil gesteigert werden (23). Außerdem können positive Erwartungshaltung und Suggestion in der klinischen Praxis genutzt werden, um die Wirksamkeit einer Therapie zu verstärken (59).

Um sowohl ethischen Bedenken, als auch dem Problem des Placebo-Paradoxons gerecht zu werden, schlägt Newman einen ehrlichen und offenen Gebrauch von Placebo vor (41). In einer RDS-Studie konnte die Überlegenheit von ehrlichem Placebo gegenüber keiner Therapie gezeigt werden (31).

Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer stellte fest: „Stehen mehrere, praktisch gleichwertige Methoden zur Verfügung, so z.B. der Einsatz von Verum oder Placebo, darf der Arzt das nach seinem Ermessen am besten geeignete Mittel bzw.

Verfahren wählen. Stehen mehrere gleich geeignete Mittel bzw. Verfahren zur Verfügung, ist dasjenige zu wählen, welches den Heilerfolg am besten gewährleistet und in den damit verbundenen Nebenwirkungen am wenigsten schädigend ist“ (6). In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der o.g. Empfehlungen sehen wir Studien zur Wirksamkeit von offener und versteckter Placebogabe bei DPN für sinnvoll, um das Potential von Placebo in der Schmerztherapie zu überprüfen.

7. Zusammenfassung

Die Höhe der Placebowirkung und ihr Einfluss auf die Verumwirkung beim Fibromyalgiesyndrom (FMS) und der diabetischen peripheren Neuropathie (DPN) wurden bis jetzt nicht untersucht.

Eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, SCOPUS, CENTRAL, des U.S. National Institutes of Health und der Pharmaceutical Research and Manufacturers of America wurde bis Juli 2010 durchgeführt. Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien bei Patienten mit FMS und DPN eingeschlossen, in denen ein pharmazeutischer Wirkstoff mit pharmakologischem Placebo verglichen wurde.

Schmerz Skalen wurden in 0-100 Einheiten konvertiert und die "pooled weighted mean difference" (WMD) berechnet, d.h. den Unterschied zwischen Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn und Therapieende sowohl in den Placebo- als auch in den Verumgruppen unter Anwendung des "random effects model".

Insgesamt 72 Studien beim FMS (9827 Patienten) und 70 Studien bei der DPN (10297 Patienten) konnten in die Analyse eingeschlossen werden.

Die gepoolte WMD in der FMS Placebogruppe war 7,69 (95% CI 6,10-9,29) und 17,11 (95% CI 16,41-17,90) bei der DPN. In der Verumgruppe betrug die WMD beim FMS 13,96 (95% CI 11,93-15,99) und bei der DPN 22,54 (95% CI 20,49-24,58).

Die Verumwirkung beim FMS war zu 45% und bei der DPN zu 62% durch die Placebowirkung bedingt.

Die Placebowirkung war bei der DPN höher als beim FMS ($p < 0,001$). Die Placebowirkung stand nicht in Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder Rasse. Eine positive Korrelation zeigte sich jedoch beim Jahr des Studienbeginns, Schmerzintensität bei Therapiebeginn und Effektgröße in der Verumgruppe und zwar bei beiden Krankheitsbildern.

8. Literaturverzeichnis

1. Altman, D.G., Bland, J.M. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 326 (2003) 219.
2. Andre-Obadia, N., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain* 152 (2011) 1233-1237.
3. Begg, C.B., Mazumdar, M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50 (1994) 1088-1101.
4. Biostat. Comprehensive metaanalysis software [Computer program]. Version 2.0. Englewood, 2010.
5. Bostick, N.A., Sade, R., Levine, M.A., Stewart, D.M., Jr. Placebo use in clinical practice: report of the American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs. *The Journal of clinical ethics* 19 (2008) 58-61.
6. Bundesärztekammer. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin", Deutscher Ärzteverlag, Berlin, 2010
7. Cochrane, A.L. Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services" 1972. *Control Clin Trials* 10 (1989) 428-433.
8. Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T.D., Ingvar, M., Benedetti, F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain* 151 (2010) 430-439.
9. Crombez, G., Wiech, K. You may (not always) experience what you expect: in search for the limits of the placebo and nocebo effect. *Pain* 152 (2011) 1449-1450.
10. Dorn, S.D., Kaptchuk, T.J., Park, J.B., Nguyen, L.T., Canenguez, K., Nam, B.H., Woods, K.B., Conboy, L.A., Stason, W.B., Lembo, A.J. A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 19 (2007) 630-637.
11. Duden online (2011), "Placebo", (<http://www.duden.de/suchen/dudenonline/Placebo>), Stand 01.07.2011
12. Dworkin, R.H., Turk, D.C., Peirce-Sandner, S., McDermott, M.P., Farrar, J.T., Hertz, S., Katz, N.P., Raja, S.N., Rappaport, B.A. Placebo and treatment group responses in postherpetic neuralgia vs. painful diabetic peripheral neuropathy clinical trials in the REPORT database. *Pain* 150 (2010) 12-16.
13. Dworkin, R.H., Turk, D.C., Wyrwich, K.W., Beaton, D., Cleeland, C.S., Farrar, J.T., Haythornthwaite, J.A., Jensen, M.P., Kerns, R.D., Ader, D.N., Brandenburg, N., Burke, L.B., Cella, D., Chandler, J., Cowan, P., Dimitrova, R., Dionne, R., Hertz, S., Jadad, A.R., Katz, N.P., Kehlet, H., Kramer, L.D., Manning, D.C., McCormick, C., McDermott, M.P., McQuay, H.J., Patel, S., Porter, L., Quessy, S., Rappaport, B.A., Rauschkolb, C., Revicki, D.A., Rothman, M., Schmadler, K.E., Stacey, B.R., Stauffer, J.W., von Stein, T., White, R.E.,

- Witter, J., Zavisic, S. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9 (2008) 105-121.
14. Enck, P., Benedetti, F., Schedlowski, M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 59 (2008) 195-206.
15. Enck, P., Zipfel, S., Klosterhalfen, S. [The placebo effect in medicine]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 52 (2009) 635-642.
16. Ernst, E., Resch, K.L. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 311 (1995) 551-553.
17. Evers, S., Marziniak, M., Frese, A., Gralow, I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia* 29 (2009) 436-444.
18. Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., Jensen, T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150 (2010) 573-581.
19. Finniss, D.G., Kaptchuk, T.J., Miller, F., Benedetti, F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 375 (2010) 686-695.
20. Garud, S., Brown, A., Cheifetz, A., Levitan, E.B., Kelly, C.P. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 53 (2008) 875-891.
21. Goffaux, P., de Souza, J.B., Potvin, S., Marchand, S. Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain* 145 (2009) 18-23.
22. Grunbaum, A. The placebo concept. *Behav Res Ther* 19 (1981) 157-167.
23. Häuser, W. Systematische Übersicht und Metaanalyse: Placebo Responder in randomisierten kontrollierten Medikamenten-Studien des Fibromyalgiesyndroms. *Der Schmerz* (2011)
24. Hauser, W., Petzke, F., Uceyler, N., Sommer, C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology* 50 (2011) 532-543.
25. Higgins, J., Green, S. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions", John Wiley & Sons, West Sussex, 2008
26. Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med* 256 (2004) 91-100.
27. Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) CD003974.
28. Irizarry, M.C., Webb, D.J., Ali, Z., Chizh, B.A., Gold, M., Kinrade, F.J., Meisner, P.D., Blum, D., Silver, M.T., Weil, J.G. Predictors of placebo response in pooled lamotrigine neuropathic pain clinical trials. *Clin J Pain* 25 (2009) 469-476.

29. Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., Gavaghan, D.J., McQuay, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17 (1996) 1-12.
30. Kamper, S.J., Machado, L.A., Herbert, R.D., Maher, C.G., McAuley, J.H. Trial methodology and patient characteristics did not influence the size of placebo effects on pain. *J Clin Epidemiol* 61 (2008) 256-260.
31. Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Conboy, L.A., Davis, R.B., Kerr, C.E., Jacobson, E.E., Kirsch, I., Schyner, R.N., Nam, B.H., Nguyen, L.T., Park, M., Rivers, A.L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D.A., Goldman, P., Lembo, A.J. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 336 (2008) 999-1003.
32. Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Deykin, A., Wayne, P.M., Lasagna, L.C., Epstein, I.O., Kirsch, I., Wechsler, M.E. Do "placebo responders" exist? *Contemp Clin Trials* 29 (2008) 587-595.
33. Katz, J., Finnerup, N.B., Dworkin, R.H. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 70 (2008) 263-272.
34. Kelley, J.M., Lembo, A.J., Ablon, J.S., Villanueva, J.J., Conboy, L.A., Levy, R., Marci, C.D., Kerr, C.E., Kirsch, I., Jacobson, E.E., Riess, H., Kaptchuk, T.J. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 71 (2009) 789-797.
35. Krogsboll, L.T., Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 9 (2009) 1.
36. Laird, N.M., Mosteller, F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Technol Assess Health Care* 6 (1990) 5-30.
37. Macedo, A., Banos, J.E., Farre, M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 12 (2008) 68-75.
38. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62 (2009) 1006-1012.
39. Moore, R.A., Smugar, S.S., Wang, H., Peloso, P.M., Gammaitoni, A. Numbers-needed-to-treat analyses--do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain* 151 (2010) 592-597.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>) Stand: 01.07.2010.
41. Newman, D.H. *Hippocrates' Shadow: Secrets from the House of Medicine*. Scribner Book Company, New York, 2008.

42. Oh, V.M.S. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* 309 (1994) 69-70.
43. Orwin, R.G. A Fail-Safe N for Effect Size in Meta-Analysis. *Journal of Educational Statistics* 8 (1983) 157-159.
44. Pitz, M., Cheang, M., Bernstein, C.N. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (2005) 237-247.
45. Price, D.D., Finniss, D.G., Benedetti, F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 59 (2008) 565-590.
46. Quessy, S.N., Rowbotham, M.C. Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 138 (2008) 479-483.
47. Rapaport, M.H., Pollack, M., Wolkow, R., Mardekian, J., Clary, C. Is placebo response the same as drug response in panic disorder? *Am J Psychiatry* 157 (2000) 1014-1016.
48. Rief, W. Lessons to be learned from placebo groups in clinical trials. *Pain* 152 (2011) 1693-1694.
49. Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A.J., Hofmann, S.G. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 118 (2009) 1-8.
50. Roche Lexikon Medizin (2003), "Placebo", (<http://www.tk.de/rochelexikon/>), Stand 2011.
51. Shapiro, A.K. A Historic and Heuristic Definition of the Placebo. *Psychiatry* 27 (1964) 52-58.
52. Shapiro, A.K., Shapiro, E. *The powerful placebo: From ancient priest to modern physician*. Johns Hopkins University Press, Baltimore-London, 1997, first edition
53. SPSS Inc. *IBM SPSS Statistics [Computer program]*. Version 17, Chicago, 2010
54. Staud, R., Price, D.D. Importance of Measuring Placebo Factors in Complex Clinical Trials. *Pain* 138 (2008) 474.
55. The Nordic Cochrane Centre. *Review Manager (RevMan) [Computer program]*. Version 5.0 for Windows. Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2009.
56. Tilburt, J.C., Emanuel, E.J., Kaptchuk, T.J., Curlin, F.A., Miller, F.G. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 337 (2008) a1938.
57. Turner, J.A., Deyo, R.A., Loeser, J.D., Von Korff, M., Fordyce, W.E. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 271 (1994) 1609-1614.
58. van Laarhoven, A.I., Evers, A.W. Response to the commentary "You may (not always) experience what you expect: In search of the limits of the placebo and nocebo effect". *Pain* 152 (2011) 1931-1932.
59. van Laarhoven, A.I., Vogelaar, M.L., Wilder-Smith, O.H., van Riel, P.L., van de Kerkhof,

- P.C., Kraaimaat, F.W., Evers, A.W. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain* 152 (2011) 1486-1494.
60. Vase, L., Petersen, G.L., Riley, J.L., 3rd, Price, D.D. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain* 145 (2009) 36-44.
61. Vase, L., Riley, J.L., 3rd, Price, D.D. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 99 (2002) 443-452.
62. Waber, R.L., Shiv, B., Carmon, Z., Ariely, D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 299 (2008) 1016-1017.
63. Wampold, B.E., Minami, T., Tierney, S.C., Baskin, T.W., Bhati, K.S. The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *J Clin Psychol* 61 (2005) 835-854.
64. Wasan, A.D., Kaptchuk, T.J., Davar, G., Jamison, R.N. The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain Med* 7 (2006) 217-228.
65. Weimer, K., Horing, B., Klosterhalfen, S., Enck, P. [Placebo response : In studies on pain and under other clinical conditions.]. *Schmerz* 25 (2011) 325-335.
66. Zhang, W., Robertson, J., Jones, A.C., Dieppe, P.A., Doherty, M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 67 (2008) 1716-1723.
67. Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K.J., Meissner, H.P., Lobisch, M., Schutte, K., Gries, F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 38 (1995) 1425-1433.

8.1: Eingeschlossene Studien DPN

1. Agrawal, R.P., Choudhary, R., Sharma, P., Sharma, S., Beniwal, R., Kaswan, K., Kochar, D.K. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 77 (2007) 161-167.
2. Agrawal, R.P., Goswami, J., Jain, S., Kochar, D.K. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 83 (2009) 371-378.
3. Amin, P., Sturrock, N.D. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 20 (2003) 114-118.
4. Arezzo, J.C., Rosenstock, J., Lamoreaux, L., Pauer, L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 8 (2008) 33.
5. Atli, A., Dogra, S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med* 6 (2005) 225-234.
6. Backonja, M., Beydoun, A., Edwards, K.R., Schwartz, S.L., Fonseca, V., Hes, M., LaMoreaux, L., Garofalo, E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280 (1998) 1831-1836.
7. Beydoun, A., Shaibani, A., Hopwood, M., Wan, Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 113 (2006) 395-404.
8. Cohen, K.L., Lucibello, F.E., Chomiak, M. Lack of effect of clonidine and pentoxifylline in short-term therapy of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 13 (1990) 1074-1077.
9. Cohen, S.M., Mathews, T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy. *Angiology* 42 (1991) 741-746.
10. De Grandis, D., Minardi, C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 3 (2002) 223-231.
11. Dejgard, A., Petersen, P., Kastrup, J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1 (1988) 9-11.
12. Dogra, S., Beydoun, S., Mazzola, J., Hopwood, M., Wan, Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 9 (2005) 543-554.
13. Eisenberg, E., Lurie, Y., Braker, C., Daoud, D., Ishay, A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 57 (2001) 505-509.
14. Eli, L. Protocol No. NCT00408993: Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in China. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00408993?term=eli+lilly+duloxetine+diabetic+neuropat>)

hy&rank=5), Stand: 01.07. 2010

15. Eli, L. Protocol No. NCT00552175: A Study for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain.
(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552175?term=eli+lilly+duloxetine+diabetic+neuropathic&rank=4>), Stand: 01.07. 2010
16. Freeman, R., Raskin, P., Hewitt, D.J., Vorsanger, G.J., Jordan, D.M., Xiang, J., Rosenthal, N.R. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 23 (2007) 147-161.
17. Gill, J.S., Williams, G., Ghatei, M.A., Hetreed, A.H., Mather, H.M., Bloom, S.R. Effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on diabetic neuropathy. *Diabete Metab* 16 (1990) 296-302.
18. Gimbel, J.S., Richards, P., Portenoy, R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 60 (2003) 927-934.
19. Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Lee, T.C., Iyengar, S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116 (2005) 109-118.
20. Gorson, K.C., Schott, C., Herman, R., Ropper, A.H., Rand, W.M. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 (1999) 251-252.
21. Grosskopf, J., Mazzola, J., Wan, Y., Hopwood, M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 114 (2006) 177-180.
22. Group, T.C.S. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy With Topical Capsaicin. *Arch Intern Med* 151 (1991) 2225-2229.
23. Hanna, M., O'Brien, C., Wilson, M.C. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 12 (2008) 804-813.
24. Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S., Greene, D., Raskin, P., Donofrio, P., Cornblath, D., Sachdeo, R., Siu, C.O., Kamin, M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50 (1998) 1842-1846.
25. Jensen, M.P., Friedman, M., Bonzo, D., Richards, P. The validity of the neuropathic pain scale for assessing diabetic neuropathic pain in a clinical trial. *Clin J Pain* 22 (2006) 97-103.
26. Johnson&Johnson. Protocol No. NCT00455520: A randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate tapentadol in patients with painful diabetic polyneuropathy.
(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455520?term=johnson%26johnson+tapentadol&rank=15>), Stand: 01.07. 2010
27. Kastrup, J., Petersen, P., Dejgard, A., Angelo, H.R., Hilsted, J. Intravenous lidocaine infusion--a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 28 (1987) 69-75.

28. Kochar, D.K., Jain, N., Agarwal, R.P., Srivastava, T., Agarwal, P., Gupta, S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 106 (2002) 248-252.
29. Kochar, D.K., Rawat, N., Agrawal, R.P., Vyas, A., Beniwal, R., Kochar, S.K., Garg, P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 97 (2004) 33-38.
30. Lesser, H., Sharma, U., LaMoreaux, L., Poole, R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 63 (2004) 2104-2110.
31. Mendel, C.M., Klein, R.F., Chappell, D.A., Dere, W.H., Gertz, B.J., Karam, J.H., Lavin, T.N., Grunfeld, C. A trial of amitriptyline and fluphenazine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 255 (1986) 637-639.
32. Oskarsson, P., Ljunggren, J.G., Lins, P.E. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 20 (1997) 1594-1597.
33. Pfizer. Protocol No. A9451008: A 15 week, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study of neurontin (gabapentin) for efficacy and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&indication_id=840&sort=c.company_name&page=1&drug_id=330), Stand: 01.07.2010
34. Pfizer. Protocol No. A0081030: A 14 week, double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of pregabalin (150-600mg/day) using a flexible, optimized dose schedule in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (DPN). (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&indication_id=1084&sort=c.company_name&page=1&drug_id=2504), Stand: 01.07. 2010
35. Pfizer. Protocol No. A0081060: A 13 week, double blind, placebo controlled phase 4 trial of pregabalin for relief of pain in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&indication_id=840&sort=c.company_name&page=1&drug_id=1725), Stand: 01.07. 2010
36. Pfizer. Protocol No. 1008-040: A placebo controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&indication_id=840&sort=c.company_name&page=1&drug_id=1952), Stand: 01.07. 2010
37. Pfizer. Protocol No. A0081163: Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of pregabalin in the treatment for pain associated with diabetic peripheral neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&indication_id=1181&sort=c.company_name&page=1&drug_id=10049), Stand: 01.07. 2010
38. Raskin, J., Pritchett, Y.L., Wang, F., D'Souza, D.N., Waninger, A.L., Iyengar, S., Wernicke, J.F. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 6 (2005) 346-

356.

