

Medizinische Fakultät der Technischen Universität München
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Lehrstuhlinhaber: Univ.-Prof. Dr. Peter Henningsen

Noceboresponse in randomisierten kontrollierten Medikamentenstudien des
Fibromyalgiesyndroms und der schmerzhaften peripheren diabetischen Neuropathie

Claas Bartram

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Peter Henningsen

2. Priv. Doz. Dr. Jan Holger Poppert

Die Dissertation wurde am 20.08.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.10.2013 angenommen.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

Häuser, W., Bartram, C., Bartram-Wunn, E., Tölle, T. Adverse Events Attributable to Nocebo in Randomized Controlled Drug Trials in Fibromyalgia Syndrome and Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Systematic Review. Clinical Journal of Pain 28 (2012) 437-451

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

Bartram, C., Bartram-Wunn, E., Tölle, T., Häuser, W. Noceboraten in Placebogruppen von randomisierten Studien mit Antidepressiva und Kalzium- $\alpha 2$ - δ -Liganden beim Fibromyalgiesyndrom. Deutscher Schmerzkongress 2010, Mannheim

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Geschichte des Nocebo	6
1.2 Definition	6
1.3 Nocebophänomene bei Medikamentengabe	7
1.4 Mechanismen des Noceboeffekts	8
1.4.1 Psychologische Mechanismen	8
1.4.2 Neurobiologische Grundlagen	9
1.5 Studien zur Noceboantwort und ihre Moderatoren bei Migräne	10
2. Fragestellung	10
3. Material und Methoden	11
3.1 Hypothesen	11
3.2 Protokoll	11
3.3 Datenquellen und Suche	12
3.4 Einschlusskriterien	12
3.5 Datensammlung und Datenextraktion	13
3.6 Beurteilung der methodischen Studienqualität	14
3.7 Umgang mit fehlenden Daten	14
3.8 Risiko von Messfehlern	15
3.9 Methoden der statistischen Analysen	15
4. Ergebnisse	16
4.1 Literatursuche	16
4.2 Studiencharakteristika	16
4.3 Noceboantworten	17
4.4 Subgruppen Analysen	18
4.5 Metaregressionsanalysen	19
4.6 Risiko von systematischen Fehlern	19
5. Diskussion	20
5.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen	20
5.2 Vergleich mit anderen Studien	20
5.3 Einschränkungen	21
6. Schlussfolgerung	23
7. Zusammenfassung	23

8. Literatur	25
8.1 Literaturverzeichnis	25
8.2 Eingeschlossene Studien FMS	29
8.3 Eingeschlossene Studien DPN	35
8.4 Ausgeschlossene Studien FMS	41
8.5 Ausgeschlossene Studien DPN	45
9. Anhang	48
9.1. Suchstrategie für FMS und DPN Studien.....	48
9.2 Tabellen.....	52
9.2.1: PRISMA Checkliste	52
9.2.2: Studien- und Patientencharakteristika in FMS und DPN Studien.....	55
9.2.3: Studien- und Patientencharakteristika FMS-Studien.....	56
9.2.4: Studien- und Patientencharakteristika DPN-Studien.....	61
9.2.5: Jadad Score FMS - Studien.....	65
9.2.6: Jadad Score DPN Studien.....	68
9.2.7: Metaregressionsanalyse FMS und schmerzhafte DPN	71
9.3 Abbildungen	72
9.3.1: Flussdiagramm Literatursuche FMS.....	72
9.3.2: Flussdiagramm Literatursuche schmerzhafte DPN	73
9.3.3: Gepoolte Schätzungen der Nocebo-Drop out Raten der FMS-Studien.....	74
9.3.4: Gepoolte Schätzungen der Nocebo-Drop out Raten der schmerzhaften DPN-Studien	78
9.4 Lebenslauf.....	82
9.5 Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
bzw.:	Beziehungsweise
CENTRAL:	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI:	Konfidenzintervall
CCK:	Cholecystokinin
DPN:	Diabetische Polyneuropathie
EERW:	Enriched enrollment and randomized withdrawal design
FDA:	Food and Drug Administration
FMS:	Fibromyalgiesyndrom
HPA:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
Intercept:	Schnittpunkt
Logit L:	Logarithmus eines Odds (Wahrscheinlichkeit p dividiert durch Gegenwahrscheinlichkeit 1-p)
N:	Anzahl
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
NIH:	National Institutes of Health
NR:	Not reported
o.g.:	Oben genannt
PhRMA:	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT:	Randomised controlled trial
RR:	Relatives Risiko
SD:	Standard deviation (Standardabweichung)
SMD:	Standardisierte Mittelwertdifferenz
UAW:	Unerwünschte Nebenwirkung
UV:	Unveröffentlicht
vs:	Versus
z.B.:	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Geschichte des Nocebo

Der Begriff Nocebo ist in der Medizin weniger bekannt als der Begriff Placebo. Der Begriff Nocebo wurde erstmals von Walter P. Kennedy in den 60er Jahren gebraucht, um die schädlichen Effekte des Placeboeffekts zu beschreiben (24). Die positive Auswirkung von ärztlicher Kommunikation und der Behandlungserwartungen von Patienten im Rahmen von Scheinbehandlungen sind als Placebophänomene in der Medizin seit Jahren bekannt und zunehmend Gegenstand der Forschung. Die Wirksamkeit von Placebo auf subjektive Beschwerden (z.B. die Endorphinausschüttung im Rahmen einer Placeboschmerztherapie) mehrfach bewiesen (21). Die negativen Auswirkungen von Scheinbehandlungen, ärztlicher Kommunikation und Patientenerwartungen, die als Nocebophänomene bezeichnet werden, rücken erst seit wenigen Jahren in den Fokus der klinischen Grundlagenforschung. Dies zeigt eine aktuelle Recherche in der Datenbank PubMed am 16. Juni 2012. Zum Suchbegriff „nocebo“ wurde 172 Studien im Vergleich zu 155396 Treffer beim Begriff „placebo“ gefunden. Im Vergleich zur umfangreichen Placeboforschung gibt es zum Noceboantwort deutlich weniger Literatur und wissenschaftliche Studien. Ein extremes Beispiel für eine Noceboantwort beschreibt Benson 1997. Durch einen Todesfluch von einem Voodoopriester behaftet, verstarb das Opfer ohne Nachweis organischer Ursachen einige Tage später aus Angst, Nervosität und anderen negativen Erwartungen. Man vermutet, dass die Opfer in ihrem Glauben vor Resignation und Angst erkrankten und letztlich auch wirklich sterben (7).

1.2 Definition von Nocebo

Der Begriff „Nocebo“ wurde ursprünglich verwendet, um die unerwünschten Wirkungen, die nach der Gabe eines pharmakologisch inerten Scheinpräparates oder einer Prozedur (z.B. Scheinakupunktur) auftreten, zu beschreiben (24). Die Begriffe Placebo und Nocebo werden aktuell in einem weiteren Sinne verwendet. Im Rahmen einer jeden medizinischen Behandlung kommt es zum Auftreten von spezifischen und unspezifischen Effekten. Die spezifischen Effekte werden durch die charakteristischen Eigenschaften der durchgeführten Intervention (z.B. Medikamentengabe) hervorgerufen. Als Placebophänomene bezeichnet man die

unspezifischen Effekte, wenn sie nützlich sind, und als Nocebophänomene wenn sie schädlich sind (19).

Placebo- und Nocebophänomene entstehen während des gesamten therapeutischen Kontext. Sie sind psychobiologische Phänomene anzusehen, die durch Scheinbehandlungen, Behandlungserwartungen und Vorerfahrungen der Patienten, verbale und nonverbale Kommunikation des Behandlers sowie die Arzt-Patienten-Interaktion entstehen (10).

1.3 Nocebophänomene bei Medikamentengabe

Verlässliche Informationen über das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (UAWs) einer verabreichten Medikation sind entscheidend, um das Risiko- /Nutzen-Verhältnis einer Therapie abzuwägen.

Ob ein Medikament zum Einsatz kommt oder nicht, sollte im klinischen Alltag nicht nur von der Wirkung des Medikamentes, sondern auch von der Sicherheit und Verträglichkeit desselben abhängen (35). Der Terminus Medikamentensicherheit beinhaltet z.B. Nebenwirkungen mit möglichen Organ-Schäden wie der hepatischen Toxizität, die mittels objektiver Tests erfasst werden kann. Der Terminus Medikamentenverträglichkeit schließt Nebenwirkungen ein, die vom Patienten berichtet werden, wie z.B. Schwindel und Brechreiz, die aber nicht mit einer Organ-Schädigung einhergehen (39). Störende, subjektive Nebenwirkungen beeinflussen die Compliance des Patienten (32). Subjektive Nebenwirkungen werden in doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien untersucht (RCTs), in dem die Symptome, die von Patienten der Verumgruppe berichtet werden, mit denjenigen der Placebogruppe verglichen werden. Man nimmt an, dass sich die Symptome der Verumgruppen aus einer Kombination von spezifischen pharmakologischen Effekten sowie unspezifischen Effekten ergeben, die auch in den Placebogruppen vorkommen. Diese unspezifischen negativen Effekte, die nach der Verabreichung wirkstofffreier Präparate auftreten, werden Noceboantwort (englisch: „nocebo response“) genannt (2,35).

Der Begriff Noceboantwort fasst die Beschwerden oder die Zunahme von Symptomen zusammen, die unter einer Scheinbehandlung und/oder Suggestionen, seien sie gezielt oder unbeabsichtigt eingesetzt, und/oder negativer Erwartung des Patienten entstehen. Diese Voraussetzungen finden wir typischerweise in einem Placeboarm einer klinischen Medikamentenstudie.

Die Noceboantwort besteht aus dem Noceboeffekt (psychologische Faktoren wie Erwartungshaltung, klassische Konditionierung, verbale Suggestion und Verhalten von medizinischem Fachpersonal) und Faktoren wie natürlicher Krankheitsverlauf (z.B. spontane Symptomverschlechterung), gleichzeitig bestehende andere Krankheiten sowie dem Studiendesign (z.B. nicht-kontrollierte Zusatzmedikation und deren Nebenwirkungen). Noceboeffekte können in klinischen Studien nur durch Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Colloca). Außerdem beeinflusst die Art und Weise, wie Nebenwirkungen erfasst werden, das Nebenwirkungsprofil von Medikamenten (35,39). So zeigten sich in Studien mit einer strukturierten Bewertung von Nebenwirkungen höhere Nebenwirkungsraten, als bei Studien mit spontan berichteten oder beobachteten Nebenwirkungen. Dies gilt auch für die Person (Arzt oder Krankenschwester), die die Erhebung der UAWs vornimmt.

1.4 Mechanismen des Noceboeffektes

1.4.1 Psychologische Mechanismen

Noceboeffekte werden erklärt durch patientenbezogene psychologische Faktoren wie negative Erwartungen, Pawlowsche Konditionierung auf UAWs und individuelle Charaktereigenschaften wie z.B. Somatisierungsneigung und Ängstlichkeit. In Lernexperimenten konnte gezeigt werden, dass sich eine Symptomverschlimmerung von Übelkeitssymptomen konditionieren lässt (25). Benedetti et al konnten nachweisen, dass sich nur durch verbale Suggestion eine erwartungsinduzierte kutane Hyperalgesie erzeugen lässt (6). In diesen und weiteren Studien lässt sich zeigen, dass sowohl die Placebo- als auch Noceboreaktionen durch alle Arten des Lernens erworben werden können. Colloca et al. konnten experimentell nachweisen, dass Konditionierung und Modelllernen eine vergleichbare Placeboanalgesie hervorrief, während die Erwartungsgruppe eine wesentlich geringere Schmerzreduktion zeigte (11). Auch kontextuelle Faktoren spielen eine Rolle wie z.B. negative Suggestion durch den Versuchsleiter/Arzt (2,14). Patienten sind im klinischen Alltag, besonders in existentiell bedrohlich erlebten Situationen in einem Trancezustand, der sie stark empfänglich für negative Suggestionen macht und anfällig ist für die Entstehung von Missverständnissen (9).