39. Raskin, P., Donofrio, P.D., Rosenthal, N.R., Hewitt, D.J., Jordan, D.M., Xiang, J., Vinik, A.I. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 63 (2004) 865-873.
40. Rauck, R.L., Shaibani, A., Biton, V., Simpson, J., Koch, B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 23 (2007) 150-158.
41. Richter, R.W., Portenoy, R., Sharma, U., Lamoreaux, L., Bockbrader, H., Knapp, L.E. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 6 (2005) 253-260.
42. Ropper, A.H., Gorson, K.C., Gooch, C.L., Weinberg, D.H., Pieczek, A., Ware, J.H., Kershen, J., Rogers, A., Simovic, D., Schratzberger, P., Kirchmair, R., Losordo, D. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial. *Ann Neurol* 65 (2009) 386-393.
43. Rosenstock, J., Tuchman, M., LaMoreaux, L., Sharma, U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 110 (2004) 628-638.
44. Rowbotham, M.C., Duan, W.R., Thomas, J., Nothaft, W., Backonja, M.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 146 (2009) 245-252.
45. Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., Lei, D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 110 (2004) 697-706.
46. Sandercock, D., Cramer, M., Wu, J., Chiang, Y.K., Biton, V., Heritier, M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 32 (2009) e20.
47. Scheffler, N.M., Sheitel, P.L., Lipton, M.N. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 81 (1991) 288-293.
48. Selvarajah, D., Gandhi, R., Emery, C.J., Tesfaye, S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 33 (2010) 128-130.
49. Shaibani, A., Fares, S., Selam, J.L., Arslanian, A., Simpson, J., Sen, D., Bongardt, S. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. *J Pain* 10 (2009) 818-828.
50. Simpson, D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 3 (2001) 53-62.
51. Sindrup, S.H., Bjerre, U., Dejgaard, A., Brosen, K., Aaes-Jorgensen, T., Gram, L.F. The

selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 52 (1992) 547-552.

52. Sindrup, S.H., Graf, A., Sfikas, N. The NK1-receptor antagonist TKA731 in painful diabetic neuropathy: a randomised, controlled trial. *Eur J Pain* 10 (2006) 567-571.

53. Stracke, H., Gaus, W., Achenbach, U., Federlin, K., Bretzel, R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116 (2008) 600-605.

54. Stracke, H., Meyer, U.E., Schumacher, H.E., Federlin, K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15 (1992) 1550-1555.

55. Tandan, R., Lewis, G.A., Krusinski, P.B., Badger, G.B., Fries, T.J. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 15 (1992) 8-14.

56. Thienel, U., Neto, W., Schwabe, S.K., Vijapurkar, U. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 110 (2004) 221-231.

57. Tolle, T., Freynhagen, R., Versavel, M., Trostmann, U., Young, J.P., Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 12 (2008) 203-213.

58. Valk, G.D., Kappelle, A.C., Tjon, A.T.A.M., Bravenboer, B., Bakker, K., Michels, R.P., Groenhout, C.M., Bertelsmann, F.W. Treatment of diabetic polyneuropathy with the neurotrophic peptide ORG 2766. *J Neurol* 243 (1996) 257-263.

59. Vinik, A.I., Tuchman, M., Safirstein, B., Corder, C., Kirby, L., Wilks, K., Quessy, S., Blum, D., Grainger, J., White, J., Silver, M. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 128 (2007) 169-179.

60. Vrethem, M., Boivie, J., Arnqvist, H., Holmgren, H., Lindstrom, T., Thorell, L.H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 13 (1997) 313-323.

61. Wernicke, J.F., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., Waninger, A., Tran, P., Iyengar, S., Raskin, J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 67 (2006) 1411-1420.

62. Wright, J.M., Oki, J.C., Graves, L., 3rd. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 31 (1997) 29-34.

63. Wyeth. Protocol No. NCT00283842: Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained-release (DVS SR) in Adult Outpatients With Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00283842?term=wyeth+desvenlafaxine+diabetic&rank=2>), Stand: 01.07.2010

64. Wymer, J.P., Simpson, J., Sen, D., Bongardt, S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 25 (2009) 376-385.
65. Yuan, R.Y., Sheu, J.J., Yu, J.M., Chen, W.T., Tseng, I.J., Chang, H.H., Hu, C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 72 (2009) 1473-1478.
66. Yuen, K.C., Baker, N.R., Rayman, G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 25 (2002) 1699-1703.
67. Ziegler, D., Ametov, A., Barinov, A., Dyck, P.J., Gurieva, I., Low, P.A., Munzel, U., Yakhno, N., Raz, I., Novosadova, M., Maus, J., Samigullin, R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 29 (2006) 2365-2370.
68. Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K.J., Meissner, H.P., Lobisch, M., Schutte, K., Gries, F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 38 (1995) 1425-1433.
69. Ziegler, D., Hidvegi, T., Gurieva, I., Bongardt, S., Freynhagen, R., Sen, D., Sommerville, K. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 33 (2010) 839-841.
70. Ziegler, D., Movsesyan, L., Mankovsky, B., Gurieva, I., Abylaiuly, Z., Strokov, I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 32 (2009) 1479-1484.

8.2: Eingeschlossene Studien FMS

1. Ali, A., Njike, V.Y., Northrup, V., Sabina, A.B., Williams, A.L., Liberti, L.S., Perlman, A.I., Adelson, H., Katz, D.L. Intravenous micronutrient therapy (Myers' Cocktail) for fibromyalgia: a placebo-controlled pilot study. *J Altern Complement Med* 15 (2009) 247-257.
2. Anderberg, U.M., Marteinsdottir, I., von Knorring, L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 4 (2000) 27-35.
3. Andersson, M., Bagby, J.R., Dyrehag, L., Gottfries, C. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain* 2 (1998) 133-142.
4. Arnold, L.M., Gendreau, R.M., Palmer, R.H., Gendreau, J.F., Wang, Y. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62 (2010) 2745-2756.
5. Arnold, L.M., Goldenberg, D.L., Stanford, S.B., Lalonde, J.K., Sandhu, H.S., Keck, P.E., Jr., Welge, J.A., Bishop, F., Stanford, K.E., Hess, E.V., Hudson, J.I. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 56 (2007) 1336-1344.
6. Arnold, L.M., Hess, E.V., Hudson, J.I., Welge, J.A., Berno, S.E., Keck, P.E., Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 112 (2002) 191-197.
7. Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., Wohlreich, M., Detke, M.J., Iyengar, S., Goldstein, D.J. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50 (2004) 2974-2984.
8. Arnold, L.M., Rosen, A., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., Goldstein, D.J., Iyengar, S., Wernicke, J.F. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119 (2005) 5-15.
9. Arnold, L.M., Russell, I.J., Diri, E.W., Duan, W.R., Young, J.P., Jr., Sharma, U., Martin, S.A., Barrett, J.A., Haig, G. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 9 (2008) 792-805.
10. Bell, I.R., Lewis, D.A., 2nd, Brooks, A.J., Schwartz, G.E., Lewis, S.E., Walsh, B.T., Baldwin, C.M. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 43 (2004) 577-582.
11. Bennett, R.M., Gatter, R.A., Campbell, S.M., Andrews, R.P., Clark, S.R., Scarola, J.A. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 31 (1988) 1535-1542.
12. Bennett, R.M., Kamin, M., Karim, R., Rosenthal, N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized,

placebo-controlled study. *Am J Med* 114 (2003) 537-545.

13. Biasi, G., Manca, S., Manganelli, S., Marcolongo, R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 18 (1998) 13-19.
14. Branco, J.C., Zachrisson, O., Perrot, S., Mainguy, Y. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 37 (2010) 851-859.
15. Carette, S., Bell, M.J., Reynolds, W.J., Haraoui, B., McCain, G.A., Bykerk, V.P., Edworthy, S.M., Baron, M., Koehler, B.E., Fam, A.G., et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 37 (1994) 32-40.
16. Carette, S., McCain, G.A., Bell, D.A., Fam, A.G. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 29 (1986) 655-659.
17. Carette, S., Oakson, G., Guimont, C., Steriade, M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 38 (1995) 1211-1217.
18. Caruso, I., Sarzi Puttini, P., Cazzola, M., Azzolini, V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 18 (1990) 201-209.
19. Caruso, I., Sarzi Puttini, P.C., Boccassini, L., Santandrea, S., Locati, M., Volpato, R., Montrone, F., Benvenuti, C., Beretta, A. Double-blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 15 (1987) 154-159.
20. Chappell, A.S., Bradley, L.A., Wiltse, C., Detke, M.J., D'Souza, D.N., Spaeth, M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 1 (2009) 91-102.
21. Clark, S., Tindall, E., Bennett, R.M. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 12 (1985) 980-983.
22. Clauw, D.J., Mease, P., Palmer, R.H., Gendreau, R.M., Wang, Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 30 (2008) 1988-2004.
23. Crofford, L.J., Rowbotham, M.C., Mease, P.J., Russell, I.J., Dworkin, R.H., Corbin, A.E., Young, J.P., Jr., LaMoreaux, L.K., Martin, S.A., Sharma, U. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52 (2005) 1264-1273.
24. Distler, O., Eich, W., Dokoupilova, E., Dvorak, Z., Fleck, M., Gaubitz, M., Hechler, M., Jansen, J.P., Krause, A., Bendszus, M., Pache, L., Reiter, R., Muller-Ladner, U. Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 62 (2010) 291-300.

25. Edwards, A.M., Blackburn, L., Christie, S., Townsend, S., David, J. Food Supplements in the Treatment of Primary Fibromyalgia: A Double-blind, Crossover Trial of Anthocyanidins and Placebo. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 10 (2000) 189-199.
26. Farber, L., Stratz, T.H., Bruckle, W., Spath, M., Pongratz, D., Lautenschlager, J., Kotter, I., Zoller, B., Peter, H.H., Neeck, G., Welzel, D., Muller, W. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 21 (2001) 1-13.
27. Finckh, A., Berner, I.C., Aubry-Rozier, B., So, A.K. A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 32 (2005) 1336-1340.
28. Ginsberg, F., Joos, E., Górczy, J., Brahwyl, J., Vandekerckhove, K., Famaey, J.-P. A Pilot Randomized Placebo-Controlled Study of Pirlindole in the Treatment of Primary Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 6 (1998) 5-17.
29. Ginsberg, F., Mancaux, A., Joos, E., Vanhove, P., Famaey, J.-P. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sustained-Release Amitriptyline in Primary Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 4 (1996) 37-47.
30. Glaxo. Protocol No. 29060/433: Treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of paroxetine, a selective serotonin re-uptake inhibitor. (www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_5748_0.pdf), Stand: 01.07.2010
31. Glaxo. Protocol No. ROF102100: A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the safety and efficacy of controlled-release ropinirole (CR) (1-24mg) administered once daily for 12 weeks in subjects with fibromyalgia. (CR) (1-24mg) administered once daily for 12 weeks in subjects with fibromyalgia; accessed at http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_5744_0.pdf), Stand: 01.07.2010
32. Goldenberg, D., Mayskiy, M., Mossey, C., Ruthazer, R., Schmid, C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 39 (1996) 1852-1859.
33. Goldenberg, D.L., Felson, D.T., Dinerman, H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29 (1986) 1371-1377.
34. Hannonen, P., Malminiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri, R., Roponen, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 37 (1998) 1279-1286.
35. Holman, A.J., Myers, R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52 (2005) 2495-2505.
36. Jacobsen, S., Danneskiold-Samsoe, B., Andersen, R.B. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 20 (1991) 294-

302.

37. Kempenaers, C., Simenon, G., Vander Elst, M., Fransolet, L., Mingard, P., de Maertelaer, V., Appelboom, T., Mendlewicz, J. Effect of an antidiacephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology* 30 (1994) 66-72.

38. Kendall, S.A., Schaadt, M.L., Graff, L.B., Wittrup, I., Malmskov, H., Krogsgaard, K., Bartels, E.M., Bliddal, H., Danneskiold-Samsøe, B. No effect of antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study. *J Rheumatol* 31 (2004) 783-784.

39. Ko, G.D., Hum, A., Traitses, G., Berbrayer, D. Effects of Topical O24 Essential Oils on Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Randomized, Placebo Controlled Pilot Study. *Journal of Musculoskeletal Pain* 15 (2007) 11-19.

40. McCarty, D.J., Csuka, M., Mccarthy, G., Trotter, D. Treatment of pain due to fibromyalgia with topical capsaicin: A pilot study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 23 (1994) 41-47.

41. McCleane, G. Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain? A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *The Pain Clinic* 12 (2000) 181-185.

42. Mease, P.J., Clauw, D.J., Gendreau, R.M., Rao, S.G., Kranzler, J., Chen, W., Palmer, R.H. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 36 (2009) 398-409.

43. Mease, P.J., Russell, I.J., Arnold, L.M., Florian, H., Young, J.P., Jr., Martin, S.A., Sharma, U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 35 (2008) 502-514.

44. Merchant, R.E., Andre, C.A., Wise, C.M. Nutritional Supplementation with Chlorella pyrenoidosa for Fibromyalgia Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Journal of Musculoskeletal Pain* 9 (2001) 37-54.

45. Moldofsky, H., Lue, F.A., Mously, C., Roth-Schechter, B., Reynolds, W.J. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 23 (1996) 529-533.

46. Norregaard, J., Volkmann, H., Danneskiold-Samsøe, B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 61 (1995) 445-449.

47. Patkar, A.A., Masand, P.S., Krulewicz, S., Mannelli, P., Peindl, K., Beebe, K.L., Jiang, W. A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 120 (2007) 448-454.

48. Pattrick, M., Swannell, A., Doherty, M. Chlormezanone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 32 (1993) 55-58.

49. Pfizer. Protocol No. A0081100: A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin Twice Daily in Patients with Fibromyalgia. (http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4636_0.pdf), Stand:

01.07.2010

50. Reynolds, W.J., Moldofsky, H., Saskin, P., Lue, F.A. The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 18 (1991) 452-454.
51. Rossini, M., Di Munno, O., Valentini, G., Bianchi, G., Biasi, G., Cacace, E., Malesci, D., La Montagna, G., Viapiana, O., Adami, S. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 25 (2007) 182-188.
52. Russell, I.J., Fletcher, E.M., Michalek, J.E., McBroom, P.C., Hester, G.G. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 34 (1991) 552-560.
53. Russell, I.J., Mease, P.J., Smith, T.R., Kajdasz, D.K., Wohlreich, M.M., Detke, M.J., Walker, D.J., Chappell, A.S., Arnold, L.M. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 136 (2008) 432-444.
54. Russell, I.J., Michalek, J.E., Flechas, J.D., Abraham, G.E. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 22 (1995) 953-958.
55. Russell, I.J., Michalek, J.E., Kang, Y.K., Richards, A.B. Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated sublingually with low doses of human interferon-alpha. *J Interferon Cytokine Res* 19 (1999) 961-968.
56. Russell, I.J., Perkins, A.T., Michalek, J.E. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 60 (2009) 299-309.
57. Rutledge, D.N., Jones, C.J. Effects of topical essential oil on exercise volume after a 12-week exercise program for women with fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med* 13 (2007) 1099-1106.
58. Sadreddini, S., Molaeefard, M., Noshad, H., Ardalan, M., Asadi, A. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *Eur J Intern Med* 19 (2008) 350-355.
59. Scharf, M.B., Baumann, M., Berkowitz, D.V. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30 (2003) 1070-1074.
60. Scudds, R.A., McCain, G.A., Rollman, G.B., Harth, M. Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *J Rheumatol Suppl* 19 (1989) 98-103.
61. Skrabek, R.Q., Galimova, L., Ethans, K., Perry, D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 9 (2008) 164-173.
62. Sorensen, J., Bengtsson, A., Ahlner, J., Henriksson, K.G., Ekselius, L., Bengtsson, M.

- Fibromyalgia--are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 24 (1997) 1615-1621.
63. Spath, M., Stratz, T., Neeck, G., Kotter, I., Hammel, B., Amberger, C.C., Haus, U., Farber, L., Pongratz, D., Muller, W. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 33 (2004) 267-270.
64. Tavoni, A., Jeracitano, G., Cirigliano, G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 16 (1998) 106-107.
65. UCB, P. Protocol No. NCT00464737: The Use of Rotigotine for Treatment of Reducing Signs and Symptoms of Fibromyalgia in Adults. (SP888). (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464737>), Stand: 01.07.2010
66. Vaeroy, H., Abrahamsen, A., Forre, O., Kass, E. Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp) versus placebo. *Clin Rheumatol* 8 (1989) 245-250.
67. Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J., Rao, S.G. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 19 Suppl 1 (2004) S27-35.
68. Vlainich, R., Issy, A.M., Gerola, L.R., Sakata, R.K. Effect of intravenous lidocaine on manifestations of fibromyalgia. *Pain Pract* 10 (2010) 301-305.
69. Volkmann, H., Norregaard, J., Jacobsen, S., Danneskiold-Samsoe, B., Knoke, G., Nehrdich, D. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 26 (1997) 206-211.
70. Wolfe, F., Cathey, M.A., Hawley, D.J. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 23 (1994) 255-259.
71. Yunus, M.B., Masi, A.T., Aldag, J.C. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 16 (1989) 527-532.
72. Zachrisson, O., Regland, B., Jahreskog, M., Jonsson, M., Kron, M., Gottfries, C.G. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 6 (2002) 455-466.

8.3: Ausgeschlossene Studien DPN (Grund)

1. Bansal, D., Bhansali, A., Hota, D., Chakrabarti, A., Dutta, P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 26 (2009) 1019-1026 (keine Placebogruppe)
2. Boulton, A.J., Levin, S., Comstock, J. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 33 (1990) 431-437. (keine Randomisierung)
3. Chadda, V.S., Mathur, M.S. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 26 (1978) 403-406. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
4. Crepaldi, G., Fedele, D., Tiengo, A., Battistin, L., Negrin, P., Pozza, G., Canal, N., Comi, G.C., Lenti, G., Pagano, G., et al. Ganglioside treatment in diabetic peripheral neuropathy: a multicenter trial. *Acta Diabetol Lat* 20 (1983) 265-276. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
5. Ertas, M., Sagduyu, A., Arac, N., Uludag, B., Ertekin, C. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 75 (1998) 257-259. (keine Randomisierung)
6. Freynhagen, R., Strojek, K., Griesing, T., Whalen, E., Balkenohl, M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115 (2005) 254-263. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
7. Gilron, I., Bailey, J.M., Tu, D., Holden, R.R., Jackson, A.C., Houlden, R.L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 374 (2009) 1252-1261. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
8. Gilron, I., Bailey, J.M., Tu, D., Holden, R.R., Weaver, D.F., Houlden, R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352 (2005) 1324-1334. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
9. Gomez-Perez, F.J., Rull, J.A., Dies, H., Rodriguez-Rivera, J.G., Gonzalez-Barranco, J., Lozano-Castaneda, O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 23 (1985) 395-400. (Ergebnisskala und berichtete Daten waren nicht brauchbar für unsere Analyse)
10. Haupt, E., Ledermann, H., Kopcke, W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43 (2005) 71-77. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
11. Heimans, J.J., Drukarch, B., Matthaei, I., Ijff, G.A., Bertelsmann, F.W., Strijers, R.L., Nauta, J. Cyclandelate in diabetic neuropathy. A double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 84 (1991) 483-486. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine Ergebnisse für Schmerz berichtet)

12. Krentz, A.J., Honigsberger, L., Ellis, S.H., Hardman, M., Nattrass, M. A 12-month randomized controlled study of the aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetic neuropathy. *Diabet Med* 9 (1992) 463-468. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine Ergebnisse für Schmerz berichtet)
13. Kvinesdal, B., Molin, J., Froland, A., Gram, L.F. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 251 (1984) 1727-1730. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
14. Lurie, Y., Braker, C., Daoud, D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled study. *Progress in Pain Research and Management* 16 (2000) 857-862. (Doppelpublikation)
15. Malik, R.A., Williamson, S., Abbott, C., Carrington, A.L., Iqbal, J., Schady, W., Boulton, A.J. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 352 (1998) 1978-1981. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: keine Ausgangswerte für neuropathische Symptome berichtet)
16. Max, M.B., Culnane, M., Schafer, S.C., Gracely, R.H., Walther, D.J., Smoller, B., Dubner, R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37 (1987) 589-596. (Studie mit Pseudo-Placebo)
17. Max, M.B., Kishore-Kumar, R., Schafer, S.C., Meister, B., Gracely, R.H., Smoller, B., Dubner, R. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 45 (1991) 3-9; discussion 1-2. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Outcome fiel nicht unter die Einschlusskriterien)
18. Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B., Dubner, R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326 (1992) 1250-1256. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: keine Ausgangswerte für Schmerz berichtet)
19. Merck. Protocol No. NCT 00570310: A randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy of pregabalin in patients with painful diabetic neuropathy. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00570310?term=neuropathic+pain+merck&rank=1>), Stand: 01.07. 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
20. Morello, C.M., Leckband, S.G., Stoner, C.P., Moorhouse, D.F., Sahagian, G.A. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 159 (1999) 1931-1937. (keine Placebogruppe)
21. Nelson, K.A., Park, K.M., Robinovitz, E., Tsigos, C., Max, M.B. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 48 (1997) 1212-1218. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
22. Pfizer. Protocol No. A0081071: A randomised double blind, placebo-controlled, parallel-group, multi- center trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&drug_name_id=203&indicat

ion_id=1181&sort=c.company_name&page=1&drug_id=3972), Stand: 01.07. 2010. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)

23. Pfizer. Protocol No. A0081081: An 8 week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of pregabalin (150-600mg/day), using a flexible dosing schedule in the treatment of subjects with symptoms of neuropathic pain.
(http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&inn_name_id=195&indication_id=1217&sort=c.company_name&page=1&drug_id=4482), Stand: 01.07. 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

24. Pfizer. Protocol No. A9451138: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the reproducibility and the effect of gabapentin on quantitative sensory testing in neuropathic pain patients.
(http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&inn_name_id=143&sort=c.company_name&page=2&drug_id=3775), Stand: 01.07. 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

25. Pfizer. Protocol No. A0081084: A randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of subjects with peripheral neuropathic pain.
(<http://www.clinicalstudyresults.org/search/>), Stand: 01.07. 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

26. Pfizer. Protocol No. NCT00141219: Pregabalin Peripheral Neuropathic Pain Study.
(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141219?term=pfizer+pregabalin+diabetic&rank=12>), Stand: 01.07. 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

27. Rayman, G., Baker, N.R., Krishnan, S.T. Glyceryl trinitrate patches as an alternative to isosorbide dinitrate spray in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 26 (2003) 2697-2698. (keine Randomisierung)

28. Rull, J.A., Quibrera, R., Gonzalez-Millan, H., Lozano Castaneda, O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 5 (1969) 215-218. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)

29. Sang, C.N., Booher, S., Gilron, I., Parada, S., Max, M.B. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 96 (2002) 1053-1061. (Studie mit Pseudo-Placebo)

30. Saudek, C.D., Werns, S., Reidenberg, M.M. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 22 (1977) 196-199. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Ausgangswerte der Symptome nicht berichtet, Substituierung nicht möglich)

31. Serpell, M.G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99 (2002) 557-566. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

32. Sindrup, S.H., Bach, F.W., Madsen, C., Gram, L.F., Jensen, T.S. Venlafaxine versus

- imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 60 (2003) 1284-1289. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
33. Sindrup, S.H., Ejlersen, B., Froland, A., Sindrup, E.H., Broesen, K., Gram, L.F. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 37 (1989) 151-153. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
34. Sindrup, S.H., Gram, L.F., Broesen, K., Eshoj, O., Mogensen, E.F. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42 (1990) 135-144. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
35. Sindrup, S.H., Gram, L.F., Skjold, T., Grodum, E., Broesen, K., Beck-Nielsen, H. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 30 (1990) 683-691. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
36. Sindrup, S.H., Tuxen, C., Gram, L.F., Grodum, E., Skjold, T., Broesen, K., Beck-Nielsen, H. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 43 (1992) 251-255. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
37. UCB, P. Protocol No. NCT 00238524: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the efficacy and safety of 400mg/day and 600mg/day SPM 927 in subjects with painful distal diabetic neuropathy. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=66&inn_name_id=1056&sort=c.company_name&page=1&drug_id=8250), Stand: 01.07. 2010 (Doppelpublikation)
38. Viola, V., Newnham, H.H., Simpson, R.W. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications* 20 (2006) 34-39. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Ausgangswerte des Mc Gill Fragebogens nicht berichtet, Substitution nicht möglich)
39. Watson, C.P., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., Eisenhoffer, J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105 (2003) 71-78. (Studie mit Pseudo-Placebo)
40. Young, R.J., Ewing, D.J., Clarke, B.F. A controlled trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 32 (1983) 938-942. (Ergebnisse für unsere Studie nicht brauchbar: keine kontinuierlichen Ergebnisse für Schmerz berichtet)
41. Yucel, A., Ozyalcin, S., Koknel Talu, G., Kiziltan, E., Yucel, B., Andersen, O.K., Arendt-Nielsen, L., Disci, R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 9 (2005) 407-416. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)
42. Zeigler, D., Lynch, S.A., Muir, J., Benjamin, J., Max, M.B. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 48 (1992) 403-408. (Outcome für unsere Studie

nicht brauchbar: Outcome fiel nicht unter die Einschlusskriterien)

8.4: Ausgeschlossene Studien FMS (Grund)

1. Bell, I.R., Lewis, D.A., 2nd, Brooks, A.J., Schwartz, G.E., Lewis, S.E., Caspi, O., Cunningham, V., Baldwin, C.M. Individual differences in response to randomly assigned active individualized homeopathic and placebo treatment in fibromyalgia: implications of a double-blinded optional crossover design. *J Altern Complement Med* 10 (2004) 269-283. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein kontinuierliches Pain Outcome berichtet)
2. Bengtsson, M., Bengtsson, A., Jorfeldt, L. Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. *Pain* 39 (1989) 171-180. (Keine randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Studie)
3. Bennett, R.M., Clark, S.C., Walczyk, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 104 (1998) 227-231. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein Pain Outcome berichtet)
4. Bennett, R.M., Schein, J., Kosinski, M.R., Hewitt, D.J., Jordan, D.M., Rosenthal, N.R. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 53 (2005) 519-527. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein Pain Outcome berichtet)
5. Bessette, L., Carette, S., Fossel, A.H., Lew, R.A. A placebo controlled crossover trial of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 27 (1998) 112-116. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: aufgeführte Daten nicht brauchbar)
6. Bibolotti, E., Borghi, C., Pasculli, E., Regoli, F., Tavoni, A., Baroni, L., Castrogiovanni, P., Pasero, G. The management of fibrositis: A double-blind comparison of maprotiline (Ludimil), chlorimipramine, and placebo. *Clinical Trails Journal* 23 (1986) 269-280. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: keine Werte für Schmerz berichtet)
7. Crofford, L.J., Mease, P.J., Simpson, S.L., Young, J.P., Jr., Martin, S.A., Haig, G.M., Sharma, U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 136 (2008) 419-431. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein parallel- oder cross-over Design)
8. Cuatrecasas, G., Riudavets, C., Guell, M.A., Nadal, A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 8 (2007) 119. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
9. Di Benedetto, P., Iona, L., Zidarich, V. Clinical evaluation of S-adenosyl-L-methionine versus transcutaneous electrical nerve stimulation in primary fibromyalgia. *Current Therapeutic Research* (1993) 222-229. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
10. Fisher, P. An experimental double-blind clinical trial method in homoeopathy: Use of a limited range of remedies to treat fibrositis. *British Homoeopathic journal* 75 (1986) 142-147. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein kontinuierliches Pain Outcome berichtet)
11. Fisher, P., Greenwood, A., Huskisson, E.C., Turner, P., Belon, P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *BMJ* 299 (1989) 365-366. (Outcome für

unsere Studie nicht brauchbar: kein kontinuierliches Pain Outcome berichtet)

12. Fors, E.A., Sexton, H., Gotestam, K.G. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res* 36 (2002) 179-187. (Placebo wurde kombiniert mit einer anderen definierten Therapie verabreicht)
13. Gur, A., Karakoc, M., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., Ataoglu, S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 22 (2002) 188-193. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
14. Haus, U., Varga, B., Stratz, T., Spath, M., Muller, W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol Suppl* 113 (2000) 55-58. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
15. Hench, P., Cohen, R., MM, M. Fibromyalgia: Effects of amitriptyline, temazepam and placebo on pain and sleep. *Arthritis and Rheumatism* (1989) 32. (nur als Abstract publiziert)
16. Heymann, R., Quaresma, M., Helfenstein, M., Feldman, D. A double-blinded, randomized, controlled study between amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia: analysis of the outcome measures. *Brazilian Journal of Rheumatology* 38 (1998) 119-127. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein Pain Outcome berichtet)
17. Heymann, R.E., Helfenstein, M., Feldman, D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 19 (2001) 697-702. (Doppelpublikation)
18. Holman, A.J., Neiman, R.A., Ettliger, R.E. Preliminary Efficacy of the Dopamine Agonist, Pramipexole, for Fibromyalgia: The First, Open Label, Multicenter Experience. *Journal of Musculoskeletal Pain* 12 (2004) 69-74. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
19. Hrycaj, P., Stratz, T., Mennet, P., Muller, W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome--a preliminary study. *J Rheumatol* 23 (1996) 1418-1423. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle).
20. Isomeri, R., Mikkelsson, M., Latikka, P., Kammonen, K. Effects of Amitriptyline and Cardiovascular Fitness Training on Pain in Patients with Primary Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1 (1993) 253-260. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
21. Janzen, V.D., Scudds, R. Sphenopalatine blocks in the treatment of pain in fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Laryngoscope* 107 (1997) 1420-1422. (keine separaten Daten für die FMS Gruppe verfügbar)
22. Jones, K.D., Burckhardt, C.S., Deodhar, A.A., Perrin, N.A., Hanson, G.C., Bennett, R.M. A six-month randomized controlled trial of exercise and pyridostigmine in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 58 (2008) 612-622. (Pharmakologischer Placebo plus psychologischer (aktiver) Placebo)

23. Malminiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri, R., Roponen, P. Moclobemide in fibromyalgia: A double-blind, randomized study vs placebo and amitriptyline. *Journal of Musculoskeletal Pain* 6 (1998) 144. (Doppelpublikation)
24. Olin, R., Klein, R., Berg, P.A. A randomised double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol* 17 (1998) 89-94. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Schmerz wurde untersucht, aber Details nicht berichtet)
25. Ozaras, N., Kuscu, M., Arzik, A., Guven, Z., Kayhan, O. Moclobemid in fibromyalgia syndrom: A double blind placebo controled study. *Journal of Musculoskeletal Pain* 6 (1998) 145. (Doppelpublikation)
26. Quijada-Carrera, J., Valenzuela-Castano, A., Povedano-Gomez, J., Fernandez-Rodriguez, A., Hernanz-Mediano, W., Gutierrez-Rubio, A., de la Iglesia-Salgado, J.L., Garcia-Lopez, A. Comparison of tenoxicam and bromazepan in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 65 (1996) 221-225. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein kontinuierliches Pain Outcome berichtet)
27. Quimby, L.G., Gratwick, G.M., Whitney, C.D., Block, S.R. A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 19 (1989) 140-143. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Ergebnisskala nicht auszuwerten)
28. Russell, I.J., Kamin, M., Bennett, R.M., Schnitzer, T.J., Green, J.A., Katz, W.A. Efficacy of Tramadol in Treatment of Pain in Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 6 (2000) 250-257. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein parallel- oder cross-over Design)
29. Scudds, R.A., Janzen, V., Delaney, G., Heck, C., McCain, G.A., Russell, A.L., Teasell, R.W., Varkey, G., Woodbury, M.G. The use of topical 4% lidocaine in spheno-palatine ganglion blocks for the treatment of chronic muscle pain syndromes: a randomized, controlled trial. *Pain* 62 (1995) 69-77. (keine separaten Daten für die FMS Gruppe verfügbar)
30. Sorensen, J., Bengtsson, A., Backman, E., Henriksson, K.G., Bengtsson, M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 24 (1995) 360-365. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Ergebnispräsentation nicht brauchbar)
31. Stratz, T., Farber, L., Varga, B., Baumgartner, C., Haus, U., Muller, W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res* 27 (2001) 113-118. (keine pharmakologische Placebo Kontrolle)
32. Wahner-Roedler, D.L., Thompson, J.M., Luedtke, C.A., King, S.M., Cha, S.S., Elkin, P.L., Bruce, B.K., Townsend, C.O., Bergeson, J.R., Eickhoff, A.L., Loehrer, L.L., Sood, A., Bauer, B.A. Dietary Soy Supplement on Fibromyalgia Symptoms: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Early Phase Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* (2008) (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: Schmerz wurde untersucht, aber Details nicht berichtet)
33. Ware, M.A., Fitzcharles, M.A., Joseph, L., Shir, Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 110 (2010) 604-610.

(keine pharmakologische Placebo Kontrolle)

34. Wyeth. Protocol No. 3151A4-327: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, adaptive-design, efficacy, safety and tolerability study of 4 fixed oral doses of DVS SR in adult outpatients with fibromyalgia syndrome. Stand: 01.07.2011. (Outcome für unsere Studie nicht brauchbar: kein kontinuierliches Variablen berichtet)

35. Yavuzer, G., Kapakdeveci, A., Arasil, T., Elhan, A. Moclobemid treatment in primary fibromyalgia syndrome. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 8 (1998) 35-38. (Verabreichte Medikation wurde kombiniert mit einer anderen aktiven Therapie)

9. Anhang:

Anhang 9.1.: Suchstrategien für Schmerzhaftes DPN Studien:

Wir wendeten zwei Suchstrategien an:

a. NICE Suchstrategien für DPN Studien

Anticonvulsants

Ovid MEDLINE(R) <1950 to March Week 4 2009>

1. anticonvulsants/
2. (Anti convulsant\$ or anticonvulsant\$ or anti-convulsant\$ or anti epileptic\$ or antiepileptic\$ or anti-epileptic\$).ti,ab.
3. Carbamazepine/
4. (Carbamazepine or Amizepin or Amizepine or Atretol or Biston or Calepsin or Carbamazepin or Carbategral or Carbatrol or Convuline or Epimax or Epitol or Equetro or Finlepsin or Lexin or Mazepine or Neurotol or Neurotop or Servimazepin or Sirtal or Tegral or Tegretal or Tegretol or Tegrital or Telesmin or Teril or Timonil).ti,ab.
5. (Oxcarbazepine or Apydan or Oxocarbamazepine or Oxocarbazepine or Timox or Trileptal).ti,ab.
6. (Gabapentin or Neurontin or Neurotonin).ti,ab. 7. (Pregabalin or Lyrica).ti,ab.
8. Phenytoin/
9. (Phenytoin or Alepsin or Aleviatin or Antilepsin or Antisacer or Cansoin or Citrullamon or Comital or Danten or Dantoin or Denyl or Difetoin or Differenin or Difhydan or Di Hydan or Dihydan or Dilantin or Dintoin or Dintoina or Diphantoin or Diphantoine or Diphantoin or Diphedal or Diphedan or Diphenin or Diphenine or Diphentoin or Diphenylan or Diphenytoin or Ekko or Epanutin or Epelin or Epilantin or Eptal or Eptoin or Fenantoin or Fenitoin or Fenytoin or Fenytoine or Hidantal or Hydantin or Hydantinal or Hydantoinal or Idantoin or Lepitoin or Minetoin or Neosidantoina or Phenhydan or Phenhydane or Phenybin or Phenydan or Phenydantin or Phenytoine or Phenytoin or Phenytoinum or Phenytonium or Sanepil or Sodantoin or Sodanton or Solantoin or Solantyl or Tacosal or Zentropil).ti,ab.
10. (Lamotrigine or Labileno or Lamictal).ti,ab. 11. Valproic acid/
12. (Sodium valproate or Alpha Propylvalerate or Alpha Propylvaleric Acid or Apilepsin or Convulex or Depacon or Depakene or Depakin or Depakine or Deprakine or Dipropylacetate or Dipropylacetatic Acid or Dipropyl Acetic Acid or Dipropylacetic Acid or Diprosin or Epilim or Ergenyl or Everiden or Goilim or Labazene or Leptilan or Leptilanil or Mylproin or Myproic Acid or Orfiril or Orlept or Propymal or Valerin or Valparin or Valpro or Valproate or Valproate Sodium or Vupral).ti,ab.
13. (Topiramate or Epitomax or Topamax or Topimax).ti,ab. 14. or/1-13 15. (neuropathic\$ adj3 pain\$).tw. 16. Diabetic Neuropathies/
17. (diabet\$ adj3 neurop\$).tw. 18. Neuralgia, Postherpetic/ 19. (postherp\$ adj3 neuralg\$).tw.
20. Trigeminal Neuralgia/
21. (trigemin\$ adj3 neuralg\$).tw.
22. (central\$ adj3 pain).tw.
23. Facial Pain/
24. Facial Neuralgia/
25. ((facial\$ or face) adj3 (pain\$ or neuralg\$)).tw.
26. Burning Mouth Syndrome/

27. (burning adj3 mouth\$.tw.
28. (HIV adj3 neuropath\$.tw.
29. (neuropath\$ adj3 cancer\$ adj3 pain\$.tw.
30. Pain, Postoperative/
31. (pain\$ adj3 (post-treatment\$ or post treatment\$ or posttreatment\$ or surg\$ or post-op\$ or postop\$ or post op\$)).tw.
32. Phantom Limb/
33. (phantom adj3 limb\$.tw.
34. Polyneuropathies/
35. (pain\$ adj3 polyneuropath\$.tw.
36. (mixed adj3 neuropath\$ adj3 pain\$.tw.
37. exp Nerve Compression Syndromes/
38. exp Peripheral Nervous System Diseases/
39. ((compress\$ or peripher\$) adj3 (neurop\$ or nerv\$)).tw.
40. Spinal Cord Injuries/
41. (spinal cord adj3 (injury or injuries or injured)).tw.
42. ((post amputation or post-amputation or postamputation) adj3 pain\$.tw.
43. (stroke\$ adj3 pain\$.tw.
44. (idiopathic\$ adj3 (pain\$ or neuropath\$)).tw.
45. exp Multiple Sclerosis/
46. (MS or multiple sclerosis).tw.
47. Stroke/
48. Radiculopathy/
49. (radiculopath\$ or radicular pain\$.tw.
50. (neurogen\$ adj3 pain\$.tw.
51. or/15-50
52. 14 and 51

Antidepressants

- Ovid MEDLINE(R) <1950 to February Week 3 2009> 1. exp Antidepressive Agents, Tricyclic/ 2. tricyclic\$.ti. 3. tetracyclic\$.ti,ab.
4. (tricyclic\$ adj2 (antidepress\$ or drug\$)).ti,ab.
 5. (tricyclic\$ adj2 (antidepress\$ or agent\$)).ti,ab.
 6. (tricyclic\$ adj2 (antidepress\$ or med\$)).ti,ab.
 7. (tetracyclic\$ adj2 (antidepress\$ or drug\$)).ti,ab.
 8. (tetracyclic\$ adj2 (antidepress\$ or agent\$)).ti,ab.
 9. (tetracyclic\$ adj2 (antidepress\$ or med\$)).ti,ab. 10. Amitriptyline/
 11. (adepress or adepril or ambivalon or amitid or amitril or amitriptylene or amitriptylin\$ or amitryptiline or amitryptilline or amitryptine or amitriptyline or amytriptiline or amytriptyline or amytryptiline or antitriptyline or damilene or damylene or elatrol or elavil or endep or enovil or etafon or etafron or euplit or lantron or laroxal or laroxyl or lentizol or propheptadien redomex or sarboten or saroten\$ or sarotex or stelminal or sylvemid or teperin or terepin or triptanol or triptizol or triptyl\$ or triptyline or tryptanol or tryptizol).tw.
 12. (triptafen or triptafen-M).tw. 13. Clomipramine/
 14. (clomipramin\$ or anafranil or anafranilin or anafranil or chlomipramine or chloroimipramine or domipramine or hydiphen or monochlor imipramine or monochlorimipramine or monochloroimipramine).tw.
 15. Dothiepin/
 16. (dothiepin or dosulepin\$ or altapin or depresym or idom or prothiaden\$ or prothiadiene or prothiadine or protiaden).tw.