1.4.2 Neurobiologische Grundlagen

Dass es für den Placeboeffekt eine neurobiologische Grundlage gibt, ist durch Levine bereits seit 1978 bekannt. In einem Experiment konnte die Placeboanalgesie mit der Gabe eines Opioidantagonisten (Naloxon) blockiert werden (27). Zentrale Botenstoffe spielen in der Vermittlung von Placeboschmerzreaktionen eine wichtige Rolle. Dopamin und endogene Opiode sind als Mediatoren über endogene opioiderge Bahnen für die Placeboanalgesie nachgewiesen. Diese konnte durch bildgebende Verfahren bestätigt werden (14). Auch für die Hyperalgesie als Noceboreaktion spielen diese beiden neurobiologischen Substrate eine Rolle. Werden bei der Placeboanalgesie Dopamin und endogene Opiode vermehrt ausgeschüttet, ist diese Reaktion bei der Hyperanalgesie vermindert (38). Beim Schmerz spielen aber auch andere zentrale Prozesse rund um das Neurohormon Cholecystkinin (CCK) eine Rolle. Ein Versuch an postoperativen Patienten zeigte, dass der Schmerzanstieg durch Cholecystkinin vermittelt war und durch den CCK Antagonist Proglumide antagonisiert werden konnte (4). In der Gruppe, der verbal eine Hyperalgesie vorausgesagt wurde fanden sich signifikant höhere Kortisol und ACTH Spiegel, was bedeutet, dass die Noceboantwort assoziiert sein kann mit einer Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA) Achse (5). Mit Diazepam konnte die Hyperalgesie und die Hyperaktivität der HPA antagonisiert werden, womit gezeigt werden konnte, dass Ängstlichkeit ebenfalls eine große Rolle beim Auftreten der Noceboantwort spielt. Durch Nocebo hervorgerufene Schmerzen konnten durch Proglumide, einem unspezifischen Cholecystkinin Rezeptorantagonist, geblockt werden. Dies impliziert, dass durch Erwartungen hervorgerufene Schmerzen zumindest teilweise durch CCK vermittelt werden. Diese durch Proglumide hervorgerufenen Effekte sind nicht durch Naloxon antagonisierbar, also sind endogene Opiode nicht maßgeblich beteiligt. Darüber hinaus sind Diazepam und Proglumide nur wirksam bei durch Noceboantworten hervorgerufenen Schmerzen, nicht bei normalem Schmerz. Daraus folgt, dass Ängstlichkeit und eine Noceboantwort stark miteinander korrelieren. Einerseits induzieren Nocebo Suggestionen Ängstlichkeit und damit eine Hyperaktivität der HPA Achse. Andererseits scheint die Nocebo-induzierte Ängstlichkeit das CCK System zu aktivieren, was wiederum den Schmerz verstärkt (5). Ein ähnliches Experiment bestätigt diese Ergebnisse, die Probanden der

Nocebogruppe hatten höhere Kortisol Spiegel, was bedeutet, dass die Hyperalgesie mit Ängstlichkeit und Anspannung verbunden sind (23,42).

1.5 Studien zur Noceboantwort und ihren Moderatoren in Medikamentenstudien bei Migräne

In systematischen Übersichtsarbeiten von Migränestudien wurden die Höhe und möglichen Moderatoren der Noceboantwort berücksichtigt. In Studien über die Therapie der akuter Migräne bei Erwachsenen berichten durchschnittlich 23 % der Patienten von mindestens einer Nebenwirkung nach Placebogabe. Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen in Placebogruppen war in nordamerikanischen Studien höher als in Europa durchgeführten Studien (29). In Migränestudien hingen die Art der Nebenwirkungen in dem Placeboarm von denen der Verumgruppe ab. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen den Nebenwirkungen in Placebo-Gruppen und einigen studienabhängigen (Studiengröße, Veröffentlichungsjahr) und patientenbezogenen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Rasse, Typ der Migräne, Migräne-Häufigkeit) Charakteristika (1,10) gefunden. Migränepatienten unter Triptan-Therapie berichteten über mehr Nebenwirkungen in einem strukturierten Fragebogen im Vergleich zu einem spontan erhobenen Fragebogen (39). Bisher wurden die Noceboantwort und ihre patienten- und studienbezogene Prädiktoren in klinischen Studien bei chronischen Schmerzsyndromen wie dem Fibromyalgie-Syndrom (FMS) und der schmerzhaften peripheren diabetischen Neuropathie (DPN) noch nicht quantifiziert.

2. Fragestellung

Die Ziele der systematischen Übersicht sind wie folgt:

- zu bestimmen, zu welchem Anteil die Noceboantwort für das Auftreten von Nebenwirkungen in klinischen Medikamentenstudien verantwortlich ist;
- patienten- und studienbezogene Charakteristika zu identifizieren, die mit dem Noceboantwort in randomisierten, placebo-kontrollierten Studien beim FMS und der DPN in Zusammenhang stehen (Moderatoren der Placeboantwort).

3. Material und Methoden

3.1 Hypothesen

Patientencharakteristika:

Aufgrund der begrenzt vorhandenen Literaturquellen gab es keine vorgefassten Hypothesen zur Auswirkung von Alter, Geschlecht und Rasse auf die Noceboantwort.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Studienabbruchrate aufgrund der Noceboantwort beim FMS höher als bei der DPN sein würde. Auf Grund der Annahme, dass die Somatisierungsneigung ein Bestandteil der Noceboantwort ist (2) und Somatisierungsneigung ein klinisches Kennzeichen des FMS (15) ist.

Studien-bezogene Charakteristika:

Aufgrund abweichender Ergebnisse in systematischen Übersichtsarbeiten von Migräne- (1) und multiple Sklerose- (32) Studien zum Einfluss des Jahres des Studienbeginns auf die Noceboantwort, wurde hierzu keine Hypothese aufgestellt.

Es wurde angenommen, dass die Behandlungsdauer mit der Noceboantwort positiv assoziiert ist, wie bereits in systematischen Übersichtsarbeiten von Multiple Sklerose-Studien gezeigt werden konnte (32).

Außerdem wurde davon ausgegangen, dass die Studien eine höhere Noceboantwort aufweisen, die mit einem zentral wirksamen Medikament (Antidepressiva, Antikonvulsiva) durchgeführt wurden, als Studien mit anderer Medikation (37).

Eine weitere Hypothese war, dass die Inzidenz der Noceboantwort in Studien mit der strukturierten Bewertung von Nebenwirkungen höher sein würde als in Studien mit spontan berichteten oder beobachteten Nebenwirkungen. Dies wurde bereits in Übersichtsarbeiten von Studien mit Statinen, Antidepressiva und in Migränestudien gezeigt (35,39,36).

3.2 Protokoll

Die systematische Übersicht wurde nach den PRISMA-Leitlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (30) (Tabelle 9.2.1: PRISMA Checkliste) und den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (20) durchgeführt. Analysemethoden und Einschlusskriterien wurden vorher festgelegt.

3.3 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 (31).

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 zum 31. Dezember 2010 abgeschlossen.

FMS: Die Suche, die für die deutsche interdisziplinäre Leitlinie für die Behandlung von FMS (16) durchgeführt wurde, wurde auf die oben genannten Datenbanken bis zum 31. Dezember 2010 ausgeweitet (siehe Anhang Tabelle 9.3.2.).

Die Details der Suchstrategie sind in einer kürzlich erschienen Publikation (18) dargestellt. Beide Suchstrategien werden im Anhang in Tabelle 9.1 dargestellt.

Für beide Krankheitsbilder wurden die Literaturverzeichnisse der von uns eingeschlossenen Artikel durchforstet.

Zwei Autoren (Winfried Häuser, Claas Bartram) 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.

3.4 Einschlusskriterien

Studientypen: Doppel-blinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit parallel Design wurden eingeschlossen. Studien ohne Randomisierung und single-blind Studien wurden ausgeschlossen.

Studien mit "enriched enrollment and randomized withdrawal design" (EERW) wurden wegen des potentiellen Einflusses des Studiendesigns auf die Placebo- und so auch die Noceboantwort ausgeschlossen (40).

Studien mit Cross-over Design wurden von der Analyse ausgeschlossen: Wenn Placebo als erste Behandlung verabreicht wurde, würde man nur die

Suggestionseffekte messen, wurde er in zweiter Linie verabreicht, würde man sowohl Suggestions- als auch Konditionierungseffekte messen (1).

Studienteilnehmer: Patienten mit schmerzhafter DPN und FMS, die nach definierten Kriterien diagnostiziert wurden, wurden eingeschlossen. Studien, in denen DPN mit anderen neuropathischen Schmerzsyndromen gemischt waren, wurden ausgeschlossen, wenn keine separaten Auswertungsdaten für DPN vorlagen.

Interventionsarten: RCTs, die jede Art von medikamentöser Therapie mit einem pharmakologischen Placebo verglichen, wurden eingeschlossen. Desweiteren wurden Studien mit nicht-pharmakologischen Placebos und mit Pseudo-Placebos (pharmakodynamisch aktive Substanz ohne Effektivitätsnachweis bei der betreffenden Krankheit) ausgeschlossen. Studien, die pharmakologische Placebos mit einer anderen definierten Therapie kombinierten, deren Effekte auf Schmerz überprüft wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die Mindeststudiendauer sollte 2 Wochen betragen.

Ergebnismaße: Die Maße für die Noceboantwort waren die Anzahl der Patienten mit mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung (leicht, moderat, schwer) und die Abbruchrate wegen unerwünschter Nebenwirkungen in Placebo- und Verumgruppe bei jeder Studie (32). Für einen Einschluss in die Analyse sollte in der Studie mindestens eine dieser beiden Zielvariablen genannt sein.

3.5 Datensammlung und Datenextraktion

Vor Beginn der Analyse wurde ein strukturiertes Schema entwickelt, mit welchem zwei Autoren (Claas Bartram, Winfried Häuser) unabhängig voneinander die Daten aller oben aufgeführten Studien extrahierten. Diskrepanzen wurden überprüft und im Konsens gelöst.

Folgende Daten wurden systematisch extrahiert:

Zielvariablen: Untersucht wurden für jede Studie die Anzahl der Patienten mit mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung (UAW) sowie die Rate der Studienabbrecher (insgesamt und aufgrund von UAW) in Placebo- und Verumgruppen. Bei Studien mit unterschiedlichen Medikamentendosierungen wurde der Studienarm mit der höchsten Dosierung zum Vergleich gewählt.

Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht (Frauen in Prozent) und Rasse (Prozentsatz von Kaukasiern) der Studienteilnehmer wurden extrahiert.

Studiencharakteristika: Die folgenden Merkmale wurden für alle Studien untersucht: Jahr des Studienbeginns (falls nicht erhältlich, wurde dieser auf 3 Jahre vor Publikation geschätzt (34), Sponsoring durch 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, Nordamerika, Asien, gemischt); Anzahl der Studienzentren (falls nicht aufgeführt, wurde die Anzahl der klinischen Institutionen in der Autorenliste übernommen); Medikament (Antidepressiva, Antikonvulsiva, andere); Applikationsart (oral, topisch, parenteral); Zulassung durch die FDA für Fibromyalgie bzw. schmerzhafte DPN; Gesamtzahl der Patienten in der Placebo- und in der Verumgruppe; Therapiedauer in Wochen; Publikationsstatus (in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht oder nur in online Datenbanken verfügbar); Erfassungsstrategie von UAWs (strukturierte Erfassung, Beobachtung, spontane Berichte, Kombination aus allem).

3.6 Beurteilung der methodischen Studienqualität

Unabhängig voneinander überprüften zwei Autoren (Claas Bartram, Eva Bartram-Wunn) die berichtete methodische Studienqualität anhand der Punkte des Jadad Scores (Beschreibung der Randomisierung und doppelten Verblindung, Angemessenheit der Randomisierung und doppelten Verblindung, sowie Beschreibung der Studienabbrecher, Spannweite 0-5; (22)). Diskrepanzen wurden überprüft und im Konsens gelöst, bedarfsweise wurde ein dritter Autor hinzugezogen. Die Interrater Reliabilität für Studien- und Validitätskriterien wurde berechnet.

3.7 Umgang mit fehlenden Daten

Um fehlende Studiendaten zu komplettieren, wurde zu 74 Autoren Kontakt aufgenommen. Von 12 Autoren wurden zusätzliche Daten bereitgestellt. Wir erfragten keine nicht-berichteten Details des Studiendesigns, z.B. die Methode der Randomisierung oder äußere Identität von Verum und Placebo, da wir diese Details im Rahmen einer anderen Übersichtsarbeit über Antidepressiva beim FMS auf Anfrage nicht erhalten hatten (17).

3.8 Risiko von Messfehlern

Das Risiko von Messfehlern wurde durch Einstufung der Studienqualität durch den Jadad Score berücksichtigt (22).