17. Doxepin/
18. (doxepin\$ or adapin\$ or aponal or co dox or curatin or deptran or desidax or quitaxon or silenor or sinequan or sinquan\$ or zonalon or sinepin).tw.
19. Imipramine/
20. (imipramin\$ or antideprin or berkomin or chrytemin or deprinol or la pram or imavate or imidol or imipramide or imiprimin or imizin or janimine or melopramin\$ or norpramine or presamine or pryleugan or psychoforin\$ or servipromine or sk pramine or tofranil or trofranil).tw.
21. Lofepramine/
22. (lofepramine or gamanil or gamonil or amplit or lopramine or tymelyt or feprapax or lomont).tw.
23. Nortriptyline/
24. (nortriptylin\$ or acetexa or allegron or atilev or altilev or avantyl or aventyl or desitriptyline or desmethylamitriptyline or martimil or noramitriptyline or noritren or nortrilen\$ or nortryptilin\$ or nortriptyline or pamelor or paxtibi or psychostyl or sensaval).tw.
25. Trimipramine/
26. (trimipramine or herphonal or stangyl or trimepramine or trimiprimin\$ or trimepropimine or trimoprimine or surmontil).tw.
27. Citalopram/
28. (citalopram or celexa or cipramil or cytalopram or elopram or nitalapram or sepram or seropram).tw.
29. Fluoxetine/
30. (fluoxetine or fluctin\$ or flunirin or fluoxifar or lovan or prosac or prozac or prozamin or sarafem).tw.
31. Paroxetine/
32. (paroxetine or aropax or deroxat or dexorat or motivan or paxil or pexeva or tagonis or seroxat).tw.
33. Sertraline/ 34. (sertraline or gladen or lustral or serad or serlain or tresleen or zoloff).tw. 35. (duloxetine\$ or cymbalta or ariclaim or xeristar or yentreve).tw. 36. (venlafaxine or effexor or efexor or trevilor).tw. 37. Desipramine/
38. (demethylimipramine or desipramine or desimipramine or desipramin or desmethyl imipramin or desmethylimipramin or desmethyl imipramine or desmethylimipramine or despiramine or dmi or norimipramine or norpramin or norpramine or nortimil or pentrofrane or pertofran or pertofrane or pertofrin or pertofran or petrofrane or petylyl or sertofran).tw.
39. or/1-38 40. (neuropathic\$ adj3 pain\$).tw. 41. Diabetic Neuropathies/ 42. (diabet\$ adj3 neurop\$).tw. 43. Neuralgia, Postherpetic/ 44. (postherp\$ adj3 neuralg\$).tw. 45. Trigeminal Neuralgia/ 46. (trigemin\$ adj3 neuralg\$).tw. 47. (central\$ adj3 pain).tw. 48. Facial Pain/ 49. Facial Neuralgia/ 50. ((facial\$ or face) adj3 (pain\$ or neuralg\$)).tw. 51. Burning Mouth Syndrome/ 52. (burning adj3 mouth\$).tw. 53. (HIV adj3 neuropath\$).tw. 54. (neuropath\$ adj3 cancer\$ adj3 pain\$).tw. 55. Pain, Postoperative/
56. (pain\$ adj3 (post-treatment\$ or post treatment\$ or posttreatment\$ or surg\$ or post-op\$ or postop\$ or post op\$)).tw.
57. Phantom Limb/
58. (phantom adj3 limb\$).tw.
59. Polyneuropathies/
60. (pain\$ adj3 polyneuropath\$).tw.
61. (mixed adj3 neuropath\$ adj3 pain\$).tw.
62. exp Nerve Compression Syndromes/

63. exp Peripheral Nervous System Diseases/
64. ((compress\$ or peripher\$) adj3 (neurop\$ or nerv\$)).tw.
65. Spinal Cord Injuries/
66. (spinal cord adj3 (injury or injuries or injured)).tw.
67. ((post amputation or post-amputation or postamputation) adj3 pain\$).tw.
68. Stroke/
69. (stroke\$ adj3 pain\$).tw.
70. (idiopathic\$ adj3 (pain\$ or neuropath\$)).tw.
71. exp Multiple Sclerosis/
72. (MS or multiple sclerosis).tw.
73. Radiculopathy/
74. (radiculopath\$ or radicular pain\$).tw.
75. (neurogen\$ adj3 pain\$).tw.
76. or/40-75
77. 39 and 76

Opioid Analgesics

- Ovid MEDLINE(R) <1950 to February Week 3 2009> 1. Analgesics, Opioid/ 2. (opioid adj3 analgesic\$).tw. 3. opioids.tw.
4. Acetaminophen/ 5. (acetaminophen or paracetamol or percogesic).tw. 6. 4 or 5 7. Codeine/ 8. codeine.tw. 9. 7 or 8 10. 6 and 9 11. phosphate.tw 12. Phosphate/ 13. 11 or 12 14. 9 and 13
 15. (co codamol or cocodamol or co-codamol or codipar or empracet or hypertussin K or hypertussin S or kapake or lindilane or medocodene or nedolon or panadeine or paracodal or solpadol or talvosilen or treuphadol or tylex).tw.
 16. dihydrocodeine.tw. 17. 6 and 16
 18. (codydramol or co-dydramol or co dydramol or codidramol or paramol).tw.
 19. (codein phosphate or codicompren retard or colrex compound or galcodeine or kodein or tricodein or tussipect).tw.
 19. 1 or 2 or 3 or 10 or 14 or 15 or 17 or 18 or 19 20. Morphine/
 21. (anpec or cis morphine or cyclimorph or duromorph or epimorph or microcrystalline morphine suspension or minijet or miro or morfin or morfine or morphgesic or morphin or morphine or morphia or morphinium or morphium or mst continus or mxl or opso or oramorph or sevredol or skenan or trans morphine or zomorph).tw.
 22. dihydrocodeine.tw. 23. Oxycodone/
 24. (bionine or bionone or bolodorm or broncodal or bucodal or cafacodal or cardanon or codenon or dihydron or dihydrohydroxycodone or dihydrohydroxydodeinone or dinarkon or endone or eubine or eucodal or eucodale or eudin or eukdin or eukodal or eumorphal or eurodamine or eutagen or hydrocodal or hydroxycodone or ludonal or medicodal or narcobasina or narcobasine or narcosin or nargenol or narodal or nucodan or opton or ossicodone or oxanest or oxicone or oxiconum or oxikon or oxycodone or oxycodone hydrochloride or oxycodone hydrochlorid or oxycodone or oxycodyl or oxycone or oxycontin or oxygesic or oxykon or oxynorm or pancodine or pavinal or pronarcin or remoxy or roxicodone or roxicodone or sinthiodal or stupenal or tebodal or tekodin or thecodin).tw.
 25. Tramadol/
 26. (contramal or dolzam or dromadol or kontram XL or larapam or mabron or melanate or nobligan or topalgic or tradorec XL or tramadol hydrochloride or

- tramadolium chloride or tramagit or tramake or tramal or tramundin or tramundin retard or trodon or trondon or ultram or zamadol or zydol).tw.
27. Buprenorphine/
 28. (buprenorphine or buprenex or buprex or butrans or finibron or lepetan or subutex or temgesic or transtec).tw.
 29. Fentanyl/
 30. (actiq or duragesic or durogesic or fentamyl or fentanil or fentanyl or leptanal or matrifem or phentanyl or tilofyl or transfenta).tw.
 31. or/19-30
 32. (neuropathic\$ adj3 pain\$).tw.
 33. Diabetic Neuropathies/
 34. (diabet\$ adj3 neurop\$).tw.
 35. Neuralgia, Postherpetic/
 36. (postherp\$ adj3 neuralg\$).tw.
 37. Trigeminal Neuralgia/
 38. (trigemin\$ adj3 neuralg\$).tw.
 39. (central\$ adj3 pain).tw.
 40. Facial Pain/
 41. Facial Neuralgia/
 42. ((facial\$ or face) adj3 (pain\$ or neuralg\$)).tw.
 43. Burning Mouth Syndrome/
 44. (burning adj3 mouth\$).tw.
 45. (HIV adj3 neuropath\$).tw.
 46. (neuropath\$ adj3 cancer\$ adj3 pain\$).tw.
 47. Pain, Postoperative/
 48. (pain\$ adj3 (post-treatment\$ or post treatment\$ or posttreatment\$ or surg\$ or post-op\$ or postop\$ or post op\$)).tw.
 49. Phantom Limb/
 50. (phantom adj3 limb\$).tw.
 51. Polyneuropathies/
 52. (pain\$ adj3 polyneuropath\$).tw.
 53. (mixed adj3 neuropath\$ adj3 pain\$).tw.
 54. exp Nerve Compression Syndromes/
 55. exp Peripheral Nervous System Diseases/
 56. ((compress\$ or peripher\$) adj3 (neurop\$ or nerv\$)).tw.
 57. Spinal Cord Injuries/
 58. (spinal cord adj3 (injury or injuries or injured)).tw.
 59. ((post amputation or post-amputation or postamputation) adj3 pain\$).tw.
 60. Stroke/
 61. (stroke\$ adj3 pain\$).tw.
 62. (idiopathic\$ adj3 (pain\$ or neuropath\$)).tw.
 63. exp Multiple Sclerosis/
 64. (MS or multiple sclerosis).tw.
 65. Radiculopathy/
 66. (radiculopath\$ or radicular pain\$).tw.
 67. (neurogen\$ adj3 pain\$).tw.
 68. or/32-67
 69. 31 and 68

Topical Preparations

Ovid MEDLINE(R) <1950 to March Week 3 2009> 1. Lidocaine/

2. (Anestacon or Anestacone or Aritmal or Astracaine or Betacaine or Cidancaina or Corus or Dalcaine or Dolicaïne or Duncaïne or Esracain or Gravocain or Isicaine or Leostesin or Lida Mantle or Lidocain or Lidocaine or Lidocaton or Lidocor or Lidocorit or Lidoderm or Lidopain or Lidothesin or Lignocaine or Lignostab or Lignostab or Lincaine or Liquocaine or Maricaine or Lidocaton or Neolidocaton or Novutox or Penles or Rucaina or Ruciana or Solcaine or Vasocaine or Versatis or Xidocaine or Xiline or Xilyne or Xylcaine or Xylestesin or Xylocain or Xylocaine or Xylocard or Xylocitin or Xyloneural or Xylonor or Xyloproct or Xyloton or Xylotox or Xylyne).ti,ab.
3. Capsaicin/
4. (Algrx or Axsain or Biozone or Capsaicine or Capsaicin or Capsicaine or Capsidol or Capsig or Captrix or Dolenon or Dolorac or Styptysat or Zostrix).ti,ab.
5. or/1-4 6. (neuropathic\$ adj3 pain\$).tw. 7. Diabetic Neuropathies/ 8. (diabet\$ adj3 neurop\$).tw. 9. Neuralgia, Postherpetic/ 10. (postherp\$ adj3 neuralg\$).tw. 11. Trigeminal Neuralgia/ 12. (trigemin\$ adj3 neuralg\$).tw.
13. (central\$ adj3 pain).tw. 14. Facial Pain/ 15. Facial Neuralgia/ 16. ((facial\$ or face) adj3 (pain\$ or neuralg\$)).tw. 17. Burning Mouth Syndrome/ 18. (burning adj3 mouth\$).tw.
19. (HIV adj3 neuropath\$).tw.
20. (neuropath\$ adj3 cancer\$ adj3 pain\$).tw.
21. Pain, Postoperative/
22. (pain\$ adj3 (post-treatment\$ or post treatment\$ or posttreatment\$ or surg\$ or post-op\$ or postop\$ or post op\$)).tw.
23. Phantom Limb/
24. (phantom adj3 limb\$).tw.
25. Polyneuropathies/
26. (pain\$ adj3 polyneuropath\$).tw.
27. (mixed adj3 neuropath\$ adj3 pain\$).tw.
28. exp Nerve Compression Syndromes/
29. exp Peripheral Nervous System Diseases/
30. ((compress\$ or peripher\$) adj3 (neurop\$ or nerv\$)).tw.
31. Spinal Cord Injuries/
32. (spinal cord adj3 (injury or injuries or injured)).tw.
33. ((post amputation or post-amputation or postamputation) adj3 pain\$).tw.
34. (stroke\$ adj3 pain\$).tw. 35. (idiopathic\$ adj3 (pain\$ or neuropath\$)).tw. 36. exp Multiple Sclerosis/ 37. (MS or multiple sclerosis).tw. 38. Stroke/ 39. Radiculopathy/ 40. (radiculopath\$ or radicular pain\$).tw. 41. (neurogen\$ adj3 pain\$).tw. 42. or/6-41
43. 5 and 42

Identification of randomised controlled trials

A search filter for randomised controlled trials was appended to the search strategies above to retrieve high quality evidence.

The MEDLINE search filter is presented below. This was translated for use in all of the Medline and Embase searches.

Randomised Controlled Trials

1. Randomized Controlled Trial.pt. 2. Controlled Clinical Trial.pt. 3. Clinical Trial.pt. 4. exp Clinical Trials as Topic/
5. Placebos/ 6. Random Allocation/
7. Double-Blind Method/

8. Single-Blind Method/ 9. Cross-Over Studies/ 10. ((random\$ or control\$ or clinical\$) adj2 (trial\$ or stud\$)).tw. 11. (random\$ adj2 allocat\$).tw. 12. placebo\$.tw. 13. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw. 14. (crossover\$ or (cross adj over\$)).tw. 15. or/1-14 16. animals/ not humans/ 17. 15 not 16

b. We adapted the search strategy for FMS to painful DPN. Painful DPN was located by "Diabetic Neuropathies"[Mesh].

Moreover, the following terms were combined with painful DPN:

"Actovegin "[Substance Name]

"Amantadine"[Mesh]

"Mexiletine"[Mesh]

"Pentoxifylline"[Mesh]

"Ponalrestat "[Substance Name]

"3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol "[Substance Name] =

(Tapentadol)

("Thioctic Acid"[Mesh] OR "alpha-lipoic acid, 4-aminobenzoic acid, aniline, benfotiamine, thioctic Acid, vitamin E drug combination "[Substance Name])

Anhang 9.2: Suchstrategie für FMS Studien

FMS: Die Suchstrategien für Medline über PubMed werden im Folgenden gezeigt. Sie wurden für den Gebrauch in anderen Datenbanken übersetzt.

Fibromyalgia was located by "Fibromyalgia"[Mesh]

The following Pubmed search filter (category "therapy"), optimised for sensitive/broad (sensitive/specific 99%/70%), was used to locate RCTs:

((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR

random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

see:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Clinical_Queries_Filters

Pharmakologische Therapien wurden wie folgt gesucht:

General search "Analgesics" [MESH] "Drug therapy" [MESH] "Complementary Therapies"[Mesh]
Acetaminophen (Paracetamol) "Acetaminophen"[Mesh]
Acet salicyl acid "Aspirin"[Mesh]
Antidepressants (("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents "[Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Iprindole"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic "[Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation "[Pharmacological Action])) OR "Amitriptyline"[Mesh]) OR "Clomipramine"[Mesh]) OR "Dothiepin"[Mesh]) OR "Doxepin"[Mesh]) OR "Imipramine"[Mesh]) OR "Lofepramine"[Mesh]) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors "[Pharmacological Action] OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) AND "Paroxetine"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]) OR "duloxetine "[Substance Name]) OR "venlafaxine "[Substance Name]) OR "milnacipran "[Substance Name]) OR "Moclobemide"[Mesh]
Anticonvulsants (("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants "[Pharmacological Action] OR "Hydantoins"[Mesh] OR "Carbamazepine"[Mesh] OR "pregabalin "[Substance Name]) OR "gabapentin "[Substance Name]) OR "oxcarbazepine "[Substance Name]) OR "lamotrigine "[Substance Name]) OR "Valproic Acid"[Mesh]) OR "topiramate "[Substance Name]))
Antipsychotic agents (("Antipsychotic Agents" [MESH] OR "Ritanserlin"[Mesh] OR "olanzapine "[Substance Name] OR "quetiapine" [Substance Name]))

<p>Antiviral agents "Antiviral Agents"[Mesh]</p>
<p>Anxiolytics, sedatives and tranquilizers ("Hypnotics and Sedatives"[Mesh] OR "Barbiturates"[Mesh] OR "Benzodiazepines"[Mesh]" OR GABA Modulators"[Mesh] OR "Tranquilizing Agents"[Mesh] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Flurazepam"[Mesh] OR "zopiclone "[Substance Name] OR "zolpidem "[Substance Name "Central Nervous System Depressants"[Mesh]))</p>
<p>Calcitonin "Calcitonin" [MESH]</p>
<p>Cannabinoids (("Cannabinoids"[Mesh] OR "Tetrahydrocannabinol"[Mesh]))</p>
<p>Carnitin "Carnitine"[Mesh]</p>
<p>Central nervous system stimulants "Central Nervous System Stimulants"[Mesh]</p>
<p>Dietary supplements "Dietary Supplements"[Mesh]</p>
<p>Dopamine (("Dopamine"[Mesh] OR "Dopamine Agents"[Mesh]) OR "ropinirole "[Substance Name]))</p>
<p>Glucocorticoids "Glucocorticoids"[Mesh]</p>
<p>Homeopathy "Homeopathy"[Mesh]</p>
<p>Hormones (("Hormones"[Mesh] OR "Growth Hormone-Releasing Hormone"[Mesh] OR "Human Growth Hormone"[Mesh] OR "Gonadal Steroid Hormones"[Mesh] OR "Luteinizing Hormone"[Mesh] OR "Thyroid Hormones"[Mesh] OR "Selective Estrogen Receptor Modulators"[Mesh]))</p>
<p>Interferones "Interferones" [MESH]</p>
<p>Ketamine "Ketamine"[Mesh]</p>
<p>Local anesthetics (("Anesthetics, Local"[Mesh] OR "EMLA "[Substance Name] OR "Prilocaine"[Mesh] OR "Dibucaine"[Mesh] OR "Bupivacaine"[Mesh])) OR "Lidocaine"[Mesh]))AND "Fibromyalgia"[Mesh] AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR ran-dom*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p>
<p>Metamizole ("Dipyrone"[Mesh] OR "metamizole magnesium "[Substance Name])</p>
<p>Non-steroidal anti-inflammatory agents (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Cyclooxygenase Inhibitors"[Mesh]) OR "Ibuprofen"[Mesh]) OR "Diclofenac"[Mesh]))AND "Fibromyalgia"[Mesh] AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR ran-dom*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p>
<p>Muscle relaxants (("Muscle Relaxants, Central"[Mesh] OR "cyclobenzaprine "[Substance Name]) OR</p>

"Chlormezanone"[Mesh]) OR "tetrazepam "[Substance Name]) OR "Methocarbamol"[Mesh]) OR "flupirtine "[Substance Name]))AND "Fibromyalgia"[Mesh]
Opioids (("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR Hydromorphone[MULTI] OR "Morphine"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Tilidine"[Mesh] OR "Tramadol"[Mesh])) AND "Fibromyalgia"[Mesh] AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
Serotonin receptor antagonists (("Serotonin 5-HT1 Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Serotonin 5-HT2 Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Serotonin 5-HT4 Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Serotonin 5- HT3 Receptor Antagonists"[Mesh] OR "tropisetron "[Substance Name]))
Sodium Oxybat "Sodium Oxybate"[Mesh]
Topical applications ("Administration, Topical"[Mesh] OR "Capsaicin"[Mesh]) OR "Lidocaine"[Mesh]
Tryptophan "Tryptophan"[Mesh]
Vitamins "Vitamins"[Mesh]

Anhang 9.3 Tabellen:

Tabelle 9.3.1: PRISMA Checkliste

Publikationsabschnitt	#	Zusammenfassung	auf Seite # zu finden
Titel			
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.	1
Zusammenfassung			
strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund, Ziele, Datenquellen, Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.	30
Einleitung			
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	10-12
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellung mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesigns (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes and study design; PICOS).	12-14
Methoden			
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Website; wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.	13, 14
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B. PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B. Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.	14
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B. Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden, einschließlich des letzten Suchdatums.	15, 16, 9.4.1, 9.4.2
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	9.1, 9.2
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (das heißt Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend in die Meta-Analyse).	15, 16, 9.4.1, 9.4.2

Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbögen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.	15, 17
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen nach denen gesucht wurde (z.B. PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.	15, 16
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.	17, 18
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertdifferenz).	18, 19
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I ²) für jede Metaanalyse	18, 19

Publikationsabschnitt		# Zusammenfassung	auf Seite # zu finden
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	15	Beschreibung der beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien).	19
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.	19
Ergebnisse			
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl mitaufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.	9.4.1, 9.4.2
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B., Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum) Literaturliste der Studie.	9.3.2, 9.3.3, 9.3.4
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe item 12).	9.3.10, 9.3.11
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.	21, 22 9.4.3, 9.4.4, 9.4.5,

			9.4.6
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschliesslich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.	21, 22
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).	20-23
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	22, 23
Diskussion			
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).	24, 25
Einschränkungen	25	Diskutierte Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).	27, 28
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Standards der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	28, 29
Finanzielle Unterstützung			
Finanzielle Unterstützung	27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten): Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht.	keine

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Tabelle 9.3.2: Studien- und Patientencharakteristika in FMS und DPN Studien

	FMS	Schmerzhafte DPN	p
Anzahl der Studien; N	72	70	N.A
Jahr des Studienbeginns; Mittelwert (SD)	1997 (7.1)	1999 (1.0)	0.25
Nur in Datenbanken erhältlich	4 (5.6)	9 (12.9)	0.12
industrielles Sponsoring; N (%)	56 (77.8)	53 (75.7)	0.77
Kontinent			0.005
Europa; N (%)	28 (368.9)	17 (24.3)	
Amerika; N (%)	42 (58.3)	35 (50.0)	
Asien, N (%)	1 (1.4)	9 (12.9)	
Gemischt; N (%)	1 (1.4)	9 (12.9)	
Anzahl der Länder; Mittelwert (SD)	1.6 (2.5)	2.3 (3.4)	0.006
Anzahl der Studienzentren; Mittelwert (SD)	12.8 (23.5)	22.2 (30.1)	0.04
Parallel Design; N (%)	57 (79.2)	60 (85.7)	0.35
Single blind run-in; N (%)	9 (12.5)	14 (20)	0.22
Therapiedauer (Wochen) Mittelwert (SD)	10.6 (7.6)	11.6 (8.6)	0.36
Anzahl der Studienvisiten; Mittelwert (SD)	6.2 (3.4)	6.2 (3.0)	0.34
Aktive Medikation			<0.0001
Antidepressiva; N (%)	26 (36.1)	10 (14.3)	
Antikonvulsiva; N (%)	5 (6.9)	28 (40.0)	
Andere; N (%)	41 (56.9)	32 (45.7)	
Applikationsart			0.73
Oral; N (%)	58 (80.6)	56 (80.0)	
Parenteral; N (%)	10 (13.9)	9 (12.9)	
Lokal; N (%)	4 (5.6)	5 (7.1)	
Gesamtanzahl Teilnehmer; Mittelwert (SD)	176 (269)	200 (195)	0.03
% Frauen ; Mittelwert (SD)	93.0 (10.1)	45.2 (16.2)	<0.0001
% Kaukasier; Mittelwert (SD)	90.3 (13.5)	76.5 (29.8)	<0.0001
Durchschnittsalter ; Mittelwert (SD)	47.6 (3.8)	58.3 (3.8)	<0.0001
Schmerz Ausgangswert (0-10); Mittelwert (SD)	6.5 (0.8)	6.4 (1.0)	0.25

Tabelle 9.3.3: Studien- und Patientencharakteristika der in die Analyse eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten DPN - Studien

Autor (Referenz)	Jahr der Publikation	industrielles Sponsoring	Aktives Medikament	FDA Zulassung	Studien Design	Applikation	Kontinent	Anzahl der Länder	Anzahl der Studienzentren	Therapiedauer	Anzahl der Studienvsiten	Anzahl der Patienten-Plazebo	Anzahl der Patienten - aktive Medikation	% Frauen-Plazebo	% Kaukasier-Plazebo	durchschnittliches Alter - Plazebo	Schmerz bei Behandlungsbeginn	Jadad Score
Agrawal (1)	2006	Nein	Glyceril trinitrat Spray	Nein	CO	topisch	Andere*	1	1	8	4	24	24	NR	100	58,6	7,6	3
Agrawal (2)	2009	Nein	Valproat und Glyceriltrinitrat Spray	Nein	P	Oral	Andere*	1	2	12	4	21	20	NR	59,2	7,4	3	3
Amin (3)	2002	Ja	Amantadin	Nein	CO	Parenteral	Europa	1	1	4	5	17	17	47	94,1	58,4	7,8	5
Arezzo (4)	2008	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	23	12	10	85	82	47	71,8	58,3	6,6	5
Atli (5)	2005	Ja	Zonisamid	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	12	8	12	13	7	66,6	61,5	6,4	5
Backonja (6)	1998	Ja	Gabapentin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	20	8	18	81	84	38,3	82,7	53	6,5	5
Beydoun (7)	2006	Ja	Oxcarbazepin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	37	16	6	89	88	43,8	NR	62,1	7,1	5
Capsaicin group (8)	1991	Ja	Capsaicin	Nein	P	topisch	Nord Amerika	1	12	8	5	139	138	51,1	NR	60	7,6	3
Cohen (9)	1990	Ja	Pentoxifyllin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	12	5	9	12	0	NR	64	7	0
Cohen (10)	1991	Nein	Pentoxifyllin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	3	24	6	20	20	NR	NR	59	7,3	3
De Grandis (11)	2002	Ja	Levacecarnin	Nein	P	Parenteral	Europa	1	20	51	8	166	167	39,8	NR	65	6,5	5
Deigard (12)	1988	Nein	Mexiletin	Nein	CO	Oral	Europa	1	3	10	6	10	9	NR	NR	50	4,3	0
Dogra (13)	2005	Ja	Oxcarbazepin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	2	22	16	4	77	69	62	NR	60,5	7,4	3
Eisenberg (14)	2001	Ja	Lamotrigin	Nein	P	Oral	Andere*	1	1	8	4	30	29	38,5	NR	57,8	6,6	5
Eli Lilly NCT00408993 (15)	unveröfentlicht 2009	Ja	Duloxetin	Ja	P	Oral	Andere*	1	NR	12	4	109	106	54	NR	59,9	5,5	1
Eli Lilly NCT00552175 (16)	unveröfentlicht 2010	Ja	Duloxetin	Ja	P	Oral	Andere*	1	NR	12	4	167	172	22,8	NR	60,8	5,8	1
Freeman (17)	2007	Ja	Tramadol	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	46	9,5	5	153	160	42,1	76,3	55,1	7,1	5
Gill (18)	1990	Nein	Ponalrestat	Nein	P	Oral	Europa	1	2	16	5	13	17	38,5	30,8	58,6	4,6	2

Gimbel (19)	2003	Ja	Oxycodon	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	15	6	4	77	82	50,6	80,5	58,8	6,8	5
Goldstein (20)	2005	Ja	Duloxetin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	4	12	15	115	113	48,7	77,4	60,4	5,8	3
Gorson (21)	1999	Ja	Gabapentin	Ja	CO	Oral	Nord Amerika	1	2	12	4	21	19	22,5	NR	62	6,5	0
Grosskopf (22)	2006	Ja	Oxcarbazepin	Nein	P	Oral	Andere*	3	22	16	3	70	71	45,7	NR	61,4	7,1	1
Hanna (23)	2008	Ja	Oxycodon	Nein	P	Oral	Andere*	12	70	12	11	169	169	33	99	60,7	6,5	3
Harati (24)	1998	Ja	Tramadol	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	9	6	5	66	65	41	NR	59	5,7	5
Jensen (25)	2006	Ja	Oxycodon	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	15	6	4	77	82	NR	NR	58,9	7,8	5
J&J NCT00455520 (26)	unveröf- fentlicht 2010	Ja	Tapentadol	Nein	P	Oral	Nord Amerika	2	NR	12	5	193	196	39,9	NR	60,6	6,5	1
Kastrup (27)	1987		Lidocain	Nein	CO	Parenteral	Europa	1	3	3	8	15	15	40	NR	47	4,7	1
Kochar (28)	2002	Ja	Valproat	Nein	P	Oral	Andere*	1	1	4	3	24	28	45,8	NR	53,8	4,9	3
Kochar (29)	2004	Nein	Valproat	Nein	P	Oral	Andere*	1	1	12	4	21	22	50	NR	56,2	5,7	1
Lesser (30)	2004	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	45	5	4	97	82	39,2	93,8	57,8	6,6	5
Mendel (31)	1986	Nein	Amitriptylin +Fluphenazin	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	4	3	6	6	33,3	NR	47	7,3	3
Oskarsson (32)	1997	Ja	Mexiletin	Nein	P	Oral	Europa	2	11	3	2	31	95	77,4	100	57	5	3
Pfizer A9451008 (33)	2005	Ja	Gabapentin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	43	15	6	189	200	NR	NR	58,5	6,5	1
Pfizer A0081030 (34)	unveröf- fentlicht 2007	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Andere*	19	47	12	12	135	271	NR	31,9	57,3	6,4	1
Pfizer A0081060 (35)	unveröf- fentlicht 2007	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Europa	1	23	13	10	85	82	47	NR	58	6	3
Pfizer 1008040 (36)	unveröf- fentlicht 2007	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Andere*	10	49	9	7	81	86	NR	NR	60	6,3	1
Pfizer A0081163 (37)	unveröf- fentlicht 2010	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Andere*	1	62	13	7	135	45	NR	NR	60	6,5	1
Raskin (38)	2004	Ja	Topiramamat	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	39	12	4	109	214	46,8	86,2	58,9	6,9	5
Raskin (39)	2005	Ja	Duloxetin	Ja	P	Oral	Andere*	12	26	12	10	116	116	54,3	100	59,2	5,5	5
Rauck (40)	2007	Ja	Lacosamid	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	36	10	12	59	60	54,2	89,8	55,3	6,5	5

Richter (41)	2005	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	2	29	6	5	85	82	45,8	78,8	57,1	6,9	3
Ropper (42)	2009	Nein	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	Nein	P	Parenteral	Andere*	2	2	24	6	11	39	90,9	NR	65,6	4,5	1
Rosenstock (43)	2004	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	25	8	6	70	76	42,9	91,4	60,3	6,1	1
Rowbo-tham (44)	2004	Nein	Venlaxafin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	12	6	9	81	82	41	NR	60	6,9	3
Rowbotham (45)	2009	Ja	ABT 594 neuronaler nicotinischer Acetylcholin Rezeptor)	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	29	7	7	65	67	42	88	60,2	6,5	3
Sandercock (46)	2009	Ja	Gabapentin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	4	4	4	73	73	44,9	68,7	59	6,9	0
Scheffler (47)	1991	Ja	Capsaicin	Nein	P	topisch	Nord Amerika	1	1	8	6	26	28	68	57,7	62	7,3	1
Selvarajah (48)	2010	Nein	Sativex	Nein	P	Oral	Europa	1	1	12		14	15		NR	54,4	6,9	3
Shaibani (49)	2009	Ja	Lacosamid	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	84	18	7	65	137	40,9	74,2	59,5	6,2	5
Simpson (50)	2001	Nein	Gabapentin/Venlaxafin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	8	3	30	30	40	NR	52	6,5	1
Sindrup (51)	1992	Nein	Citalopram	Nein	CO	Oral	Europa	1	2	3	3	15	15	20	NR	58	5,1	3
Sindrup (52)	2005	Nein	TKA 731 (NK1 Rezeptor Antagonist)	Nein	P	Oral	Europa	5	12	2	4	42	44	57	NR	61,1	6,7	5
Stracke (53)	1992	Ja	Mexiletin	Nein	P	Oral	Europa	1	7	5	7	48	47	35	100	57	7,1	1
Stracke (54)	2008	Ja	Benfotiamin	Nein	P	Oral	Europa	1	10	6	4	53	57	27,9	NR	61	3,9	3
Tanan (55)	1991	Ja	Capsaicin	Nein	P	topisch	Nord Amerika	1	1	8	5	11	11	54,5	100	53,3	8,6	1
Thienel (56)	2004	Ja	Topiramal	Nein	P	Oral	Andere*	11	195	18	5	384	260	40	NR	59	5,8	5
Tölle (57)	2008	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Andere*	6	58	12	5	96	101	46,9	99	58,9	6,4	1
Valk (58)	1996	Nein	ORG2766 (neurotrophisches Peptid)	Nein	P	Parenteral	Europa	1	4	52	4	25	25	60	NR	48,9	2,6	5
Vinik (59)	2007	Ja	Lamotrigin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	62	19	6	90	90	36,4	82	59,8	6,3	1
Vrethem (60)	1997	Nein	Amitriptylin + Maprotilin	Nein	CO	Oral	Europa	1	1	12	12	17	18	51,4	NR	59,4	5	3
Wernicke (61)	2006	Ja	Duloxetin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	2	28	12	11	108	112	36,1	79,6	60,8	5,9	3

Wright (62)	1997	Ja	Mexiletin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	3	3	16	15	75	50	50	8,4	5
Wyeth NCT00283842 (63)	unveröf- fentlicht 2010	Ja	Desvenlafaxin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	NR	13	5	90	69	27,7	NR	59	6,5	1
Wymer (64)	2009	Ja	Lacosamid	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	53	18	6	93	91	54	76	58,3	6,6	5
Yuan (65)	2009	Ja	Botulinum-toxin	Nein	CO	Parenteral	Andere*	1	1	12	5	10	10	60	0	65,6	6,4	1
Yuen (66)	2002	Nein	Dinitrat Spray	Nein	CO	Topical	Europa	1	2	4	7	12	10	41	NR	63,7	5	1
Ziegler (67)	1995	Ja	Alpha-lipoidic acid	Nein	P	Parenteral	Europa	1	38	3	4	82	65	98,5	99,7	60,2	4,7	5
Ziegler (68)	2006	Ja	Alpha-lipoidic Säure	Nein	P	Oral	Andere*	2	5	5	7	43	46	65	NR	57	7	1
Ziegler (69)	2009	Ja	Actovegin	Nein	P	Parenteral	Andere*	3	26	23	10	286	281	44,4	93	55,6	6,3	3
Ziegler (70)	2010	Ja	Lacosamid	Nein	P	Oral	Europa	12	50	18	7	74	133	55,5	100	58,3	5	-1

Abkürzungen: CO= Cross over; FDA= Food and Drug Administration; NR = Not reported; * Andere = Asien, Mittel und Süd Amerika und gemischte Kontinente; P= Parallel

Tabelle 9.3.4: Studien- und Patientencharakteristika der in die Analyse eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten FMS - Studien

Autor (Referenz)	Jahr der Publikation	Industrielles Sponsoring	Aktives Medikament	FDA Zulassung	Studien Design	Applikation	Kontinent	Anzahl der Länder	Anzahl der Studienzentren	Therapiedauer	Anzahl der Studienvsiten	Anzahl der Patienten-Plazebo	Anzahl der Patienten - aktive Medikation	% Frauen-Plazebo	% Kaukasier-Plazebo	durchschnittliches Alter - Plazebo	Schmerz bei Behandlungsbeginn	Jadad Score
Ali (1)	2009	Nein	Myers cocktail	Nein	P	Parenteral	Nord Amerika	1	1	12	8	18	17	100	100	50,7	6,5	4
Anderberg (2)	2000	Nein	Citalopram	Nein	P	Oral	Europa	1	1	16	6	19	21	100	100	NR	6,5	3
Andersson (3)	1998	Nein	Staphylococcus toxicid	Nein	P	Parenteral	Europa	1	3	12	4	14	14	100	NR	47	6,5	1
Arnold (4)	2002	Ja	Fluoxetine	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	12	6	30	30	100	96,7	46	6,1	3
Arnold (5)	2004	Ja	Duloxetine	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	18	12	10	103	104	88,9	87	48,3	6,1	3
Arnold (6)	2005	Ja	Duloxetine	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	21	12	8	120	118	100	89,5	49,6	6,5	1
Arnold (7)	2007	Ja	Gabapentin	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	3	12	8	75	75	93,3	97,3	47,3	6	3
Arnold (8)	2008	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	84	14	8	184	557	91,8	91,8	49	6,6	5
Arnold (9)	2010	Ja	Milnacipran	Ja	P	Oral	Nord Amerika	2	68	16	10	509	516	93,7	90	48,7	6,4	5
Bell (10)	2004	Nein	Homeopathic remedy	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	2	16	5	32	30	90,6	90,6	47,9	3,6	5
Bennett (11)	1988	Ja	Cyclobenzaprine Tramadol +	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	2	12	6	58	62	94,8	NR	49,7	6,5	3
Bennett (12)	2003	Ja	Acetaminophen	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	27	13	6	157	158	94,9	93,6	51	7,2	5
Biasi (13)	1998	Ja	Tramadol	Nein	CO	Parenteral	Europa	1	1	2	2	9	12	91,7	NR	46,1	4,7	5
Branco (14)	2010	Ja	Milnacipran	Ja	P	Oral	Andere*	13	89	15	9	449	435	93,5	NR	49,2	6,5	1
Carette (15)	1986	Nein	Amitriptyline	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	3	9	3	32	27	91,5	NR	40,1	5,8	3
Carette (16)	1994	Ja	Amitriptyline	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	11	26	7	42	84	92,9	NR	47,1	6,4	3
Carette (17)	1995	Nein	Amitriptyline	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	8	3	22	22	95,5	NR	43,8	7,1	5
Caruso (18)	1987	Ja	Dothiepin 5-Hydroxy- Tryptophan	Nein	P	Oral	Europa	1	1	8	4	30	30	93,5	NR	46,7	6,6	3
Caruso (19)	1990	Nein	Tryptophan	Nein	P	Oral	Europa	1	1	4	3	25	25	24	NR	46,9	6,1	5
Chappell (20)	2008	Ja	Duloxetine	Ja	P	Oral	Andere*	5	36	27	11	168	162	93,3	90,9	50,2	6,4	3
Clark (21)	1985	Ja	Prednisone	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	2	4	3	10	10	90	NR	44,9	7,2	4
Clauw (22)	2008	Ja	Milnacipran	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	86	15	8	401	806	94,8	93,5	50,7	6,6	5