3.9 Methoden der statistischen Analysen

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien wurde mit Maßen der deskriptiven Statistik dargestellt. 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. Gepoolte Schätzungen der Häufigkeit von UAWs in Placebo- und Verumgruppen und Risk Ratios für die quantitative Zusammenfassung aller Studien wurden mit einem Random-effects-Modell errechnet (17). Metaregressionsanalysen wurden durchgeführt, um zu erfassen, ob lineare Relationen zwischen kontinuierlich ausgeprägten patienten-bezogenen (Durchschnittsalter, Prozentsatz von Frauen und Kaukasiern) und studien-bezogenen kontinuierlich ausgeprägten Variablen (Jahr des Studienbeginns, Studienqualität) Charakteristika mit dem Logarithmus der OR der UAWs in Verum-versus Placebo Gruppen vorliegen. Die Metaregression wurde durch das Random-effects-Modell berechnet. Tau² Varianz wurde durch die Methode der maximalen Wahrscheinlichkeit berechnet.

Um den potentiellen Einfluss kategorischer Variablen auf die Ereignismaße zu berechnen (Art der Bewertung von UAWs) wurde der test of interaction mit einem vorher festgelegten zweiseitigen α von 0,05 benutzt. (26).

Mit der I² Statistik wurde der Anteil der Variation zwischen den Studien geschätzt, der nicht durch Zufall, sondern durch Heterogenität (z.B. im Studiendesign, Patientencharakteristika oder Definition der Zielvariable) bedingt war.

I² Werte von <25% repräsentieren geringe, 25-50% moderate und \geq 50% substantielle Heterogenität (20).

Ein möglicher Publikationsbias wurde durch Zeichnen eines Trichters des Standardfehlers des relativen Risikos von Studienabbruchern aufgrund von UAWs in Verum- versus Placebogruppen geschätzt. Zusätzlich wurden der Egger-Intercept-Test (13) und Begg-Rangkorrelationstest (3) durchgeführt, wobei p < 0,05 als signifikant erachtet wurde. Der Egger-Test liefert einen Schätzwert der Asymmetrie

des Streudiagramms in einem kartesischen Koordinatensystem, wobei die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) jeder Studie auf der x-Achse gegen die Studiengröße auf der y-Achse aufgetragen wird. Werte >0 weisen auf höhere Effektstärken in Studien mit kleineren Fallzahlen hin. Im Begg-Rangkorrelationstest wird die Stichprobengröße mit der Effektstärke korreliert. Positive Werte legen eine höhere Testgenauigkeit in Studien mit kleinen Fallzahlen nahe.

Wir entschieden a priori, eine Metaregression des Jadad Score mit den die relativen Risiken der gepoolten Schätzungen von UAWs in den Placebogruppen durchzuführen.

Die Kalkulation des Anteils der Nebenwirkungen in der Verumgruppe, welche auf die Noceboantwort zurückzuführen ist, erfolgte mit der Annahme, dass die UAWs von Verum additiv zu Placebo sind.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 17.0.0 (SPSS, Inc., Chicago, 2009) und Comprehensive Metaanalysis Version 2.0 (Biostat, Englewood, 2010) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Literatursuche

Die erste Stufe der Studienausswahl erfüllten für FMS 1251 und für DPN 1034 Studien. Nach der Durchsicht der Zusammenfassungen erfüllten 86 FMS Studien und 84 DPN Studien die Kriterien. Die endgültige Auswahl enthält 58 FMS Studien und 62 DPN Studien (siehe Anhang 9.3.1 und 9.3.2 sowie Literaturverzeichnisse der ein- und ausgeschlossenen Studien 8.2 bis 8.5).

4.2 Studiencharakteristika

Studiendesign- und Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 5027 Patienten in Placebo- und 5065 Patienten in Verumgruppen von FMS Studien in die Analyse eingeschlossen. In DPN Studien waren es 5086 Patienten in Placebo und 5296 Patienten in Verumgruppen, die eingeschlossen wurden. Es gab zwischen den beiden Krankheiten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Jahr des Studienbeginns, Publikationstyp, Zulassungsstatus durch die FDA, Applikationsart des Medikamentes, Größe der Studienpopulation in der Verumgruppe und Schmerzstärke bei Studienbeginn in den Placebogruppen. 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 in den Placebogruppen und schlossen mehr ältere, männliche und nicht-Kaukasier ein als in FMS Studien (siehe Tabelle 9.2.2). Die Charakteristika der Studien, aus denen Daten extrahiert wurden zeigen Tabelle 9.2.3 und 9.2.4.

Beurteilungskriterien für UAWs

22 von 58 (37,9%) der FMS Studien berichteten über die Art und Weise, wie UAWs identifiziert wurden. In 10 Studien wurden UAWs durch eine Kombination aus spontanen Berichten, Untersuchungen und/oder Beobachtungen identifiziert. Bei 3 dieser Studien wurden die Beobachtungen/Untersuchungen durch den Versuchsleiter durchgeführt. In 5 Studien beruhen die Berichte auf spontanen Aussagen, in 6 Studien auf Untersuchungen, wovon bei 2 Studien eine Checkliste abzuarbeiten war, und in einer Studie wurde ein strukturiertes Interview durchgeführt. 13 von 62 (21%) der DPN Studien berichteten über die Beurteilungskriterien für UAWs. In 2 Studien wurden UAWs durch eine Kombination aus spontanen Berichten, Untersuchungen und/oder Beobachtungen identifiziert. In 9 Studien beruhen die Berichte auf spontanen Aussagen, in 2 Studien auf Untersuchungen, und in einer Studie wurde ein strukturiertes Interview durchgeführt (Tabelle 9.2.3 und 9.2.4).

Studienqualität

Es gab keine Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten der Jadad Scores in FMS und DPN Studien (Tabelle 9.2.2).

Bewertung der Validität

Die Übereinstimmung der Auswerter der Studien für die Studieneigenschaften und die Kennwerte der Zielvariablen variieren von 0,86 bis 0,92 und für die Studienqualität $r = 0,94$.

4.3 Noceboantworten

FMS Studien:

Die gepoolte Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW in den Placebogruppen lag bei 59,9% (95% CI 53,8-65,8) und in den Verumgruppen bei 73,3% (95% CI 66,0-79,6). Es lag eine hohe Korrelation ($r = 0,83$) vor zwischen der Häufigkeitsrate in Placebo- und Verumgruppen. Bei Patienten mit mindestens einer UAW in Verumgruppen waren in 81,7% der Fälle auf Nocebo Effekte zurückzuführen.

Die gepoolte Schätzung der Häufigkeit von Studienabbruchern aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen war 52,2% (95% CI 46,3-57,9). Für Placebogruppen lag die gepoolte Schätzung der Häufigkeit des Studienabbruchs wegen UAWs bei 9,6% (95% CI 8,6-10,7) und für die Verumgruppen bei 16,3% (95% CI 14,1-31,2). Es bestand eine moderate lineare Korrelation zwischen der Auftretensrate in Placebo- und Verumgruppen mit $r = 0,74$. Die Noceboantwort war für 58,9% der Auftretensrate von Studienabbruchern in den Verumgruppen verantwortlich. Die Forest Plots über die Auftretensrate von Patienten mit mindestens einer UAW und Studienabbruchern aufgrund von UAWs zeigen die Abbildungen unter 9.3.3 des Anhangs.

DPN Studien:

Die gepoolte Kalkulation der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW in den Placebogruppen lag bei 46,2% (95% CI 36,5-56,1) und in den Verumgruppen bei 63,5% (95% CI 53,6-72,4). Es lag eine hohe Korrelation vor zwischen der Häufigkeitsrate in Placebo- und Verumgruppen ($r = 0,91$).

72,8% der Häufigkeit mindestens einer UAW in Verumgruppen war auf eine Noceboantwort zurückzuführen.

Die gepoolte Schätzung der Häufigkeit von Studienabbruchern aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen beträgt insgesamt 54,7% (95% CI 49,4-59,9). Für Placebogruppen beträgt die gepoolte Schätzung der Häufigkeit von Studienabbruchern aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen 5,8% (95% CI 5,1-6,6) und für die Verumgruppen 13,2% (95% CI 10,7-16,2). Es bestand eine moderate lineare Korrelation zwischen der Auftretensrate in Placebo- und Verumgruppen mit $r = 0,62$. Die Noceboantwort war für 43,9% der Auftretensrate von Studienabbruchern in den Verumgruppen verantwortlich.

Die Forest Plots über die Auftretensrate von Patienten mit mindestens einer UAW und Studienabbruchern aufgrund von UAWs zeigen Abbildungen unter 9.3.4 des Anhangs

4.4 Subgruppen Analysen

Aufgrund der geringen Quantität und Qualität der Berichte über die Beurteilungskriterien für UAWs wurde im Nachhinein entschieden, keine Subgruppenanalyse der verschiedenen Beurteilungskriterien von UAWs durchzuführen.

Die Auftretensrate von Patienten mit mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung und Studienabbruchern aufgrund von UAWs waren in FMS Studien höher als in DPN Studien (p Interaktion 0,02, $p < 0,001$).

4.5 Metaregressionsanalysen

Die Regressionskoeffizienten für das Durchschnittsalter und das Jahr des Studienbeginns waren signifikant, was die Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW betrifft. Es zeigte sich eine starke lineare Korrelation sowohl in FMS als auch in DPN Studien.

Die Regressionskoeffizienten für Durchschnittsalter, Prozentsatz von Frauen, inkrementelles Jahr des Studienbeginns und Studiendauer waren signifikant, was die Studienabbruchrate aufgrund von UAWs betrifft. Es zeigte sich eine starke lineare Korrelation sowohl in FMS- als auch in DPN Studien (Tabelle 9.2.7).

4.6 Risiko von systematischen Fehlern

Heterogenität

I^2 der gepoolten Schätzung der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW betrug 60,5% und I^2 der Abbruchrate aufgrund von UAWs betrug 3% in den Placebogruppen von FMS Studien.

I^2 der gepoolten Schätzung der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW betrug 55,9% und I^2 der die Abbruchrate aufgrund von UAWs betrug 0% in den Placebogruppen von DPN Studien.

Das relative Risiko der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer UAW im Vergleich Verum- versus Placebogruppe betrug in FMS Studien 1,2 (95% CI 1,1-1,3; $I^2 = 4,4\%$) und in DPN Studien 1,3 (95% CI 1,2-1,5; $I^2 = 31,3\%$). Das relative Risiko von Studienabbruchern aufgrund von UAWs im Vergleich Verum- versus Placebogruppen lag in FMS Studien bei 2,1 (95% CI 1,8-2,4; $I^2 = 0\%$) und in DPN Studien bei 2,8 (95% CI 2,3-3,3; $I^2 = 0\%$)

Berichtete methodische Studienqualität

Der Jadad Score war nicht signifikant assoziiert mit dem logit der gepoolten Schätzung der Häufigkeit des Auftretens mindestens einer UAW ($\beta = 0,51$, $p = 0,20$, $df = 33$). Er war signifikant assoziiert mit dem logit der gepoolten Schätzung des Auftretens von Studienabbruchern aufgrund von UAWs in Placebogruppen der FMS Studien ($\beta = -2,16$, $p = <0,001$, $df = 58$).

Der Jadad Score war nicht signifikant assoziiert mit dem logit der gepoolten Schätzung der Häufigkeit des Auftretens mindestens einer UAW ($\beta = -0,98$, $p = 0,09$, $df = 28$). Er war signifikant assoziiert mit dem logit der gepoolten Schätzung des Auftretens von Studienabbruchern aufgrund von UAWs in Placebogruppen der DPN Studien ($\beta = -3,02$, $p = <0,001$, $df = 59$).

Publikationsbias

Die graphische Darstellung eines Trichters lieferte keine Hinweise auf einen Publikationsbias. Kendall's Tau des Begg Rangkorrelationstests sowie der Egger Test des relativen Risikos Abbrecherrate aufgrund UAWs für Verum verglichen mit Placebo waren nicht signifikant in FMS (Tau = -0,13, zweiseitiger p-Test = 0,14) (intercept = 0,12, zweiseitiger p-Test 0,77) und DPN Studien (Tau = -0,02, $p = 0,85$) (intercept = -0,01, zweiseitiger p-Test = 0,98).

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen

In FMS Studien war die Noceboantwort in 82% der Fälle für das Auftreten von mindestens einer UAW verantwortlich, in DPN Studien waren es 73%. In FMS-Studien war die Noceboantwort in 59% für das Abbrechen der Studie aufgrund von UAWs verantwortlich, bei DPN Studien waren es 44%. Die Höhe der Noceboantwort war bei beiden Krankheiten positiv assoziiert mit längerer Studiendauer und Studienbeginn in der jüngeren Vergangenheit.

5.2 Vergleich mit anderen Studien

Auftreten von Noceboantworten

Die gepoolte Auftretensrate von Patienten mit mindestens einer UAW in Placebogruppen waren in FMS und in DPN Studien höher als bei Migränestudien (23%) (29). Die gepoolte Auftretensrate von Studienabbruchern aufgrund von UAWs in Placebogruppen von FMS und DPN Studien waren höher als in Studien bei Multiple Sklerose mit 2,1% bei Immunmodulatoren und 2,3% in symptomatischen Therapiestudien (32). Rief et al. konstatierten eine große Variabilität von Studienabbruchern (4-20%) in Placebogruppen von RCTs über Arteriosklerose und Statintherapie (35). Migränestudien analysierten keine Studienabbrucherraten aufgrund UAWs in Placebogruppen (29,1).

Moderatoren der Noceboantwort:

Die Studienabbruchraten auf Grund von Noceboantworten belegen eine Assoziation zwischen dem Jahr der Studienpublikation in Multiple Sklerose Studien (32) sowie in der vorliegenden Arbeit. Aufgrund der Erwartungstheorie von Nocebo (14) wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Anzahl von Patienten mit früheren negativen Erfahrungen mit Medikamenten und geringerer Toleranz gegenüber Nebenwirkungen über die Jahre angestiegen ist. Informationen bezüglich Studienmedikation werden immer verfügbarer durch die Medien und vor allem das Internet. Diese Tatsache kann dazu beitragen, dass die Probanden früher die Studienmedikation absetzen als noch vor 20 Jahren. Die gesunkene Toleranz gegenüber unspezifischen Symptomen kann auch die größere Verfügbarkeit therapeutischer Optionen reflektieren oder auch die Tatsache, dass die Teilnahme an klinischen Studien deutlich einfacher ist als vor 20 Jahren (32).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, waren auch in Migränestudien (29,1), Studien mit Statinen (39) und Medikamentenexpositionsstudien bei Allergien (34) das Auftreten von Nebenwirkungen in Placebogruppen nicht assoziiert mit der Rasse der Probanden. Im Gegensatz zu diesen Studien (39,29,1,28) fanden wir eine positive Assoziation zwischen der Rate der Studienabbrecher aufgrund von UAWs und dem weiblichem Geschlecht. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen Beobachtungen der Pharmakovigilanz, dass medikamentenbedingte Nebenwirkungen öfter bei alten Patienten als bei Patienten mittleren Alters auftreten (41). Man kann spekulieren, ob die höheren Abbrecherraten in FMS Studien im Vergleich mit DPN Studien auf vermehrter Ängstlichkeit und Somatisierung begründet sind, obgleich keine Daten über den direkten Vergleich der psychologischen Variablen bei beiden Krankheiten vorliegen.

5.3 Einschränkungen

Methoden

Die Schwierigkeit, unspezifische Symptome als medikamentenbedingt einzuordnen stellt eine Quelle von Heterogenität zwischen den Studien dar. Die Entscheidung eine empfundene Nebenwirkung als medikamentenbedingt anzusehen, kann davon abhängen, ob die Erhebung durch eine Krankenschwester oder einen Arzt durchgeführt wurde, ob offene oder Suggestivfragen gestellt wurden, ob spezifische

oder unspezifische Fragebogen verwendet wurden. Diese Details, auf welche Art und Weise die Nebenwirkungen erfasst wurden, lagen bei der Hälfte der Studien nicht vor und waren bei den übrigen Studien unzureichend berichtet. Außerdem unterschied sich die Art und Weise der Erhebung. Aufgrund fehlender oder insuffizienter Daten waren wir nicht in der Lage den Einfluss der Erhebungsstrategie beim Auftreten von Noceboantworten zu ermitteln. Deshalb müssen die gepoolten Schätzungen für das Auftreten von Noceboantworten mit äußerster Vorsicht behandelt werden.

Die Heterogenität der Studienabbruchraten aufgrund UAWs in Placebogruppen und die relativen Risiken der Auftretensrate von Patienten mit mindestens einer UAW und Abbruchraten aufgrund von UAWs war gering. Deswegen waren die gepoolten Schätzungen der Noceboantworten und die Metaregressionsanalysen vom methodologischen Standpunkt aus gerechtfertigt. Der hohe Anteil in den analysierten Studien von Noceboantworten an der Abbruchrate aufgrund von UAWs ist wahrscheinlich nicht abhängig von der Erhebungsstrategie der UAWs.

Weitere wesentliche Einschränkungen von systematischen Übersichtsarbeiten sind Publikationsbias, Studienqualität der eingeschlossenen Arbeiten und fehlende Daten. In der vorliegenden Arbeit gibt es keinen Hinweis auf einen Publikationsbias. Die Höhe der Noceboantwort war assoziiert mit der methodischen Qualität der Studien. Einige Studien mussten aufgrund fehlender oder insuffizienter Daten ausgeschlossen werden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Studien mit kleiner Patientenzahl, die vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden. Diese Auswertungen - falls verfügbar - hätten wahrscheinlich nicht das Ergebnis dieser Arbeit beeinflusst. Die Gesamtsumme der Probanden und die Anzahl der eingeschlossenen Studien in diese Metaanalyse waren ausreichend.

Manche der eingeschlossenen Studien berichteten nicht ausführlich über Studiendetails wie zum Beispiel der Rasse von Probanden, was die Validität der Metaregressionsanalysen beeinträchtigt.

Die durchgeführten Metaregressionen enthalten einen ökologischen Bias, da sie mit Durchschnittswerten (z. B. Durchschnittsalter) und nicht mit den individuellen Patientendaten durchgeführt werden konnten (8).

Analysierte Variablen

Um Fehler zu vermeiden, die auf mehrfachen Testungen beruhen, wurden keine weiteren potenziellen Moderatoren der Noceboantwort untersucht, wie z.B. Art und Frequenz der Medikamentenanwendung.

Metaanalysen können nur begrenzt zum Verständnis der psychologischen Mechanismen und Faktoren von Noceboantworten beitragen, weil sie diese nicht erfassen (z.B. Behandlungsvorerfahrungen).

Wir konnten keine patientenbezogene Variablen wie Ängstlichkeit und Somatisierung analysieren (35), die mutmaßlich das Auftreten der Noceboantwort beeinflussen.

Verbale Suggestion und das Verhalten der Studienleiter können massiv variieren und somit das Auftreten von Noceboantworten maßgeblich beeinflussen (33).

6. Schlussfolgerung

Verlässliche Daten über die Verträglichkeit und Sicherheit eines Medikamentes sind für den klinischen Alltag unabdingbar. Zulassungsbehörden (in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), auf europäischer Ebene die Europäische Arzneimittelagentur) sollten Standards definieren, wie unerwünschte Nebenwirkungen in Studien zu erfassen sind. Eine neuere Studie empfiehlt, eine Kombination aus gezielten Fragen nach zu erwartenden Nebenwirkungen, ein systematisches Screening für allgemeine Nebenwirkungen sowie offene Fragen für spontane Berichterstattung durch die Probanden (37). Gutachter und Verfasser von wissenschaftlichen Zeitschriften sollten eine detaillierte Erläuterung der Erfassungsstrategie von Nebenwirkungen verlangen.

Das Bewusstsein über die Existenz von Noceboantworten ist eine fachliche Voraussetzung für Versuchsleiter und praktische Ärzte, um UAWs zu erkennen und einzuordnen. Eine bessere Ausleuchtung von Patientencharakteristika, wie z.B. Ängstlichkeit, Somatisierung und vorausgegangene negative Erfahrungen mit Medikamenten und auch kontextueller Faktoren wie Inhalt und Stil der Kommunikation, würde es erlauben, sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis Strategien zu entwickeln, um Noceboantworten zu vermeiden oder vorzubeugen (2).

7. Zusammenfassung

Insgesamt 5065 Patienten aus den Placeboarmen von 58 FMS-Studien und 5095 Patienten aus den Placeboarmen von 62 DPN-Studien wurden in unsere systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Die berichtete Qualität der Erfassungsstrategie der unerwünschten Nebenwirkungen war in den meisten Studien schlecht. Die gepoolte Schätzung der Häufigkeit von Studienabbruchern aufgrund

von unerwünschten Nebenwirkungen lag in Placebogruppen des FMS 9,6% (95% CI 8,6-10,7) und in Verumgruppen 16,3% (95% CI 14,1-31,2). Die gepoolte Schätzung der Häufigkeit von Studienabbruchern aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen lag in Placebogruppen der DPN bei 5,8% (95% CI 5,1-6,6) und in Verumgruppen 13,2% (95% CI 10,7-16,2).

59% der Studienabbrüche in den FMS-Verumgruppen und 45% in den Verumgruppen der DPN-Studien waren auf Noceboantworten zurückzuführen. Durchschnittsalter, Prozentsatz von Frauen, inkrementelles Jahr des Studienbeginns und Studiendauer waren Prädiktoren der Noceboantwort (Studienabbruch wegen UAW).

8. Literatur

8.1 Literaturverzeichnis

1. Amanzio, M., Corazzini, L.L., Vase, L., Benedetti, F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 146 (2009) 261-269.
2. Barsky, A.J., Saintfort, R., Rogers, M.P., Borus, J.F. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 287 (2002) 622-627.
3. Begg, C.B., Mazumdar, M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50 (1994) 1088-1101.
4. Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A., Maggi, G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystinin antagonist proglumide. *Pain* 71 (1997) 135-140.
5. Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., Asteggiano, G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 26 (2006) 12014-12022.
6. Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., Colloca, L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 147 (2007) 260-271.
7. Benson, H. The nocebo effect: history and physiology. *Prev Med* 26 (1997) 612-615.
8. Berlin, J.A., Santanna, J., Schmid, C.H., Szczech, L.A., Feldman, H.I. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med* 21 (2002) 371-387.
9. Cheek, D.B. Importance of recognizing that surgical patients behave as though hypnotized. *Am J Clin Hypn* 4 (1962) 227-236.
10. Colloca, L., Sigaudo, M., Benedetti, F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 136 (2008) 211-218.
11. Colloca, L., Benedetti, F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144 (2009) 28-34.
12. Colloca, L., Miller, F.G. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 73 (2011) 598-603.
13. Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (1997) 629-634.

14. Enck, P., Benedetti, F., Schedlowski, M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 59 (2008) 195-206.
15. Häuser, W., Zimmer, C., Felde, E., Kollner, V. What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association. *Schmerz (Berlin, Germany)* 22 (2008) 176-183.
16. Häuser, W., Eich, W., Herrmann, M., Nutzinger, D.O., Schiltenswolf, M., Henningsen, P. Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 106 (2009) 383-391.
17. Häuser, 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 (Oxford)* 50 (2011) 532-543.
18. 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 (2011) 1709-1717.
19. Häuser, W., Hansen, E., Enck, P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 1099 (2012) 459-465.
20. Higgins JPT, G.S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention*. Version 5.1. (2011)
21. Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* (2004) CD003974.
22. 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.
23. Johansen, O., Brox, J., Flaten, M.A. Placebo and Nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosom Med* 65 (2003) 786-790.
24. Kennedy, W.P. The nocebo reaction. *Med World* 95 (1961) 203-205.
25. Klosterhalfen, S., Kellermann, S., Braun, S., Kowalski, A., Schrauth, M., Zipfel, S., Enck, P. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res* 66 (2009) 323-328.
26. Laird, N.M., Mosteller, F. Some Statistical Methods for Combining Experimental Results. *Int J Technol Assess Health Care* 6 (1990) 5-30.