Crofford (23)	2005	Ja	Pregabalin	Ja	Oral	Nord Amerika	1	40	8	6	131	396	90,8	95,4	49,7	6,9	1
Distler (24)	2010	Ja	Terguride	Nein	Oral	Europa	3	10	12	13	34	65	88,2	100	49	7,2	3
Edwards (25)	2000	Ja	Anthocyanidins Dehydroepiandro- steron	Nein	CO	Europa	1	1	48	13	6	6	100	100	45,6	5,1	1
Finckh (26)	2005	Nein		Nein	CO	Nord Amerika	1	1	3	16	26	26	100	100	58,9	5,5	5
Färber (27)	2001	Ja	Tropisetron	Nein	P	Europa	1	18	1,4	2	103	102	87,4	NR	48,5	6,4	5
Ginsberg (28)	1995	Ja	Amitriptyline	Nein	P	Europa	1	1	8	3	22	24	83	91,7	46	7,1	3
Ginsberg (29)	1997	Ja	Moclobemid	Nein	P	Europa	1	1	4	3	28	28	82,2	NR	39,8	7,1	1
Glaxo (30)		Ja	Paroxetine	Nein	P	Europa	1	1	8		26	26	73,1	NR	46	6,9	1
	unveröff- fentlicht																
Glaxo (31)	2005	Ja	Ropinirole	Nein	P	Europa	9	22	12	14	91	90	92,3	99	47,4	6,8	3
Goldenberg (32)	1986	Ja	Amitriptyline	Nein	P	Nord Amerika	1	1	6	4	15	15	95,2	87,1	43,8	7,5	1
Goldenberg (33)	1996	Nein	Amitriptyline	Nein	CO	Nord Amerika	1	1	6	8	31	31	90,3	100	43,2	6,8	1
Hannonen (34)	1998	Nein	Amitriptyline	Nein	P	Europa	1	1	12	4	45	42	100	NR	48,9	5,7	5
Holmann (35)	2005	Ja	Pramipexole	Nein	P	Nord Amerika	1	1	14	8	21	39	95	95	46	7,7	5
Jacobsen (36)	1991	Ja	S-adenosyl- methionine	Nein	P	Europa	1	1	6	3	22	22	90,9	NR	49	3,4	5
Kempe- naers (37)	1994	Ja	Amitriptyline	Nein	P	Europa	1	1	8	3	12	24	100	NR	38,7	6,5	1
Kendall (38)	2004	Ja	Valacyclovir	Nein	P	Europa	1	1	6	2	30	30	96,6	NR	50,2	7,8	5
Ko (39)	2007	Ja	Essential oil 024	Nein	P	Nord Amerika	1	1	4	4	68	65	94,1	98,5	55,5	6,6	5
McCarty (40)	1994	Ja	Capsaicin	Nein	P	Nord Amerika	1	1	4	3	24	21	100	83,3	48,6	6,1	1
MCCleane (41)	2000	Nein	Lidocain	Nein	CO	Parenteral	1	1	4	5	63	63	NR	NR	45,7	7,3	5
Mease (42)	2008	Ja	Pregabalin	Ja	P	Nord Amerika	1	79	12	8	190	458	96,3	87,9	48,6	7,2	1
Mease (43)	2009	Ja	Milnacipran	Ja	P	Nord Amerika	1	59	27	10	223	665	95,5	94,6	49,4	7,4	1
Merchant (44)	2001	Ja	Chlorella pyrenoidosa	Nein	CO	Nord Amerika	1	1	24	11	43	43	95,3	93	46,6	6,9	5
Moldofsky (45)	1996	Ja	Zolpidem	Nein	CO	Nord Amerika	2	1	4,6	10	19	19	94,7	NR	42	4,1	1
Norregaard (46)	1995	Nein	Citalopram	Nein	P	Europa	1	1	8	3	21	21	NR	NR	50	6,7	3
Patkar (47)	2007	Ja	Paroxetine	Nein	P	Nord Amerika	1	2	12	12	58	58	94,8	NR	49,1	7,5	5
Patrick (48)	1991	Ja	Chormeza-none	Nein	P	Europa	1	1	6	4	21	21	100	NR	49	6,5	1

Pfizer (49)	unveröf- fentlicht 2008	Ja	Pregabalin	Ja	P	Oral	Andere*	16	73	14	8	184	551	91	NR	48,5	6,7	1
Reynolds (50)	1991	Ja	Cyclobenza-prine	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	10	3	12	12	83,3	NR	43	4,3	1
Rossini (51)	2007	Ja	Acetyl l-carnitine	Nein	P	Oral	Europa	1	7	10	5	52	50	NR	NR	46,3	7,3	5
Russell (52)	1991	Ja	Ibuprofen	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	6	4	20	20	88,5	NR	47,3	6,1	1
Russell (53)	1995	Ja	Super Malic	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	8	6	24	24	87,5	33,3	49	7,3	3
Russell (54)	1999	Ja	IFN-alpha	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	6	2	28	28	96,4	46,4	49,5	7,1	3
Russell (55)	2008	Ja	Duloxetine	Ja	P	Oral	Andere*	2	38	27	12	144	79	94,8	84,2	50,3	6,6	3
Russell (56)	2009	Ja	Sodium oxybate	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	21	8	7	64	66	95,3	89,1	47,3	6,6	3
Rutledge (57)	2007	Ja	Essential Oil 024	Nein	P	Topisch	Nord Amerika	1	2	12	12	23	20	100	86	51,5	5,3	2
Sadreddini (58)	2008	Nein	Raloxifen	Nein	P	Oral	Andere*	1	1	16	3	50	50	100	100	58,8	6,5	3
Scharf (59)	2003	Ja	Sodium oxybate	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	8	5	20	24	100	95,8	48,9	6,8	3
Scudds (60)	1989	Nein	Amitriptyline	Nein	CO	Oral	Nord Amerika	1	1	10	4	36	36	88,9	NR	39,9	5,7	1
Skrabek (61)	2008	Ja	Nabilone	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	4	4	20	20	85	NR	50,1	6,2	3
Späth (62)	2004	Ja	Tropisetron	Nein	P	Parenteral	Europa	1	4	0,7	2	12	9	100	NR	48,5	6,4	1
Sørensen (63)	1997	Ja	Ketamine	Nein	CO	Parenteral	Europa	1	2	4	4	18	18	100	NR	39	5,1	3
Tavoni (64)	1998	Ja	S-adenosyl- methionine	Nein	P	Parenteral	Europa	1	1	2,1	4	15	15	NR	NR	NR	7	1
UCB SP888 (65)	2010	Ja	Rotigotine	Nein	P	Topisch	Nord Amerika	1	35	13	10	82	74	92,7	80,4	46,4	7	1
Vaeroy (66)	1989	Ja	Somadriil	Nein	P	Oral	Europa	1	1	8	2	23	20	100	NR	48,3	7,1	3
Vitton (67)	2005	Ja	Milnacipran	Ja	P	Oral	Nord Amerika	1	14	12	7	28	97	97,6	84	48	6,7	3
Vlainich (68)	2010	Nein	Lidocain	Nein	P	Parenteral	5	1	1	4	4	15	15	100	NR	44,7	7	1
Volkman (69)	1997	Ja	S-adenosyl- methionine	Nein	CO	Parenteral	Europa	2	2	2,9	4	17	17	91,2	NR	49	6,5	5
Wolfe (70)	1994	Ja	Fluoxetine	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	6	7	21	21	100	95,2	52,9	5	1
Yunus (71)	1989	Ja	Ibuprofen	Nein	P	Oral	Nord Amerika	1	1	3	6	24	22	96	NR	39,1	8,1	1
Zachrisson (72)	2002	Nein	Staphylococcus toxid	Nein	P	Parenteral	Europa	1	1	26	5	50	50	100	100	47	6,2	5

Abkürzungen: CO= Cross over; FDA= Food and Drug Administration; NR= Not reported; * Andere= Asien, Mittel und Süd Amerika und gemischte Kontinente; P= Parallel

Tabelle 9.3.5: Extrahierte Daten für die Effektgrößenkalkulation von Placebo in DPN-Studien

Autor Publikationsjahr	Schmerzskala, die für die Analyse ausgewertet wurde	Analysierte Werte bei Therapiebeginn	Analysierte Werte bei Therapieende	Werte aus Abbildungen extrahiert	SDs aus p- oder t- Werten berechnet- Therapieende	Substituierte Werte
Agrawal 2006	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Agrawal 2009	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Amin 2002	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Arezzo 2008	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert	
Atli 2005	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Backonja 1998	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert		SD mittels p-Wert	
Beydoun 2006	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert	
Capsaicin group 1991	VAS 0-100	Mittelwert	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert	
Cohen 1990	VAS 0-20	Mittelwert, SE	Mittelwert, SD			
Cohen 1991	VAS 0-20	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
De Grandis 2002	VAS 0-100	Median, SE	Mittlere Änderung mit SD			
Dejard 1988	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Dogra 2005	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Eisenberg 2001	NRS 0-10	Mittelwert, SE	Mittelwert, SD		SD mittels p-Wert	
Eli Lilly 2009	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Eli Lilly 2010	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Freeman 2007	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert	
Gill 1990	VAS 0-100	Median	Median		SD mittels p-Wert	SD bei Therapiebeginn
Gimbel 2003	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Goldstein 2005	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Gorson 1999	VAS 0-10		Mittlere Änderung mit SD			Mittelwert, SD bei Therapiebeginn
Grosskopf 2006	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			SD bei Therapiebeginn
Hanna 2008	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Harati 1998	NRS 0-5	Mittelwert, SE	Mittelwert, SD		SD mittels p-Wert	
Jensen 2006	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Johnson&Johnson NCT0045520 2010	NRS 0-10		Mittlere Änderung mit SD			Mittelwert, SD bei Therapiebeginn

Kastrup 1987	VAS 0-100	MMedian	Median		SD mittels p-Wert
Kochar 2002	MPQ 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Kochar 2004	VAS 0-10	Mittelwert, SE	Mittelwert, SD		
Lesser 2004	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Mendel 1986	NRS 0-60	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Oskarsson 1997	VAS 0-10	Mittelwert	Mittelwert		SD mittels p-Wert
Pfizer A9451008 2005	NRS 0-10 (weekly mean pain scores)	Median, SE	Mittelwert, SD		
Pfizer A0081030 2007	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Pfizer A0081060 2007	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert, SD		
Pfizer 1008040 2007	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Pfizer A0081163 2010	NRS 0-10	Mittelwert, SE	Mittlere Änderung mit SD		
Raskin 2004	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert		
Raskin 2005	NRS0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Rauck 2007	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Richter 2005	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Ropper 2009	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Rosenstock 2004	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert, SD		SD bei Therapiebeginn
Rowbotham 2004	VAS 0-100	Mittelwert	Mittelwert		SD bei Therapiebeginn
Rowbotham 2009	NRS 0-10	Mittelwert, SE	Mittlere Änderung mit SD		
Sandercock 2009	NRS 0-10	Mittelwert	Mittlere Änderung mit SD		
Scheffler 1991	VAS 0-100	Mittelwert, SE	Mittlere Änderung mit SD		
Selvarajah 2010	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Shaibani 2009	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert
Simpson 2001	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert		SD mittels p-Wert
Sindrup 1992	NRS 0-12	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		SD bei Therapiebeginn
Sindrup 2005	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert
Stracke 1992	PRIT 0-40	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Stracke 2008	TSS 0-14.6	Mittelwert	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert
Tandan 1991	VAS 0-100	Mittelwert	Mittlere Änderung mit SD		SD mittels p-Wert

Author	Scale	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	SD mittels p-Wert	SD bei Therapiebeginn
Thienerl 2004	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Tölle 2007	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert		
Valk 1996	NRS 0-4	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Vinik 2007	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Vrethem 1997	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Wernicke 2006	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung, SE		
Wright 1997	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		Mittelwert, SD bei Therapiebeginn
Wyeth 2010	NRS 0-100			Mittlere Änderung mit SD		
Wymer 2009	NRS 0-10	Mittelwert	Mittelwert	Mittlere Änderung mit SD		
Yuan 2009	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Yuen 2002	VAS 0-10	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	SD mittels p-Wert	
Ziegler 1995	TSS 0-14.6	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD	Mittelwert and SD end extracted from figures	
Ziegler 2006	TSS 0-14.6	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Ziegler 2009	TSS 0-14.6	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Ziegler 2010	TSS 0-14.6	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD	SD mittels p-Wert	

Abkürzungen: BPI = Brief Pain Inventory; MPQ = Mc Gill Pain Questionnaire; NPS = Neuropathic Pain Scale; NR= Not reported; NRS = Numeric Rating Scale; PED = Patient electronic diary; PRIT = Pain Rating Index of Mc Gill Pain Questionnaire; RPS=Regional Pain scale; TSS = Total Symptom Score; VAS =Visual Analogue Scale; * Details nicht berichtet

Tabelle 9.3.6: Extrahierte Daten für die Effektgrößenkalkulation von Placebo in FMS-Studien

Autor Publikationsjahr	Schmerzskala, die für die Analyse ausgewertet wurde	Analysierte Werte bei Therapiebeginn	Analysierte Werte bei Therapieende	Werte aus Abbildungen extrahiert	SDs aus p- oder t- Werten berechnet- Therapieende	Substituierte Werte
Ali 2009	VAS 0-100	Mittelwert, SD	mittlere Änderung, SD			
Anderberg 2000	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Andersson 1998	VAS 0-100	Median, SD	Median, SD			
Arnold 2002	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Arnold 2004	BPI average pain 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Arnold 2005	BPI Average Pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Arnold 2007	PED 24-h morning recall pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Arnold 2008	BPI Average Pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Arnold 2010	PED 24-h morning recall pain	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Bell 2004	MPQ affective pain NRS 0-12	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert und SD bei Therapieende		
Bennett 1988	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Bennett 2003	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Biasi 1998	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende		
Branco 2010	PED 24-h morning recall pain VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Carette 1986	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Carette 1994	MPQ Pain NRS 1-5	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			

Carette 1995	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende	
Caruso 1987	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Caruso 1990	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	
Chappell 2008	BPI Average Pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Clark 1985	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende	
Clauw 2008	PED 24-h morning recall pain VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Crofford 2005	PED 24-h morning recall pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Distler 2010	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Edwards 2000	NRS 0-4	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Färber 2001	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Finckh 2005	RPSNRS 0-105	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Ginsberg 1995	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Ginsberg 1997	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Glaxo 1995	NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		
Glaxo ROF102100 2005	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD	Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende	
Goldenberg 1986	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Goldenberg 1996	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Hannonen 1998	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Holmann 2005	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert bei Therapiebeginn und Therapieende	SD Therapiebeginn
Jacobsen 1991	VAS 0-10	Median, SD	Median, SD		
Kempe-naers 1994	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Kendall 2004	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		
Ko 2007	VAS 0-10	Median	Median		SD Therapiebeginn mittels t-Wert

McCarty 1994	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD				
McCleane 2000	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD				SD Therapiebeginn
Mease 2008	PED 24-h morning recall pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Mease 2009	PED 24-h morning recall pain VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Merchant 2001	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD		SD Therapieende mittels p-Wert	
Moldofsky 1996	RPS NRS 0-60	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Noregaard 1995	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Patkar 2007	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Patrick 1991	VAS 0-100	Median	Median	Median			SD Therapiebeginn und Therapieende
Pfizer 2008	PED 24-h morning recall pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Reynolds	NRS 0-60	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Rossini 2007	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung, SD		SD Therapieende mittels p-Wert	
Russell 1991	VAS 0-10	Mittelwert, SE	Mittelwert, SE	Mittlere Änderung, SE			
Russell 1995	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Russell 1999	VAS 0-10	Mittelwert, SE	Mittelwert, SE	Mittelwert, SE			
Russell 2008	BPI Average Pain NRS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			
Russell 2009	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Rutledge 2007	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Sadreddini 2008	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Scharf 2003	NRS 1-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Scudds 1989	MPQ Pain Rating Index 0- 22	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende	
Skrabek 2008	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		Mittelwert, SD bei Therapieende	
Sørensen 1997	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD		Mittelwert, SD bei Therapiebeginn und Therapieende	

Späth 2004	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD	Median Therapiebeginn und Therapieende	SD Therapieende mittels p-Wert	SD Therapiebeginn
Tavoni 1998	VAS 0-10	Median, SD	Median, SD			
UCB SP888 2010	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung, SD			
Vaeroy 1989	VAS 10-0	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Vitton 2005	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Vlainich 2010	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Volkmann 1997	VAS 0-100	Mittelwert, SD	Mittlere Änderung mit SD			SD Therapiebeginn
Wolfe 1994	VAS 0-3	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Yunus 1989	NRS 1-4	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			
Zachrisson 2002	VAS 0-10	Mittelwert, SD	Mittelwert, SD			

Abkürzungen: BPI = Brief Pain Inventory; MPQ = Mc Gill Pain Questionnaire; NRS = Numeric Rating Scale; PED = Patient electronic diary; RPS=Regional Pain score; VAS =Visuelle Analog Skala;

Tabelle 9.3.7: Jadad Score DPN Studien

Gesamtpunktzahl 0-6	3	3	6	5	5	5	6	-1	3	1	1	0	5
Intention to treat Analyse 0/1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Jadad Score 0-5	3	3	5	5	5	5	5	-1	3	1	0	0	5
Punktabzug von 1 Punkt, wenn die Studie doppel-blind beschrieben war, die Methode der Verblindung aber nicht adäquat war (z.B. Vergleich von Tabletten mit Injektionen ohne Double-Dummy, kein identischer Placebo). 0/-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0
Punktabzug von 1 Punkt, wenn die Methode, die zur Randomisierungssequenz benutzt wurde nicht beschrieben war oder nicht adäquat war (Patienten wurden abwechselnd ausgewählt oder nach Geburtstag oder Krankenhaus Nummer) 0/-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	0
Gab es eine Beschreibung von Abbrechern und Drop Outs ? 0/1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
War die Methode der Doppelverblindung beschrieben und adäquat? (identisches Placebo, aktives Plazebo, Dummy, etc)? 0/1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
War die Studie als doppel-blind beschrieben? 0/1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
War die Randomisierungsmethode beschrieben und adäquat? (Tabelle mit Randomisierungsnummern, computer-generated, z.B. block Randomisierung etc)? 0/1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1
Wurde die Studie als randomisiert beschrieben dies beinhaltet Wörter wie randomly, random und randomization)? 0/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Autor Jahr Publikation	Agrawal 2009	Agrawal 2006	Arezzo 2008	Atli 2005	Backonja 1998	Beydoun 2006	Boulton 1990	Capsaicin Study 1991	Clin Study 2005 Lilly	Cohen 1990	Cohen 1991	De Grandis 2002	

Dejgard1988	1	0	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	0
Dogra 2004	1	1	0	1	1	0	0	1	-1	3	0	3
Eisenberg 2001	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	0	5
Ertas 1998	0	0	1	1	1	1	-1	1	0	2	1	3
Freeman 2007	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	1	6
Gimbel 2003	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	1	6
Goldstein 2005	1	1	0	1	1	0	0	1	-1	3	0	3
Grosskopf 2006	1	0	0	1	1	0	-1	1	-1	1	1	2
Hanna 2008	1	1	1	1	1	0	0	1	-1	3	1	
Harati 1998	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	0	5
Jensen 2006	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	1	6
Kastrup 1987	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	1	3
Kochar 2002	1	1	1	1	1	0	0	1	0	4	1	5
Kochar 2004	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	0	2
Lesser 2004	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	1	6
Mendel 1986	0	0	0	1	1	1	-1	1	0	2	1	3
Oskarsson 1997	1	0	0	1	1	1	-1	1	0	3	0	3
Pfizer A9451008 2005	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	1	3
Pfizer A0081030 2007	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	1	3
Pfizer A0081060 2007	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	1	3
Pfizer 1008-040 2007	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	0	2
Pfizer A0081081 2008	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	1	6
Pfizer A0081163 2010	1	0	0	1	1	0	-1	1	0	2	1	3
Raskin 2005	1	1	1	1	1	1	0	1	0	5	0	1