27. Levine, J.D., Gordon, N.C., Fields, H.L. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2 (1978) 654-657.
28. Lombardi, C., Gargioni, S., Canonica, G.W., Passalacqua, G. The nocebo effect during oral challenge in subjects with adverse drug reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 40 (2008) 138-141.
29. Macedo, A., Banos, J.E., Farre, M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 12 (2008) 68-75.
30. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151 (2009) 264-269, W264.
31. National Institute for Health and Clinical excellence. Neuropathic Pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2010; www.nice.org.uk/guidance/CG96. London.
32. Papadopoulos, D., Mitsikostas, D.D. Nocebo effects in multiple sclerosis trials: a meta-analysis. *Mult Scler* 16 (2010) 816-828.
33. 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.
34. Quessy, S.N., Rowbotham, M.C. Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 138 (2008) 479-483.
35. Rief, W., Avorn, J., Barsky, A.J. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med* 166 (2006) 155-160.
36. Rief, W., Nestoriuc, Y., von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S.G., Barsky, A.J., Avorn, J. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 32 (2009) 1041-1056.
37. Rief, W., Barsky, A.J., Glombiewski, J.A., Nestoriuc, Y., Glaesmer, H., Braehler, E. Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20 (2011) 405-415.
38. Scott, D.J., Stohler, C.S., Egnatuk, C.M., Wang, H., Koeppe, R.A., Zubieta, J.K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 65 (2008) 220-231.

39. Sheftell, F.D., Feleppa, M., Tepper, S.J., Rapoport, A.M., Ciannella, L., Bigal, M.E. Assessment of adverse events associated with triptans--methods of assessment influence the results. *Headache* 44 (2004) 978-982.
40. Staud, R., Price, D.D. Importance of Measuring Placebo Factors in Complex Clinical Trials. *Pain* 138 (2008) 474.
41. Wooten, J.M. Adverse drug reactions: Part I. *South Med J* 103 (2010) 1025-1028; quiz 1029.
42. Yin, Y.Q., Luo, A.L., Guo, X.Y., Li, L.H., Huang, Y.G. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J (Engl)* 120 (2007) 1951-1957.

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., 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Arnold, L.M., Clauw, D., Wang, F., Ahl, J., Gaynor, P.J., Wohlreich, M.M. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 37 (2010) 2578-2586.

10. Arnold, L.M., Chatamra, K., Hirsch, I., Stoker, M. Safety and efficacy of esreboxetine in patients with fibromyalgia: An 8-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics* 32 (2010) 1618-1632.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
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., 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.
18. 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.
19. 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.

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. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Ginsberg, F., Joos, E., Głuchczy, J., Brahwyler, 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.
26. 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), Zugriff: 09.08.2010
27. 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), Zugriff: 09.08.2010
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Kendall, S.A., Schaadt, M.L., Graff, L.B., Wittrup, I., Malmskov, H., Krogsgaard, K., Bartels, E.M., Bliddal, H., Danneskiold-Samsoe, B. No effect of antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study. *J Rheumatol* 31 (2004) 783-784.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Norregaard, J., Volkmann, H., Danneskiold-Samsoe, B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 61 (1995) 445-449.

39. 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.
40. 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.
41. Pattrick, M., Swannell, A., Doherty, M. Chlormezanone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 32 (1993) 55-58.
42. 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), Zugriff: 09.08.2010.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. Skrabek, R.Q., Galimova, L., Ethans, K., Perry, D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 9 (2008) 164-173.
50. UCB. Protocol No. NCT00464737: The Use of Rotigotine for Treatment of Reducing Signs and Symptoms of Fibromyalgia in Adults. (SP888). (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464737>), Zugriff: 09.08.2010.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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)
55. 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.
56. 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: 09.08.2010.
57. 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.
58. 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 Eingeschlossene Studien DPN

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Capsaicin. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med* 151 (1991) 2225-2229.
7. Cohen, S.M., Mathews, T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy. *Angiology* 42 (1991) 741-746.
8. 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.
9. 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.
10. Eisenberg, E., Lurie, Y., Braker, C., Daoud, D., Ishay, A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 57 (2001) 505-509.
11. Eli Lilly. 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+n europathy&rank=5>), Zugriff: 09.08.2010

12. Eli Lilly. Protocol No. NCT00552175: A Study for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain.

(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552175?term=eli+lilly+duloxetine+diabetic+n europathy&rank=4>), Zugriff: 09.08.2010

13. 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.

14. 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. *Diabetes Metab* 16 (1990) 296-302.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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>), Zugriff: 09.08.2010

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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), Zugriff: 30.07.2010
29. 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), Zugriff: 30.07.2010
30. 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), Zugriff: 09.08.2010
31. 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), Zugriff: 30.07.2010

32. 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. (Accessed at http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=2&drug_name_id=203&indication_id=1181&sort=c.company_name&page=1&drug_id=3972), Zugriff: 09.08.2010

33. 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), Zugriff: 09.08.2010

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Simpson, D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 3 (2001) 53-62.
46. 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.
47. 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.
48. Stracke, H., Meyer, U.E., Schumacher, H.E., Federlin, K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15 (1992) 1550-1555.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Wright, J.M., Oki, J.C., Graves, L., 3rd. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 31 (1997) 29-34.
57. 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>), Zugriff: 09.08.2010
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Ziegler, D., Movsesyan, L., Mankovsky, B., Gurieva, I., Abylaiuly, Z., Stokov, I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 32 (2009) 1479-1484.
62. 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.

8.4 Ausgeschlossene Studien FMS

1. 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. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).
2. 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. (Doppelpublikation).
3. 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 (Ludiomil), chlorimipramine, and placebo. *Clinical Trails Journal* 23 (1986) 269-280. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).
4. 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).
5. 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).
6. 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. (Studiendauer < 2 Wochen).
7. 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. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).
8. Fisher, P., Greenwood, A., Huskisson, E.C., Turner, P., Belon, P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *BMJ* 299 (1989) 365-366. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).
9. 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).

10. 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).

11. 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).

12. 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. (Doppelpublikation).

13. 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).

14. 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).

15. Isomeri, R., Mikkelsen, 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).

16. 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).

17. 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).

18. Kempnaers, 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. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).

19. 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).

20. 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).

21. 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. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).

22. 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. (Placebo kombiniert mit Ausdauertraining).

23. 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).

24. 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. (Studiendauer < 2 Wochen).

25. 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. (Studiendauer < 2 Wochen).

26. 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 PlaceboKontrolle).

27. Tavoni, A., Jeracitano, G., Cirigliano, G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 16 (1998) 106-107. (Studienabbrecher nicht im Detail berichtet).

28. 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).

8.5 Ausgeschlossene Studien DPN

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. 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).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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. (Keine Details der Studienabbrecher berichtet).
8. Luria, Y., Brecker, C., Daoud, D., Ishay, A., Eisenberg, E. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled study. *Progress in Pain Research and Management* 16 (2000) 857-862. (Doppelpublikation).
9. 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).
10. 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+merc k&rank=1>), Stand: August 09, 2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

11. 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).

12. 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).

13. Pfizer. Protocol No. A0081037: An 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Pregabalin (150mg-600mg/day) Using A Flexible, Optimized Dose Schedule In Subjects With Peripheral Neuropathic Pain. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141219?term=pfizer+pregabalin+diabetic&rank=12>), Zugriff: 09.08.2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

14. 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), Zugriff 09.08.2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

15. 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/>), Zugriff 09.08.2010. (gemischtes Outcome für neuropathischen Schmerz)

16. 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).

17. 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. (keine Details zu Studienabbruchern berichtet).

18. 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).

19. 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).

20. 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).

21. 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).

9. Anhang

9.1. Suchstrategie für FMS und DPN 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

Pharmacological therapies were searched by the following terms:

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 "Ritanserin"[Mesh] OR "olanzapine "[Substance Name] OR "quetiapine" [Substance Name]))
Antiviral agents "Antiviral Agents"[Mesh]
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]))
Calcitonin "Calcitonin" [MESH]
Cannabinoids (("Cannabinoids"[Mesh] OR "Tetrahydrocannabinol"[Mesh]))
Carnitin "Carnitine"[Mesh]
Central nervous system stimulants "Central Nervous System Stimulants"[Mesh]
Dietary supplements "Dietary Supplements"[Mesh]
Dopamine (("Dopamine"[Mesh] OR "Dopamine Agents"[Mesh]) OR "ropinirole "[Substance Name]))
Glucocorticoids "Glucocorticoids"[Mesh]

<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 "Chlormezanone"[Mesh]) OR "tetrazepam "[Substance Name]) OR "Methocarbamol"[Mesh]) OR "flupirtine "[Substance Name]))AND "Fibromyalgia"[Mesh]</p>
<p>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</p>

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]

Schmerzhafte DPN: Wir wendeten zwei Suchstrategien an:

- a. NICE Suchstrategien für DPN Studien näher erläutert in Appendix 10.6 unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11853/45687/45687.pdf>
- b. Wir passten die Suchstrategie für DPN am Beispiel der FMS-Suchstrategie an. Painful DPN was located by "Diabetic Neuropathies"[Mesh].

Darüber hinaus kombinierten wir die folgenden Begriffe mit schmerzhafter 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])

9.2 Tabellen

9.2.1: 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.	27
Einleitung			
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	8-10
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellung mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesigns (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes and study design; PICOS).	10-11
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.	11, 9.2.1
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.	12,13
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.	13, 14, 56-65
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	49-52
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).	12, 13,

				73, 74
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.		13-14
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen nach denen gesucht wurde (z.B. PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.		13, 14
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.		15, 16
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).		15, 16
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		15, 16
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).		15, 16
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.		15, 16
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.		73, 74
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B., Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum) Literaturstelle der Studie.		56-65
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).		56
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.		17-18, 75-82
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.		19, 20
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).		19, 20

Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	18, 19
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).	20, 21
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).	21, 22
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Standards der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	23
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

9.2.2: Studien- und Patientencharakteristika in FMS und DPN Studien

	FMS	DPN	p
Anzahl der Studien; N	58	62	
nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht; N (%)	4 (6.9)	10 (16.1)	0.12
Jahr des Studienbeginns; Mittelwert (SD)	1998 (7.5)	1999 (5.9)	0.62
industrielles Sponsoring; N (%)	45 (77.6)	52 (83.8)	0.38
Zugelassen von der Food and Drug Administration (FDA) für die jeweilige Erkrankung; N (%)	14 (24.1)	13 (21.0)	0.68
Kontinent			
Europa; N (%)	20 (34.5)	14 (22.6)	0.01
Nord Amerika; N (%)	30 (51.7)	31 (50.0)	
Asien, Mittel- und Südamerika und gemischte Kontinente N (%)	8 (13.8)	17 (27.4)	
Anzahl der Länder; Mittelwert (SD)	1.8 (2.7)	2.5 (3.0)	0.05
Anzahl der Studienzentren; Mittelwert (SD)	18 (26.7)	26 (30.9)	0.005
Therapiedauer (Wochen) Mittelwert (SD)	12.1 (7.2)	14.3 (12.3)	0.62
Aktive Medikation			<0.001
Antidepressiva; N (%)	25 (43.1)	7 (11.3)	
Antikonvulsiva; N (%)	5 (8.8)	29 (47.8)	
Andere; N (%)	28 (48.3)	26 (41.9)	
Applikationsart			0.90
Oral; N (%)	49 (84.5)	54 (87.1)	
Parenteral; N (%)	6 (10.3)	5 (8.1)	
Lokal; N (%)	3 (5.2)	3 (4.8)	
Jadad Score	2.9 (1.6)	2.8 (1.8)	0.83
Anzahl Probanden mit Placebo; Mittelwert (SD)	86.8 (106)	82.0 (65.7)	0.0003
Anzahl Probanden mit (im Falle mehrer Dosierungen: Untergruppe mit höchster Dosierung); Mittelwert (SD)	91.9 (113)	85.4 (63.6)	0.18
% Frauen; Mittelwert (SD)	93.1 (11.1)	43.5 (12.1)	<0.001
% Kaukasier; Mittelwert (SD)	91.0 (7.8)	77.8 (28.2)	<0.001
Durchschnittsalter; Mittelwert (SD)	48.0 (3.3)	58.3 (3.3)	<0.001
Schmerz Ausgangswert (0-10); Mittelwert (SD)	6.6 (0.7)	6.3 (1.1)	0.07

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

Autor (Referenz)	Jahr der Publikation	industrielles Sponsoring	Aktives Medikament mit Dosis	FDA Zulassung	Applikation	Kontinent	Anzahl der Länder	Anzahl der Studienzentren	Therapiedauer	Anzahl der Studienvisiten	Anzahl der Patienten-Placebo	Anzahl der Patienten - aktive Medikation	% Frauen-Placebo	% Kaukasier- Placebo	durchschnittliches Alter - Placebo	Schmerz bei Behandlungs-beginn	Jadad Score	Details über die Erhebung der NW
Ali (1)	2009	Nein	Myers cocktail	Nein	Par- enter- al	Nord Amerika	1	1	12	8	18	17	100	100	50,7	6,5	4	NR
Anderberg (2)	2000	Nein	Citalopram 20-40mg/d	Nein	Oral	Europa	1	1	16	6	19	21	100	100	48,6	6,5	3	spontane Berichte und Befragung (Fragesteller nicht berichtet)
Andersson (3)	1998	Nein	Staphylococcustoxin steigende Dosis von 0.001 zu 1ml Vakzine/2x/Woche	Nein	Par- en- teral	Europa	1	3	12	NR	14	14	100	NR	47	6,5	1	NR
Arnold (4)	2004	Ja	Duloxetin 120mg/d	Ja	Oral	Nord Amerika	1	18	12	10	103	104	88,9	87	48,3	6,1	3	NR
Arnold (5)	2005	Ja	Duloxetin 120mg/d	Ja	Oral	Nord Amerika	1	21	12	8	120	118	100	89,5	49,6	6,5	1	NR
Arnold (6)	2007	Ja	Gabapentin 1200- 2400mg/d flexibel	Nein	Oral	Nord Amerika	1	3	12	8	75	75	93,3	97,3	47,3	6	3	NR
Arnold (7)	2008	Ja	Pregabalin 600mg/d	Ja	Oral	Nord Amerika	1	84	14	8	184	557	91,8	91,8	49	6,6	5	spontane Berichte und Befragung (Fragesteller nicht berichtet)
Arnold (8)	2010	Ja	Milnacipran 100mg/d	Ja	Oral	Nord Amerika	2	68	16	10	509	516	93,7	90	48,7	6,4	5	NR
Arnold (9)	2010	Ja	Duloxetin 100-200mg/d flexibel	Ja	Oral	Andere*	2	48	12	8	267	263	93,6	77,2	49,6	6,5	4	NR
Arnold (10)	2010	Ja	Esreboxetin 8mg/d	Nein	Oral	Nord	1	56	8	6	133	134	90,2	89,5	50,1	6,8	5	spontane Berichte

Patrick (41)	1991	Nein	Chormezanone 400mg/d	Nein	Oral	Europa	1	1	6	4	21	21	100	NR	49	6,5	1	Ereignisse, keine Angaben über explorierende Person (oder Untersucher)
Pfizer (42)	2008	UV	Pregabalin 600mg/d	Ja	Oral	Andere*	16	73	14	8	184	551	91	NR	48,5	6,7	1	NR
Quijada-Carrera (43)	1996	Ja	Tenoxicam 20mg/d	Nein	Oral	Europa	1	1	8	2	41	41	NR	NR	43	NR	3	NR
Quimby (44)	1989	Nein	Cyclobenzaprine 10-40mg/d	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	6	3	22	23	100	NR	45	NR	3	NR
Rossini (45)	2007	Ja	Acetyl l-carnitine 1500mg/d	Nein	Oral	Europa	1	7	10	5	52	50	NR	NR	46,3	7,3	5	NR
Russell (46)	2008	Ja	Duloxetine 120mg/d	Ja	Oral	Andere*	2	38	27	12	144	79	94,8	84,2	50,3	6,6	3	spontane Berichte
Russell (47)	2009	Ja	Sodium oxybate 4.5g/d	Nein	Par-enteral	Europa	1	21	8	7	64	66	95,3	89,1	47,3	6,6	3	spontane Berichte und Beobachtung (Beobachter nicht berichtet)
Sadreddini (48)	2008	Nein	Raloxifen 60mg/d	Nein	Oral	Andere*	1	1	16	3	50	50	100	100	58,8	6,5	3	NR
Skrabek (49)	2008	Ja	Nabilon 0.5-1mg/d	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	4	4	20	20	85	NR	50,1	6,2	3	spontane Berichte
UCB (50)	2010	Ja	Rotigotin 8mg/d	Nein	Topisch	Nord Amerika	1	35	13	10	82	74	92,7	NR	46,4	7	1	NR
Vaeroy (51)	1989	Ja	Carisprodol 600mg/d plus Acetaminophen 480mg/d plus Caffeine 96mg/d	Nein	Oral	Europa	1	1	8	2	23	20	100	NR	48,3	7,1	3	NR
Vitton (52)	2005	Ja	Milnacipran 200mg/d	Ja	Oral	Nord Amerika	1	14	12	7	28	97	97,6	84	48	6,7	3	spontane Berichte
Vlainich (53)	2010	Nein	Lidocain 240mg/1x/Woche	Nein	Par-enteral	Andere*	1	1	4	4	15	15	100	NR	44,7	7	1	NR
Wahner-Roeder (54)	2008	Ja	20g von Sojaeiweiß und 160mg von Soja isoflavon	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	6	6	25	25	NR	NR	47,7	NR	3	NR
Wolfe (55)	1994	Ja	Fluoxetin 20mg/d	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	6	7	21	21	100	95,2	52,9	5	1	Strukturiertes Interview (Fragesteller nicht berichtet)

Wyeth (56)	2008 UV	Ja	Desvenlafaxin 400mg/d	Nein	Oral	Nord Amerika	1	58	30	NR	174	174	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yunus (57)	1989	Ja	Ibuprofen 1200mg/d Staphylococcustoxin Steigende Dosis von 0.001 zu 1ml vaccine/ 2x pro Woche	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	3	6	24	22	96	NR	39,1	8	1	NR
Zachrisson (58)	2002	Nein		Nein	Par- enter- al	Europa	1	1	26	NR	50	50	100	100	47	6,2	5	NR

Abkürzungen: FDA= Food and Drug Administration; NR= Not reported; UV= unveröffentlicht; * Andere= Asien, Mittel und Süd Amerika und gemischte Kontinente

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

Autor (Referenz)	Jahr der Publikation	industrielles Sponsoring	Aktives Medikament mit Dosis	FDA Zulassung	Applikation	Kontinent	Anzahl der Länder	Anzahl der Studienzentren	Therapiedauer	Anzahl der Studienvisiten	Anzahl der Patienten-Placebo	Anzahl der Patienten - aktive Medikation	% Frauen-Placebo	% Kaukasier- Placebo	durchschnittliches Alter - Placebo	Schmerz bei Behandlungsbeginn	Jadad Score	Details über die Erhebung der NW
Agrawal (1)	2009	Nein	Valproat und Glyceritrinitrat Spray (20mg/kg/d)	Nein	Oral	Andere*	1	2	12	4	21	20	NR	NR	59,2	7,4	3	NR
Arezzo (2)	2008	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	1	23	12	10	85	82	47	71,8	58,3	6,6	5	NR
Atli (3)	2005	Ja	Zonisamid (540mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	1	12	8	12	13	7	66,6	61,5	6,4	5	NR
Backonja (4)	1998	Ja	Gabapentin (3600mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	20	8	18	81	84	38,3	82,7	53	6,5	5	NR
Beydoun (5)	2006	Ja	Oxcarbazepin (1800mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	37	16	6	89	88	43,8	NR	62,1	7,1	5	spontane Berichte
Boulton (6)	1990	Ja	Tolrestat (200mg/d)	Nein	Oral	Europa	2	19	52	10	107	112	NR	NR	55	NR	-1	spontane Berichte
Capsaicin group (7)	1991	Ja	Capsaicin 0,08% 4 Mal/d	Nein	Topisch	Nord Amerika	1	12	8	5	139	138	51,1	NR	60	7,6	3	NR
Cohen (8)	1991	Nein	Pentoxifyllin (400mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	3	24	6	20	20	NR	NR	59	7,3	3	NR
De Grandis (9)	2002	Ja	Levacecarbin (2000mg/d)	Nein	Parenteral	Europa	1	20	51	8	166	167	39,8	NR	65	6,5	5	NR
Dogra (10)	2005	Ja	Oxcarbazepin (1800mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	2	22	16	4	77	69	62	NR	60,5	7,4	3	spontane Berichte
Eisenberg (11)	2001	Ja	Lamotrigin (400mg/d)	Nein	Oral	Andere*	1	1	8	4	30	29	38,5	NR	57,8	6,6	5	NR
Eli Lilly NCT00408993 (12)	2009	Ja	Duloxetin (flexibel 60-120mg/d)	Ja	Oral	Andere*	1	NR	12	4	109	106	54	NR	59,9	5,5	1	spontane Berichte

Eli Lilly NCT00552175 (13)	2010 (UV)	Ja	Duloxetin (60mg/d)	Ja	Oral	Andere*	1	NR	12	4	167	172	22,8	NR	60,8	5,8	1	NR
Freeman (14)	2007	Ja	Tramadol (37,5mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	46	9,5	5	153	160	42,1	76,3	55,1	7,1	5	spontane Berichte und ungerichtete Befragung (Fragesteller nicht berichtet)
Gill (15)	1990	Nein	Ponalrestat (300mg/d)	Nein	Oral	Europa	1	2	16	5	13	17	38,5	30,8	58,6	4,6	2	NR
Gimbel (16)	2003	Ja	Oxycodon (60mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	15	6	4	77	82	50,6	80,5	58,8	6,8	5	Exploration (Fragesteller nicht berichtet)
Goldstein (17)	2005	Ja	Duloxetin (120mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	1	4	12	15	115	113	48,7	77,4	60,4	5,8	3	spontane Berichte
Grosskopf (18)	2006	Ja	Oxcarbazepin (1200mg/d)	Nein	Oral	Andere*	3	22	16	3	70	71	45,7		61,4	7,1	1	spontane Berichte
Hanna (19)	2008	Ja	Oxycodon (5mg/d)	Nein	Oral	Andere*	12	70	12	11	169	169	33	99	60,7	6,5	3	NR
Harati (20)	1998	Ja	Tramadol (210mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	9	6	5	66	65	41	NR	59	5,7	5	NR
J&J NCT00455520 (21)	2010 (UV)	Ja	Tapentadol (500mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	2	NR	12	5	193	196	39,9	NR	60,6	6,5	1	NR
Jensen (22)	2006	Ja	Oxycodon (120mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	15	6	4	77	82	NR	NR	58,9	7,8	5	NR
Kochar (23)	2002	Ja	Valproat (1200mg/d)	Nein	Oral	Andere*	1	1	4	3	24	28	45,8	NR	53,8	4,9	3	Exploration (Fragesteller nicht berichtet)
Kochar (24)	2004	Nein	Valproat (500mg/d)	Nein	Oral	Andere*	1	1	12	4	21	22	50	NR	56,2	5,7	1	NR
Krentz (25)	1992	Ja	Ponalrestat (600mg/d)	Nein	Oral	Europa	1	1	52	52	25	25	NR	NR	NR	NR	1	NR
Lesser (26)	2004	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	1	45	5	4	97	82	39,2	93,8	57,8	6,6	5	NR
Malik (27)	1998	Ja	Trandolapril (2mg/d)	Nein	Oral	Europa	1	1	52	3	23	23	0		48,7		3	NR
Oskarsson (28)	1997	Ja	Mexiletin (675mg/d)	Nein	Oral	Europa	2	11	3	2	31	95	77,4	100	57	5	3	spontane Berichte
Pfizer A9451008 (29)	2005 (UV)	Ja	Gabapentin (3600mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	43	15	6	189	200	NR	NR	58,5	6,5	1	NR

Pfizer A0081030 (30)	2007 (UV)	Ja	Pregabalin (flexibel 150-600mg/d)	Ja	Oral	Andere*	19	47	12	12	135	271	NR	31,9	57,3	6,4	1	NR
Pfizer 1008040 (31)	2007 (UV)	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Andere*	10	49	9	7	81	86	NR	NR	60	6,3	1	NR
Pfizer A0081060 (32)	2007 (UV)	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Europa	1	23	13	10	85	82	47	NR	58	6	3	Ungezielte Fragen und Beobachtung (Fragesteller nicht berichtet)
Pfizer A0081071 (33)	2007 (UV)	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	1	50	13	7	151	152	43	NR	59,9	NR	1	NR
Pfizer A0081163 (34)	2010	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Andere*	1	62	13	7	135	45	NR	NR	60	6,5	1	NR
Raskin (35)	2004	Ja	Topiramate (400mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	39	12	4	109	214	46,8	86,2	58,9	6,9	5	NR
Raskin (36)	2005	Ja	Duloxetin (120mg/d)	Ja	Oral	Andere*	12	26	12	10	116	116	54,3	100	59,2	5,5	5	NR
Rauck (37)	2007	Ja	Lacosamid (400mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	36	10	12	59	60	54,2	89,8	55,3	6,5	5	NR
Richter (38)	2005	Ja	Pregabalin (600mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	2	29	6	5	85	82	45,8	78,8	57,1	6,9	3	NR
Ropper (39)	2009	Nein	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (flexibel 1- 4mg/Injektionen/24 Wochen)	Nein	Par- enter- al	Andere*	2	2	24	6	11	39	90,9	NR	65,6	4,5	1	NR
Rosenstock (40)	2004	Ja	Pregabalin (300mg/d)	Ja	Oral	Nord Amerika	1	25	8	6	70	76	42,9	91,4	60,3	6,1	1	NR
Rowbotham (41)	2004	Nein	Venlafaxin (225mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	12	6	9	81	82	41	NR	60	6,9	3	NR
Rowbotham (42)	2009	Ja	ABT 594 (neuronaler nikotinische Acetylcholinrezeptor (300mg/d)	Nein	Oral	Nord Amerika	1	29	7	7	65	67	42	88	60,2	6,5	3	NR
Scheffler (43)	1991	Ja	Capsaicin 0,08% 4x/d	Nein	Topis ch	Nord Amerika	1	1	8	6	26	28	68	57,7	62	7,3	1	NR
Selvarajah	2010	Nein	Cannabis (0,26mg/ml)	Nein	Oral	Europa	1	1	12		14	15		NR	54,4	6,9	3	standardisierte