Raskin 2004	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Rauck 2007	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Richter 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Ropper 2009	1	0	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4
Rosenstock 2004	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	0	4
Rowbotham 2009	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	0	4
Rowbotham 2004	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5
Sandercocck 2009	1	0	1	1	1	0	0	0	-1	0	1	0	1
Scheffler 1991	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	0	2
Selvarajah 2009	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Shaibani 2009	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Simpson 2001	1	0	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	0	3
Sindrup 1992	1	0	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	0	3
Sindrup 2005	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5
Stracke 1992	1	0	1	1	1	0	1	0	-1	0	1	1	2
Stracke 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Study NCT 00570310 2010	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Study NCT 00283842 2010	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Study NCT 00455520 2010	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Study NCT 00141219 2009	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Study NCT 00408993 2009	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Study NCT 00552175 2010	1	0	1	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3

Tandan 1991	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Thienel 2004	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Tölle 2006	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Valk 1996	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Vinik 2006	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5
Vrethem 1997	1	0	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4
Wernicke 2006	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Wright 1997	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5
Wyrmer 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Yuan 2009	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	1	0	1
Yuen 2002	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	1	0	1
Ziegler 2006	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3
Ziegler 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6

Tabelle 9.3.8: Jadad Score FMS - Studien

Autor Jahr Publikation	Wurde die Studie als randomisiert beschrieben dies beinhaltet Wörter wie randomly, random und randomization)? 0/1	War die Randomisierungsmethode beschrieben und adäquat? (Tabelle mit Randomisierungsnummern, computer- generated, z.B. Block Randomisierung etc)? 0/1	War die Studie als doppel-blind beschrieben? 0/1	War die Methode der Doppelver- blindung beschrieben und adäquat? (identisches Placebo, aktives Plazebo, Dummy, etc)? 0/1	Gab es eine Beschreibung von Abbrechen und Drop Outs ? 0/1	Punktabzug von 1 Punkt, wenn die Methode, die zur Randomisier- ungssequenz benutzt wurde nicht beschrieben war oder nicht adäquat war (Patienten wurden abwechselnd ausgewählt oder nach Geburtstag oder Krankenhaus Nr) 0/-1	Punktabzug von 1 Punkt, wenn die Studie doppel-blind beschrieben war, die Methode der Verblindung aber nicht adäquat war (z.B. Vergleich von Tabletten mit Injektionen ohne Double- Dummy, kein identischer Placebo). 0/-1	Jadad Score 0-5	Intention to treat Analyse 0/1	Gesamtpunktzahl 0-6
Ali 2009	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Anderberg 2000	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	4
Andersson 1998	1	0	0	0	1	-1	-1	0	0	0
Arnold 2002	1	0	1	1	1	-1	0	3	1	4
Arnold 2004	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	4
Arnold 2005	1	0	1	0	1	-1	-1	1	1	2
Arnold 2007	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Arnold 2008	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Arnold 2010	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Bell 2004	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Bennett 1988	1	0	1	1	1	-1	0	3	1	5
Bennett 2003	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Biasi 1998	1	0	1	1	1	-1	0	3	0	3
Branco 2010	1	0	1	0	1	-1	-1	1	1	2
Carette 1986	1	0	1	1	1	-1	0	3	0	3
Carette 1994	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	4

Carette 1995	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Caruso 1987	0	0	1	1	1	1	1	1	1	-1	0	2	0	2
Chappell 2008	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	-1	3	1	4
Clark 1985	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	-1	3	1	4
Clauw 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Crofford 2005	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	-1	3	1	4
Distler 2010	1	0	1	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4
Edwards 2000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Färber 2001	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	1	2
Finckh 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Ginsberg 1995	1	0	1	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4
Ginsberg 1997	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	0	1
Glaxo 29060/433 2005	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	1	2
Glaxo 102100 2006	1	0	1	1	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4
Goldenberg 1986	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	0	1
Goldenberg 1996	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	0	1
Hannonen 1998	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Holmann 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Jacobsen 1991	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Kempenaers 1994	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	0	1
Kendall 2004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Ko 2007	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
McCarty 1994	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	0	1
McCleane 2000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Mease 2008	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	1	2
Mease 2008	1	0	1	1	0	1	1	1	1	-1	-1	1	1	2

Merchant 2001	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	-1	0	3	0	3
Moldofsky 1996	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Noregaard 1995	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	1	4
Patkar 2007	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	5	1	6
Patrick 1991	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Pfizer 2008	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	-1	-1	-1	1	1	2
Reynolds 1991	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Rossini 2007	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	5	1	6
Russell 1991	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Russell 1995	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Russell 1999	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	-1	-1	-1	1	1	2
Russell 2008	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	-1	3	1	4
Russell 2009	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	-1	3	1	4
Rutledge 2007	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Sadreddini 2008	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	1	4
Scharf 2003	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Scudds 1989	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Skrabek 2008	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Sörensen 1997	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	2
Spath 2004	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	1	4
Tavoni 1998	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	2
UCB SP888 2009	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	-1	-1	-1	1	1	2
Vaeroy 1989	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Vitton 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	5	1	6
Vlainich 2010	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	-1	-1	3	1	4
Volkmann 1997	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	0	0	3	0	3
Wolfe 1994	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	-1	-1	3	0	3
Yunus 1989	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1	0	1
Zachrisson 2002	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	5	1	6

Tabelle 9.3.9: Subgruppenanalysen der Effektgröße (WMD Therapiebeginn und -ende) der FMS und DPN Placebogruppen

	FMS				DPN			
	Studienanzahl N (%)	WMD (95% CI)	Heterogenität (I ² [%]; Tau)	Studienanzahl	WMD (95% CI)	Heterogenität (I ² ; Tau)		
Industrielles Sponsoring								
Ja	56	8.98 (7.51-10.44)	59; 13.34	53	15.04 (12.85-17.23)	86; 51.15		
Nein	16	3.86 (-0.65-8.37)	71; 53.59	17	9.25 (4.01-14.50)	72; 72.84		
Publikationsart								
Zeitschriften mit Begutachtungsverfahren	68	7.41 (5.70-9.12)	72; 27.72	61	13.20 (10.81-15.58)	85; 65.52		
Datenbank	4	10.50 (7.92-13.07)	0; 0	9	17.64 (14.51-20.77)	75; 17.03		
Kontinent								
Amerika	42	7.89 (5.73-10.04)	77; 30.08	35	15.25 (13.84-16.66)	32; 5.04		
Europa	28	7.15 (4.57-9.73)	55; 21.21	17	10.69 (3.36-18.01)	95; 220.46		
Asien	1	6.00 (-3.10-15.10)		9	11.13 (5.13-17.13)	85; 62.24		
Gemischt	1	10.00 (6.22-13.78)		9	18.05 (15.09-21.01)	64; 11.86		
Patienten aus Zweit- /Drittweiländern								
Ja	5	12.62 (8.68-16.55)	66; 11.39	13	15.30 (8.96-21.65)	93; 116.22		
Nein	67	7.14 (5.44-8.83)	70; 26.39	57	13.59 (11.88-15.31)	70; 25.39		
Art der aktiven Medikation								
Antidepressiva	26	8.32 (6.00-10.64)	67; 17.76	10	17.45 (13.57-21.33)	77; 26.09		
Antikonvulsiva	5	11.75 (9.61-13.88)	28; 1.65	28	14.29 (12.45-16.12)	61; 13.98		
Andere	41	6.51 (4.31-8.72)	59; 24.12	32	12.48 (8.04-16.92)	90; 125.87		
FDA zugelassen								
Ja	13	12.04 (10.72-13.36)	2; 36.00	14	16.89 (14.35-19.44)	72; 16.68		
Nein	59	6.42 (4.23-8.61)	67; 40.55	56	12.97 (10.37-15.56)	86; 71.25		
Applikationsart								
Oral	58	7.92 (6.23-9.62)	72; 23.16	56	14.74 (13.14-16.34)	70; 22.59		
Parenteral	10	8.08 (1.35-14.82)	70; 71.15	9	9.43 (-3.06-21.91)	97; 325.93		
Topisch	4	5.67 (-0.87-12.22)	57; 23.91	5	10.57 (-0.17-21.30)	61 ; 83.70		
Studiendesign								
Parallel	57	9.09 (7.58-10.60)	59; 14.62	60	15.00 (12.93-17.07)	85; 49.88		
Cross - over	15	2.41 (-0.33-5.16)	37; 8.86	10	4.44 (-1.46-10.35)	46; 39.08		
Single – blind run in								
Ja	9	8.11 (4.35-11.87)	84; 25.85	14	15.06 (11.31-18.08)	76; 34.74		
Nein	63	7.59 (5.80-9.38)	68; 26.39	56	13.68 (11.31-16.06)	86; 60.00		

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; FMS = Fibromyalgiesyndrom; DPN = Diabetische periphere Neuropathie; SMD = Standardized mean difference

Tabelle 9.3.10: Sensitivitätsanalysen der Effektgröße (WMD Therapiebeginn und -ende) der FMS und DPN Placebogruppen

	FMS			DPN		
	Studienanzahl N (%)	WMD (95% CI)	Heterogenität (I ² [%]; Tau)	Studienanzahl	WMD (95% CI)	Heterogenität (I ² ; Tau)
Daten aus Abbildungen oder substituierte Werte						
Ja	16 (22.2)	4.89 (1.75- 8.03)	26; 10.10	12	13.50 (9.18-17.81)	79; 39.62
Nein	56 (77.8)	8.27 (6.51-10.02)	74; 25.07	58	14.06 (11.76-16.36)	85; 58.60
Bewertungsskala						
nur Schmerz	72	7.69 (6.10-9.29)	71; 25.11	65	13.64 (11.94-15.33)	74; 30.41
Gemischt	0			5	20.15 (6.38-33.93)	96; 223.76
Intention-to-treat						
Analysen						
Ja	37	9.16 (7.39-10.93)	62; 14.47	49	15.10 (12.84-17.35)	85; 48.80
Nein	35	6.17 (3.58- 8.57)	69; 31.31	21	9.94 (6.40-13.48)	67; 35.58
Jadad Score						
Niedrig (1-2)	26	10.08 (7.43-12.72)	67; 22.76	28	14.13 (11.68-16.94)	70; 28.08
Moderat (3-5)	46	6.51 (4.62- 8.39)	68; 21.99	42	14.05 (11.22-16.89)	88; 66.51

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; FMS = Fibromyalgiesyndrom; DPN = Diabetische periphere Neuropathie

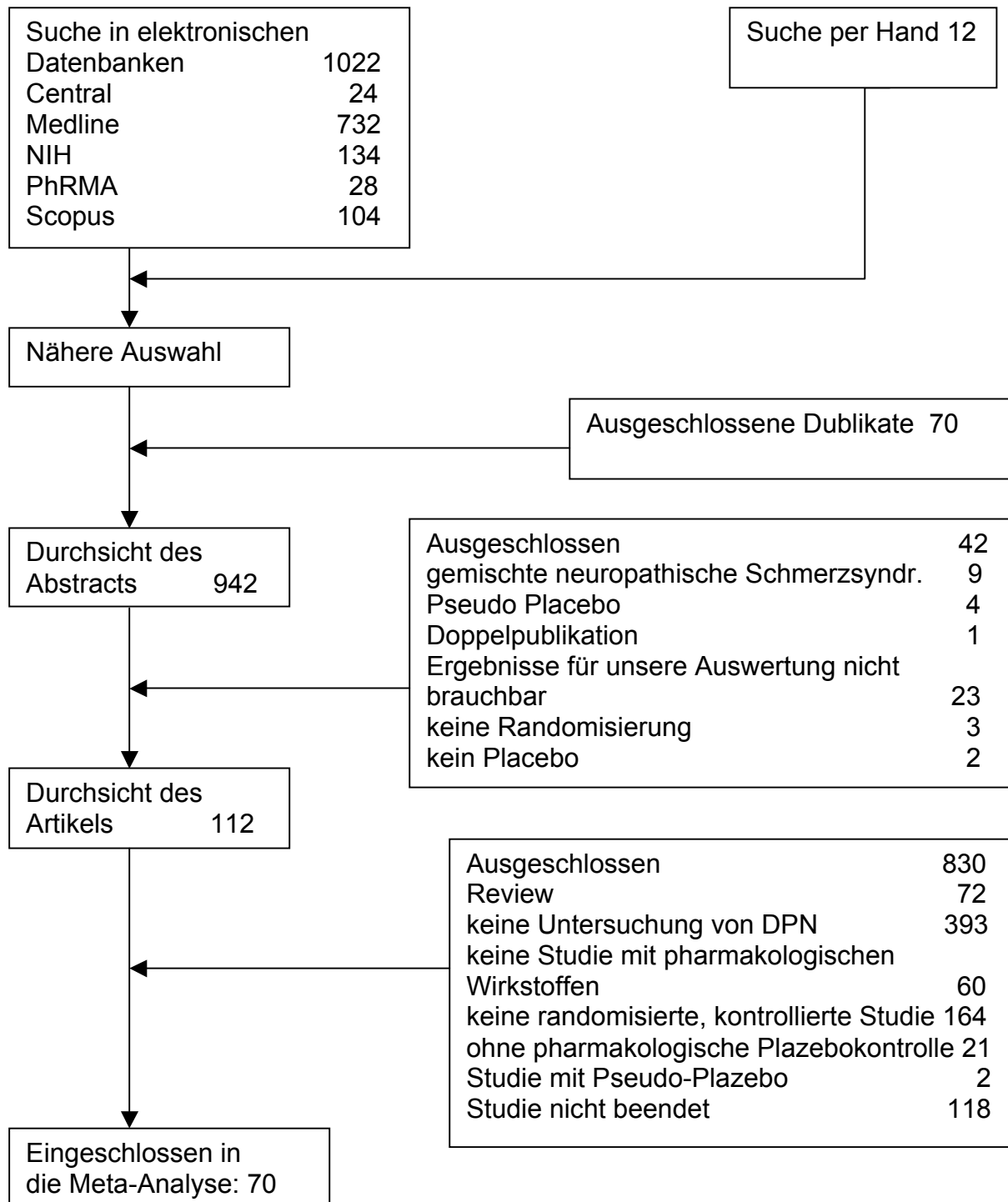
Tabelle 9.3.11: Prädiktoren der Effektgröße (WMD Therapiebeginn und -ende) der FMS und DPN Placebogruppen durch Metaregressionsanalysen

Prädiktor	FMS			Schmerzhafte DPN		
	Freiheitsgrade	Koef. (B)	p	Freiheitsgrade	Koef. (B)	p
Alter	66	-0.0001	0.88	69	0.005	0.99
Weiblich	65	0.02	0.83	63	0.01	0.90
Kaukasier	36	-0.005	0.29	43	-0.06	0.09
Schmerz bei Therapiebeginn	71	0.28	0.003	64	0.25	0.007
Jahr des Studienbeginns (stufenweise)	71	0.31	0.008	68	0.38	0.002
Anzahl der Studienzentren	71	0.09	0.0001	68	0.01	0.90
Anzahl der Länder	71	0.02	0.21	69	0.40	0.10
Therapiedauer	71	0.26	0.13	69	0.003	0.60
Anzahl der Studienvisiten	71	0.005	0.66	68	0.35	0.24
Effekt der aktiven Medikation	71	0.22	0.003	69	0.60	<0.0001

Koef (B) ist der Regressionskoeffizient jeder Regression, die den Anstieg jedes Modells repräsentiert. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett hinterlegt.

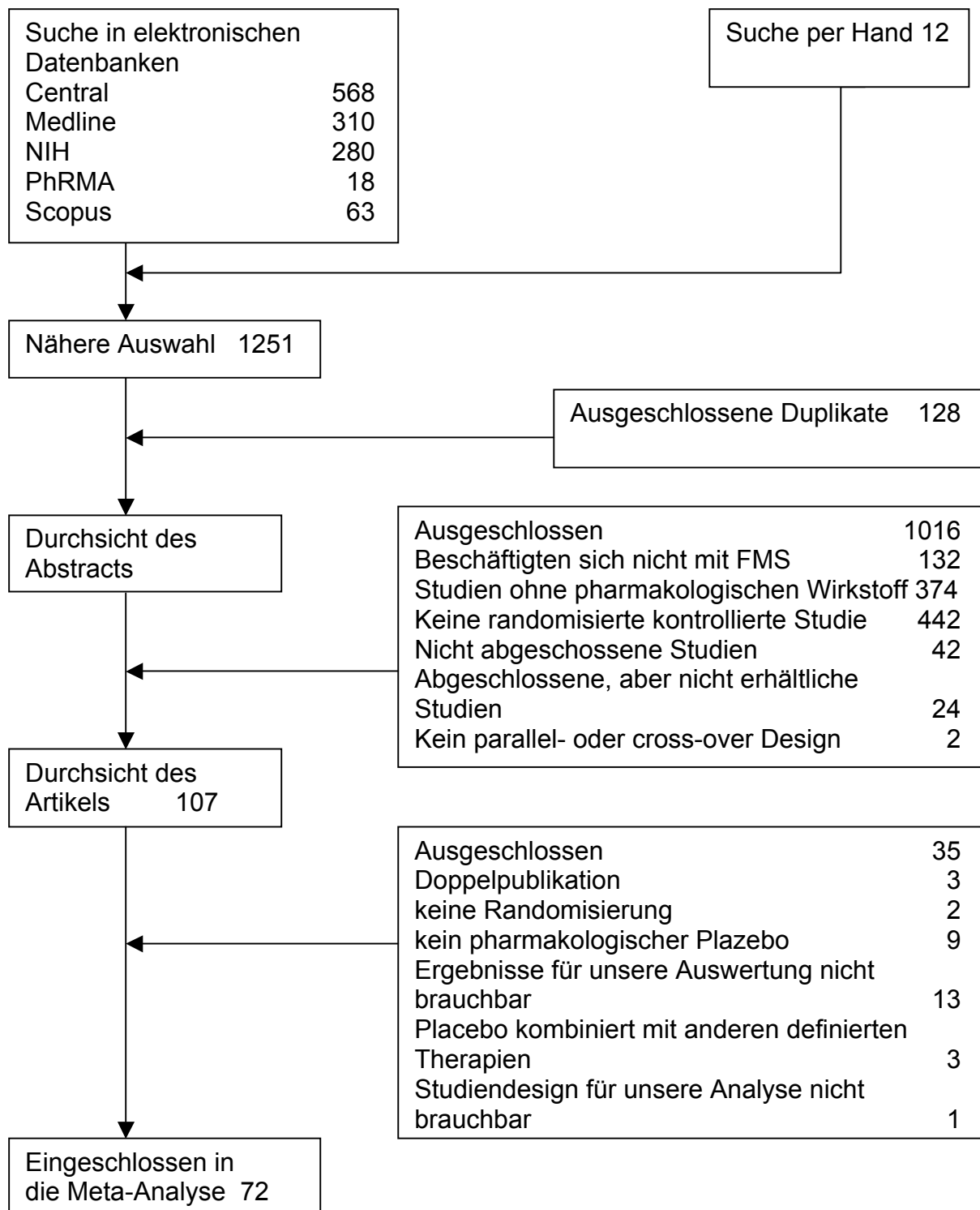
Anhang 9.4: Abbildungen

Abbildung 9.4.1: Flussdiagramm der gescreenten und eingeschlossenen Publikationen (schmerzhafte DPN)



Abkürzungen: DPN = Diabetic peripheral neuropathy; NIH = National Institutes for Health; PhRMA = Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Abb. 9.4.2: Flussdiagramm der gescreenten und eingeschlossenen Publikationen (FMS)



Abkürzungen: FMS = Fibromyalgiesyndrom; NIH = National Institutes of Health; PhRMA = Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Abb. 9.4.3: Forest Plots FMS - Placebogruppe: Gewichtete Mittelwertdifferenzen (WMD) der Schmerzwerte zwischen Behandlungsbeginn- und ende der randomisierten, kontrollierten Studien (Random effects Modell, Methode inverse Varianz). Positive Werte zeigen an, dass die Schmerzwerte am Ende der Therapie niedriger waren als zu Beginn der Therapie.