9.2.5: 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 Doppelverblindung beschrieben und adäquat? (identisches Placebo, aktives Placebo, Dummy, etc)? 0/1	Gab es eine Beschreibung von Abbrechern und Drop Outs ? 0/1	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 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 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 (8)	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Arnold 2010 (9)	1	1	1	0	1	0	0	4	1	5
Arnold 2010 (10)	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 1998	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Bennett 2003	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6

Branco 2010	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	1	1	2
Carette 1986	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	0	3	3
Carette 1994	1	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	3	4
Caruso 1987	0	0	1	1	1	1	-1	0	2	0	2	2
Caruso 1990	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	1	3	4
Chappell 2009	1	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	3	4
Clark 1985	1	0	1	1	1	1	0	-1	3	1	3	4
Claw 2008	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
Crofford 2005	1	1	1	1	0	1	0	-1	3	1	3	4
Distler 2010	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	1	3	4
Ginsberg 1995	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	1	3	4
Ginsberg 1997	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	0	1	1
Glaxo 29060/433 2005	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	1	1	2
Glaxo 102100 2006	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	1	3	4
Goldenberg 1986	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	0	1	1
Hannonen 1998	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
Heymann 2001	1	1	1	1	0	1	0	-1	3	0	3	3
Holman 2005	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
Jacobsen 1991	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Kendall 2004	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
Ko 2007	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
McCarty 1994	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	0	1	1
Mease 2008	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	1	1	2
Mease 2008	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	1	1	2
Noregaard 1995	1	0	1	1	1	1	-1	0	3	1	3	4
Olin 1998	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	1	1	2
Patkar 2007	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	5	6
Patrick 1993	1	0	1	1	0	1	-1	-1	1	0	1	1

Pfizer A0081100 2008	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	1	1	2
Quijada-Carrera 1996	1	1	1	1	0	1	3	-1	3	1	4	4
Quimby 1989	1	0	1	1	1	1	3	0	3	0	3	3
Rossini 2007	1	1	1	1	1	1	5	0	5	1	6	6
Russell 2008	1	1	1	1	0	1	3	-1	3	1	4	4
Russell 2009	1	1	1	1	0	1	3	-1	3	1	4	4
Sadreddini 2008	1	0	1	1	1	1	3	0	3	1	4	4
Skrabek 2008	1	0	1	1	1	1	3	0	3	0	3	3
UCB SP888 2009	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	1	2	2
Vaeroy 1989	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	0	1	1
Vitton 2005	1	1	1	1	1	1	5	0	5	1	6	6
Vlainich 2010	1	1	1	1	0	1	3	-1	3	1	4	4
Wahner-Roedler 2008	1	0	1	1	1	1	3	0	3	0	3	3
Wolfe 1994	1	1	1	1	0	1	3	-1	3	0	3	3
Wyeth 3151A4- 327 2008	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	0	1	1
Yunus 1989	1	0	1	1	0	1	1	-1	1	0	1	1
Zachrisson 2002	1	1	1	1	1	1	5	0	5	1	6	6

9.2.6: Jadad Score DPN 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 Doppelverblindung beschrieben und adäquat? (identisches Placebo, aktives Placebo, Dummy, etc)? 0/1	Gab es eine Beschreibung von Abbrechern und Drop Outs ? 0/1	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	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
Agrawal 2009	1	0	1	1	1	-1	0	3	0	3
Arezzo 2008	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Atli 2005	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Backonja 1998	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Beydoun 2006	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Capsaicin Study 1991	1	1	1	0	1	0	-1	3	0	3
Cohen 1991	1	0	1	0	0	-1	-1	0	0	0
De Grandis 2002	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Dogra 2004	1	1	1	0	1	0	-1	3	0	3
Eisenberg 2001	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5
Eli Lilly 2009	1	0	1	0	1	-1	-1	1	1	2
Eli Lilly 2010	1	0	1	0	1	-1	-1	1	1	2
Freeman 2007	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Gill 1990	1	0	1	1	0	-1	0	2	1	3

Gimbel 2003	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6
Goldstein 2005	1	1	1	1	0	0	0	0	-1	-1	3	0	3
Grosskopf 2006	1	0	1	1	0	0	0	-1	-1	-1	1	1	2
Hanna 2008	1	1	1	1	0	0	0	0	-1	-1	3	1	
Harati 1998	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	0	5
Jensen 2006	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	1	6
Johnson&Johns on	1	0	1	1	0	0	0	-1	-1	-1	1	1	2
Kochar 2002	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4	1	5
Kochar 2004	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	0	2
Krentz 1992	1	0	1	1	0	0	0	-1	-1	-1	1	1	2
Lesser 2004	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	1	6
Malik 1998	1	1	1	1	0	0	0	0	-1	-1	3	0	3
Oskarsson 1997	1	0	1	1	1	1	0	-1	0	0	3	0	3
Pfizer A9451008 2005	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	1	3
Pfizer A0081030 2007	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	1	3
Pfizer A0081060 2007	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	1	3
Pfizer 1008-040 2007	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	0	2
Pfizer A0081071 2007	1	0	1	1	1	1	0	-1	0	0	3	1	4
Pfizer A0081163 2010	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	0	2	1	3
Raskin 2005	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	0	1
Raskin 2004	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	1	6
Rauck 2007	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	1	6
Richter 2005	1	1	1	1	1	1	0	0	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	0	1	1	0	0	4	0	4	4
Rowbotham 2004	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5	5
Rowbotham 2009	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	0	4	4
Scheffler 1991	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	0	2	2
Selvarajah 2009	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3	3
Shaibani 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Simpson 2001	1	0	1	1	1	1	1	-1	0	3	0	3	3
Sindrup 1992	1	0	1	1	1	1	1	-1	0	3	0	3	3
Sindrup 2005	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5	5
Stracke 1992	1	0	1	1	0	0	0	-1	0	1	1	2	2
Stracke 2008	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Tandan 1991	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3	3
Thienel 2004	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6	6
Tölle 2006	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3	3
Valk 1996	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Vinik 2006	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5	5
Vrethem 1997	1	0	1	1	1	1	1	-1	0	3	1	4	4
Wernicke 2006	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Wright 1997	1	1	1	1	0	1	1	0	0	4	1	5	5
Wyeth	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6	6
Wymmer 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Ziegler 1995	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	0	5	5
Ziegler 2006	1	0	1	1	0	1	1	-1	0	2	1	3	3
Ziegler 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1	6	6
Ziegler 2010	0	0	0	0	0	0	1	-1	-1	-1	0	-1	-1

9.2.7: Metaregressionsanalyse von patienten- und studienbezogenen Prädiktoren der gepoolten Schätzungen von Patienten mit Noceboantwort in Placebogruppen von Medikamentenstudien des FMS und schmerzhafter DPN

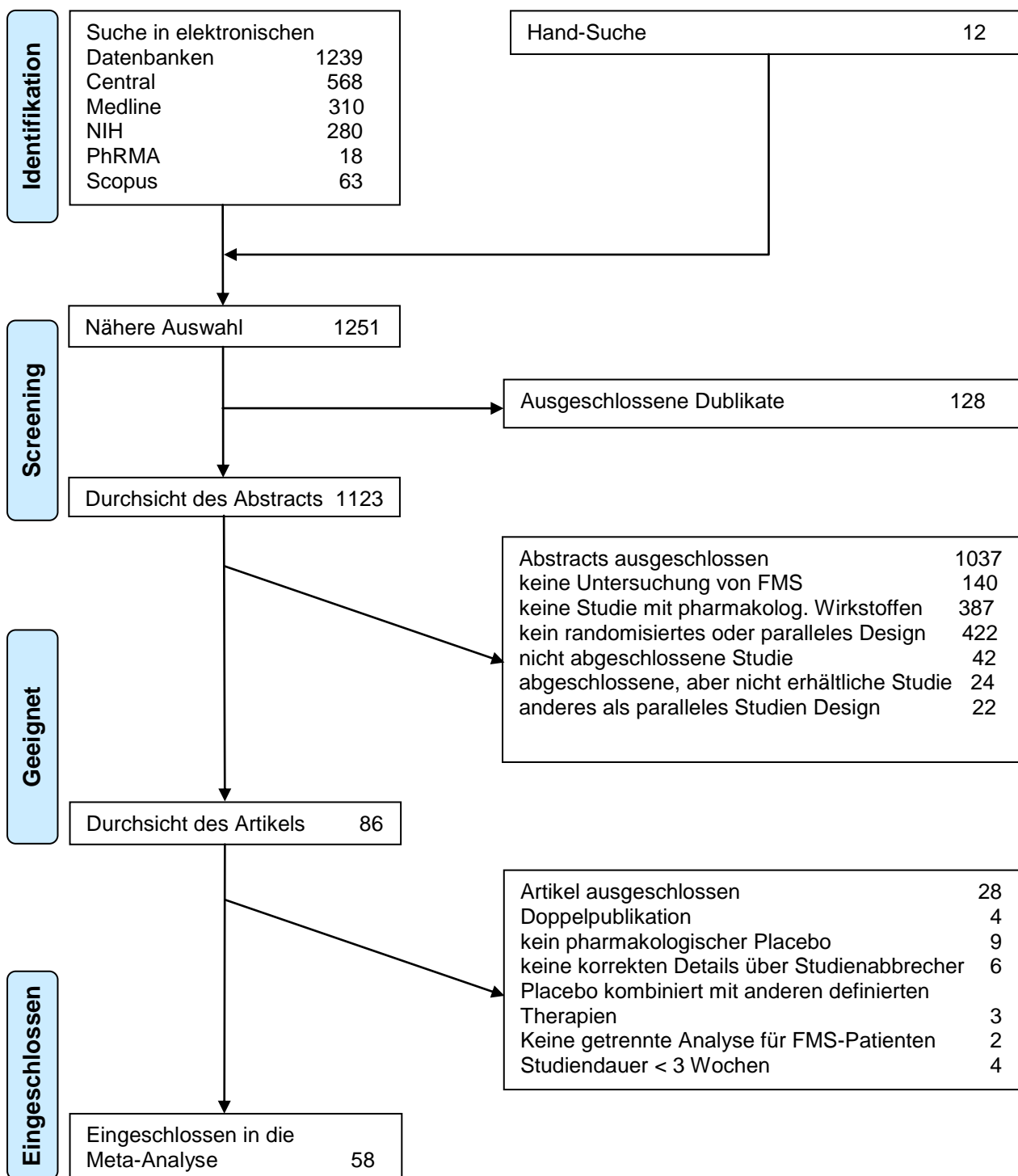
Logarithmus des Odds ratio der gepoolten Schätzung der Auftretensrate von Patienten mit wenigstens einem UAW						
	FMS			Schmerzhafte DPN		
Prädiktor	df	β	p	df	β	p
Alter	32	-5.90	0.03	26	-15.7	0.006
Fauen	31	2.10	0.67	26	1.41	0.22
Kaukasier	20	1.27	0.64	19	0.67	0.48
Jahr des Studienbeginns (stufenweise)	33	-1.10	0.005	28	-2.25	0.0001
Studiendauer	33	-0.31	0.39	28	0.80	0.04