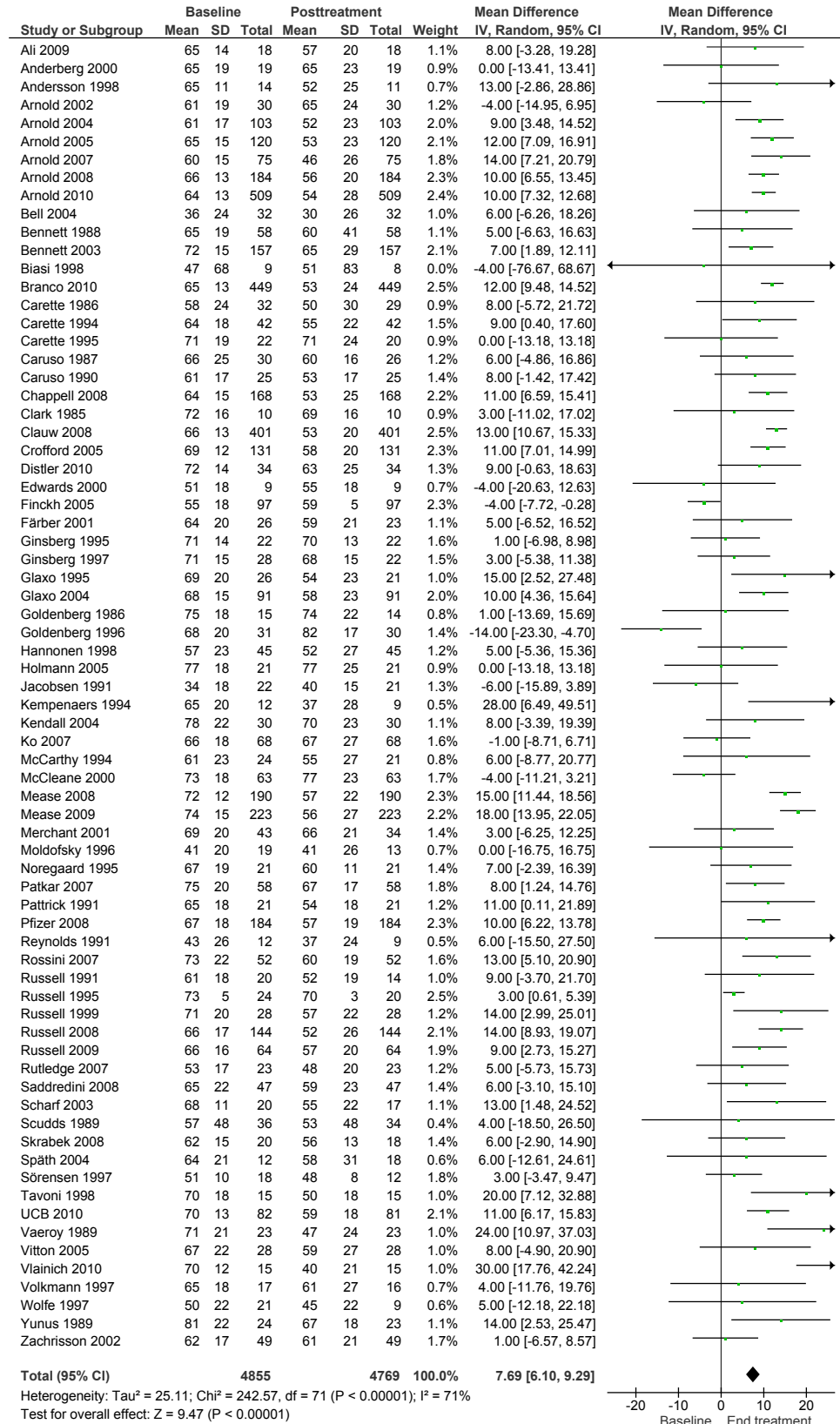


Abb. 9.4.4: Forest Plots FMS – Verumgruppe:
Gewichtete Mittelwertdifferenzen WMD) der Schmerzwerte zwischen Behandlungsbeginn- und der randomisierten, kontrollierten Studien beim FMS (Random effects Modell, Methode inverse Varianz). Positive Werte zeigen an, dass die Schmerzwerte am Ende der Therapie niedriger waren als zu Beginn der Therapie.

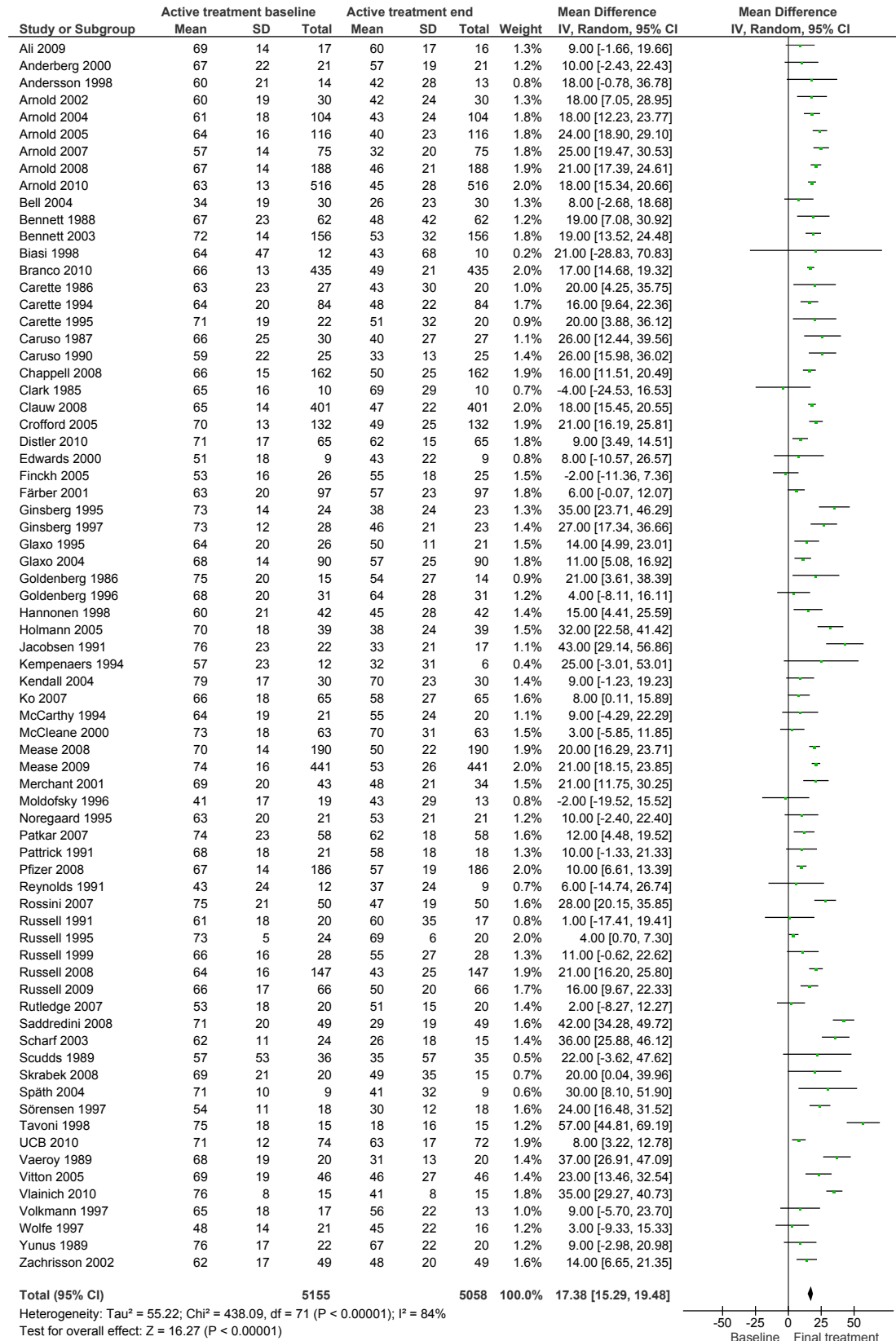


Abb. 9.4.5 Forest Plots DPN-Placebogruppe: Gewichtete Mittelwertdifferenzen (WMD) der Schmerzwerte zwischen Behandlungsbeginn- und ende in den Placebogruppen der randomisierten, kontrollierten Studien bei DPN (Random effects Modell, Methode inverse Varianz). Positive Werte zeigen an, dass die Schmerzwerte am Ende der Therapie niedriger waren als zu Beginn der Therapie

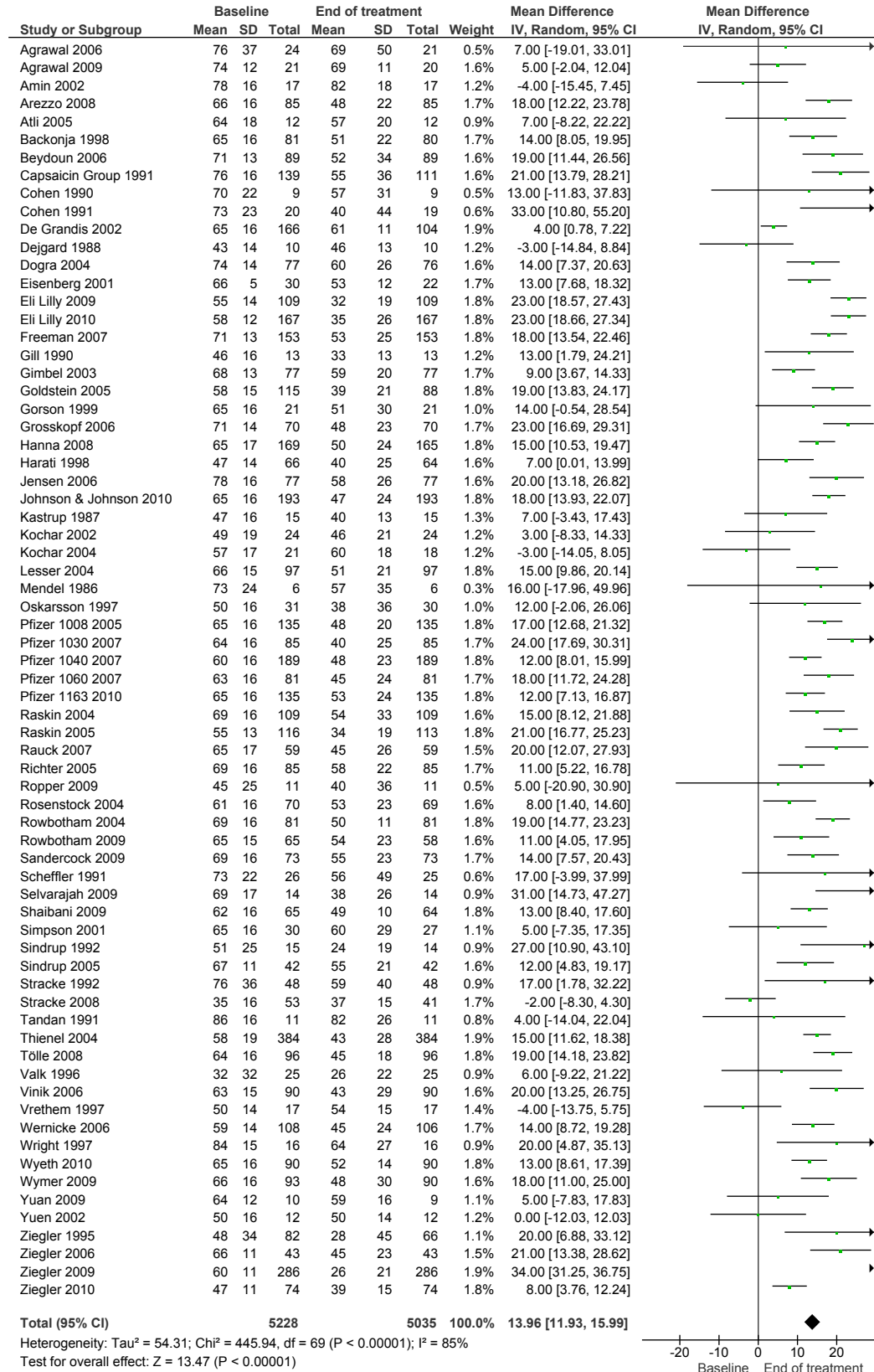
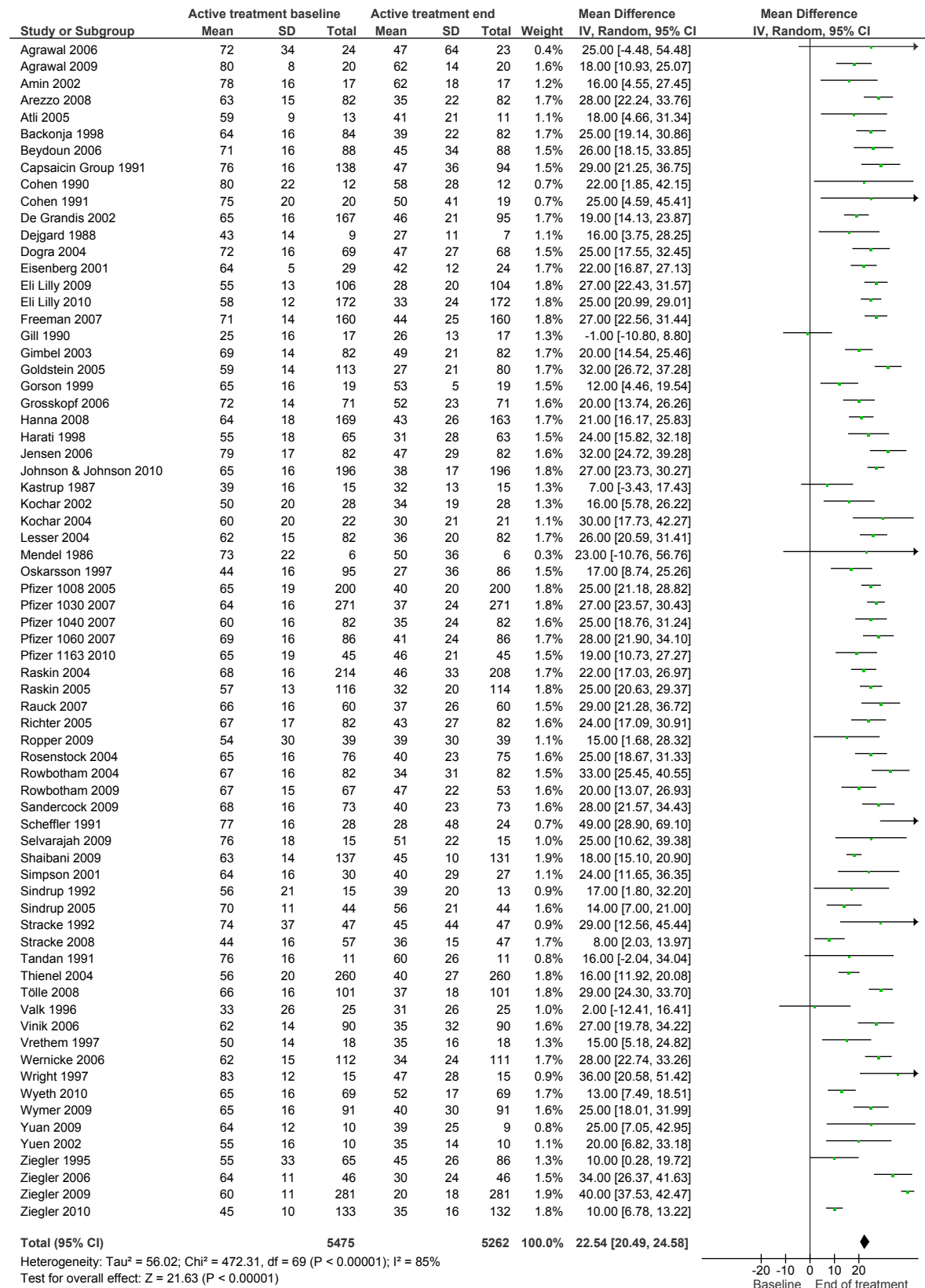


Abb. 9.4.6: Forest Plots DPN Verumgruppe: Gewichtete Mittelwertdifferenzen (WMD) der Schmerzwerte zwischen Behandlungsbeginn- und ende der randomisierten, kontrollierten Studien bei der DPN (Random effects Modell, Methode inverse Varianz). Positive Werte zeigen an, dass die Schmerzwerte am Ende der Therapie niedriger waren als zu Beginn der Therapie.



9.5:**CURRICULUM VITAE
EVA BARTRAM-WUNN**

Eva Bartram-Wunn • Bismarckstr. 56 • 66121 Saarbrücken
Tel.: 0681 / 6871796 • evawunn@googlemail.com

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Bartram-Wunn, Eva Vivien Sophie
Geburtsdatum/-ort: 23.04.1979, Saarbrücken
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter (15 Monate)

SCHULBILDUNG:

1985 – 1989 Grundschule Lautzkirchen
1989 – 1998 Von-der-Leyen Gymnasium Blieskastel
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

HOCHSCHULBILDUNG:

1999 – 2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
23.11. 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHE LAUFBAHN:

seit März 2006 Assistenzärztin in der Kinderklinik des Klinikums Saarbrücken (Chefarzt Prof. Dr. med. J. Möller)
2006 Infektiologische Station
2007 Kinderchirurgische Station
01/2008 - 07 2008 tätig in der Neonatologie der Caritas Klinik St. Theresia, Saarbrücken Rastpfuhl
08/2009 - 04/2010 Neonatologie und Intensivstation Klinikum Saarbrücken
04/2010 – 08/2011 Beschäftigungsverbot-Mutterschutz-Elternzeit
seit 08/2011 Neonatologie Klinikum Saarbrücken

VERÖFFENTLICHUNGEN:

- 01/2011 Häuser, W., Bartram-Wunn, E., Bartram, C., Reinecke, H., Tölle, T. Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy-magnitude and patient-related predictors. Pain 152(8) (2011) 1709-17
- 03/2006: Erscheinen des als Hauptautorin verfassten Buches „BASICS Psychiatrie“ im Elsevier, Urban&Fischer Verlag, München, Jena, 2006, 1. Auflage
- 05/2004 Weidinger, S., Mayrhofer, A., Kunz, L., Albrecht, M., Sbornik, M., Wunn, E., Hollweck, R., Ring, J., Köhn, F.M.: „Tryptase inhibits motility of human spermatozoa mainly by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway“ Human Reproduction, Februar 2005, 20(2): 456-61

9.6: Danksagung

Ich möchte allen danken, die diese Dissertation möglich gemacht und sie bis zum Ende begleitet haben. Allen voran Herrn PD Dr. Häuser, der mir immer kompetent, beratend und sehr geduldig zur Seite stand. Meiner Familie gebührt großer Dank: meinem Mann, der mir Zeit verschaffte, der mich nicht nur fachlich unterstützte sondern vor allem auch mental. Meinen Töchtern Mathilda und Leonora, die zeitweise auf mich verzichten mussten.

Meinen Eltern danke ich für ihre immerwährende Unterstützung in meiner gesamten schulischen und beruflichen Laufbahn, dass sie immer an mich glaubten.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Mutter, die sehr stolz auf mich wäre.

Eva Bartram-Wunn