Logarithmus des Odds ratio der gepoolten Schätzung der Auftretensrate von Studienabbrechern wegen UAW						
	FMS			Schmerzhafte DPN		
Prädiktor	df	β	p	df	β	p
Alter	52	-3.75	0.03	54	-4.02	0.03
Fauen	51	-2.10	0.04	51	-2.63	<0.0001
Kaukasier	29	-1.84	0.08	38	-1.27	0.12
Jahr des Studienbeginns (stufenweise)	57	-2.76	<0.0001	59	-3.34	<0.0001
Studiendauer	57	-2.41	<0.0001	59	-2.67	<0.0001

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

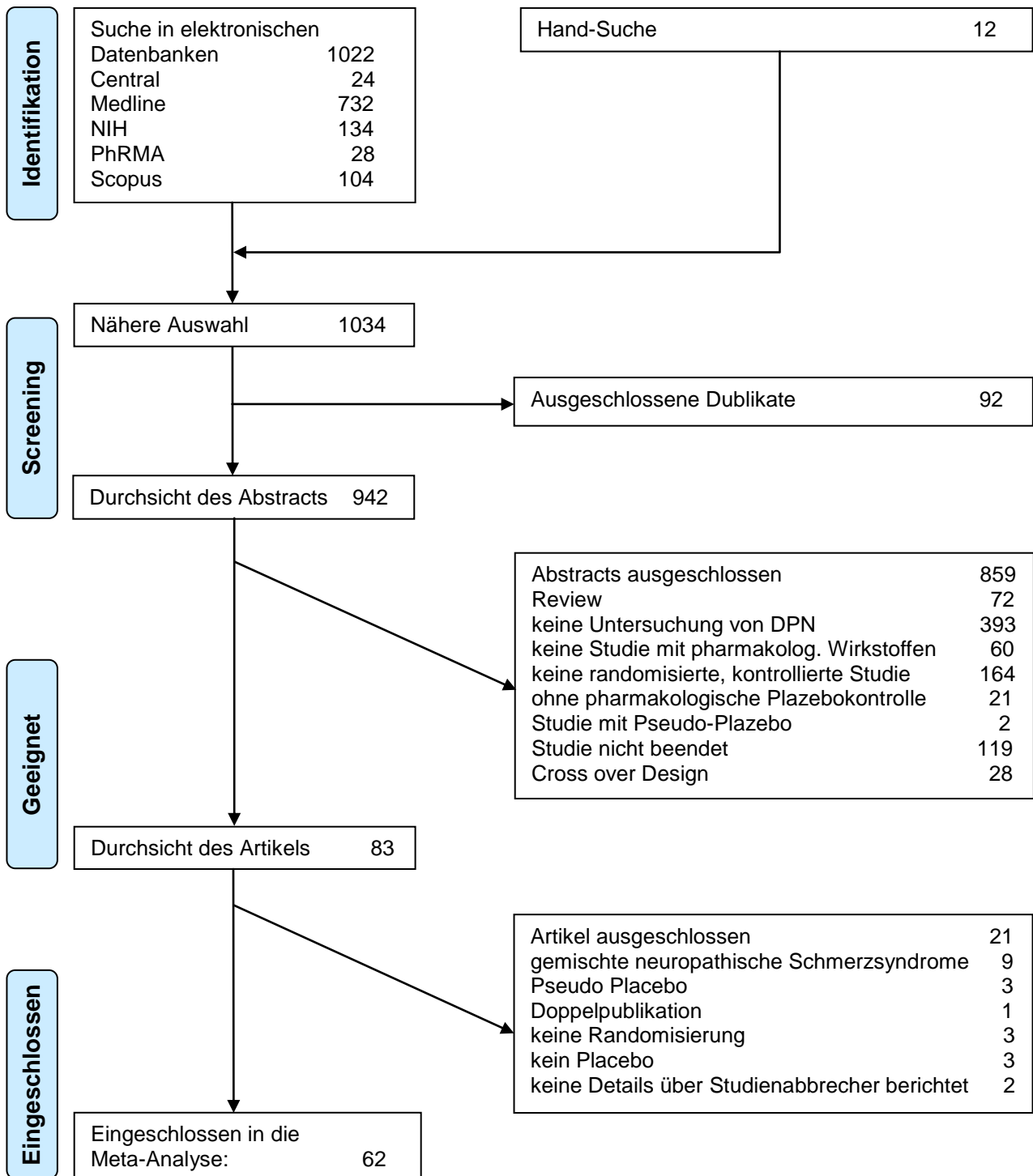
9.3 Abbildungen

9.3.1: Flussdiagramm zur Literatursuche der Publikationen FMS



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

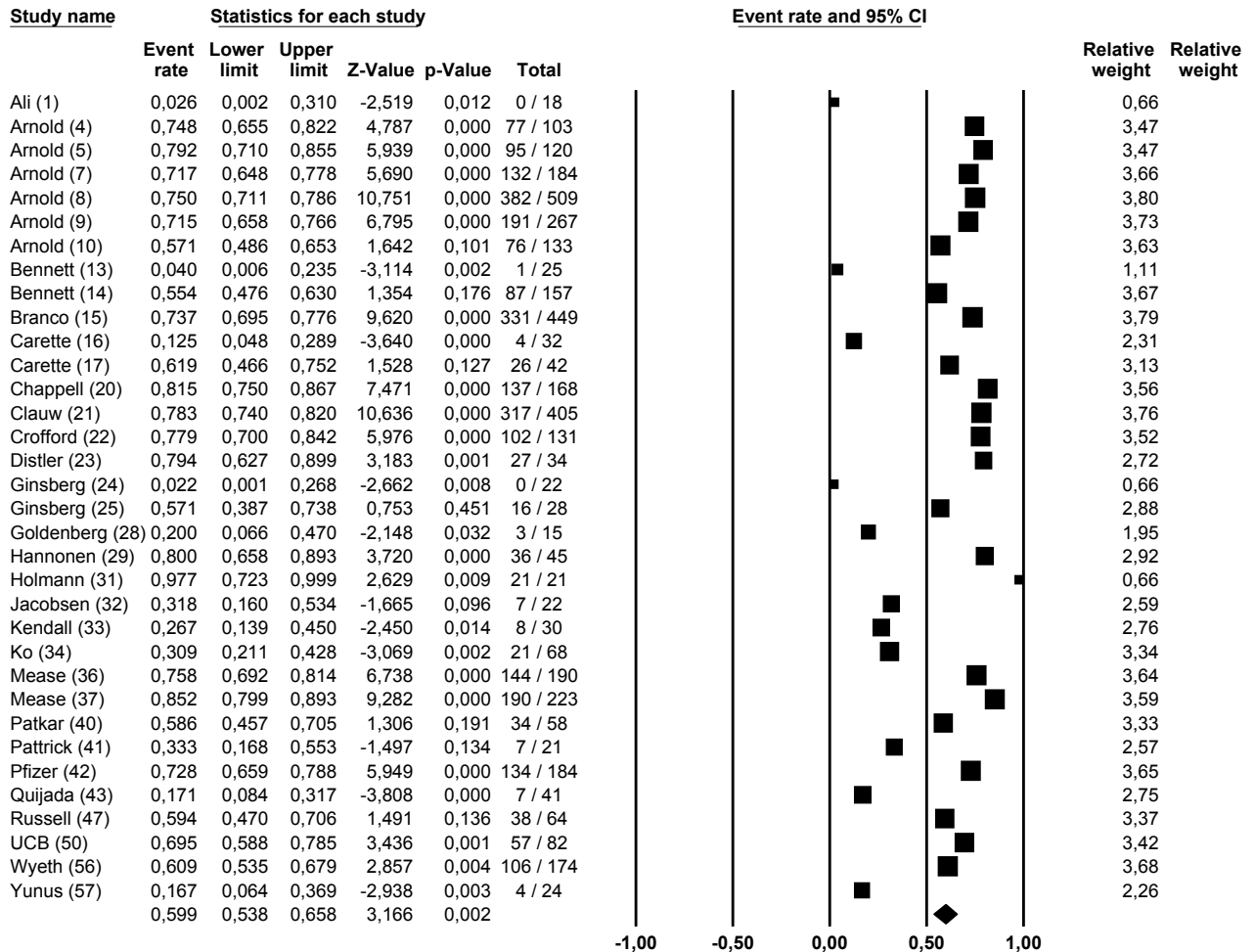
9.3.2: Flussdiagramm zur Literatursuche der Publikationen schmerzhaftes DPN



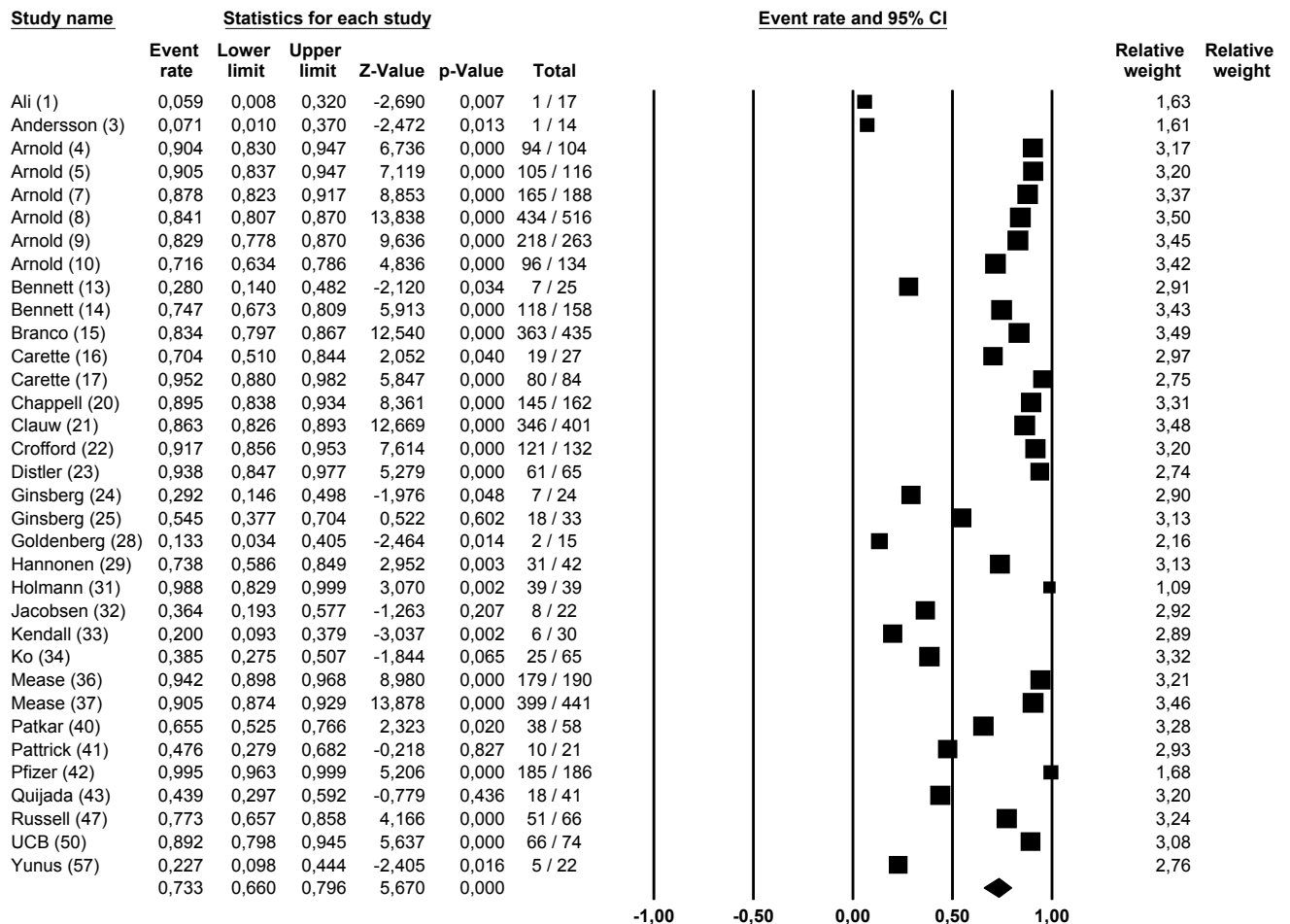
Abkürzungen: FMS = Fibromyalgiesyndrom; NIH = National Institutes of Health; PhRMA = Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

9.3.3: Gepoolte Schätzungen der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (AE) und Studienabbruch aufgrund der UAW in randomisierten, kontrollierten Medikamentenstudien beim FMS

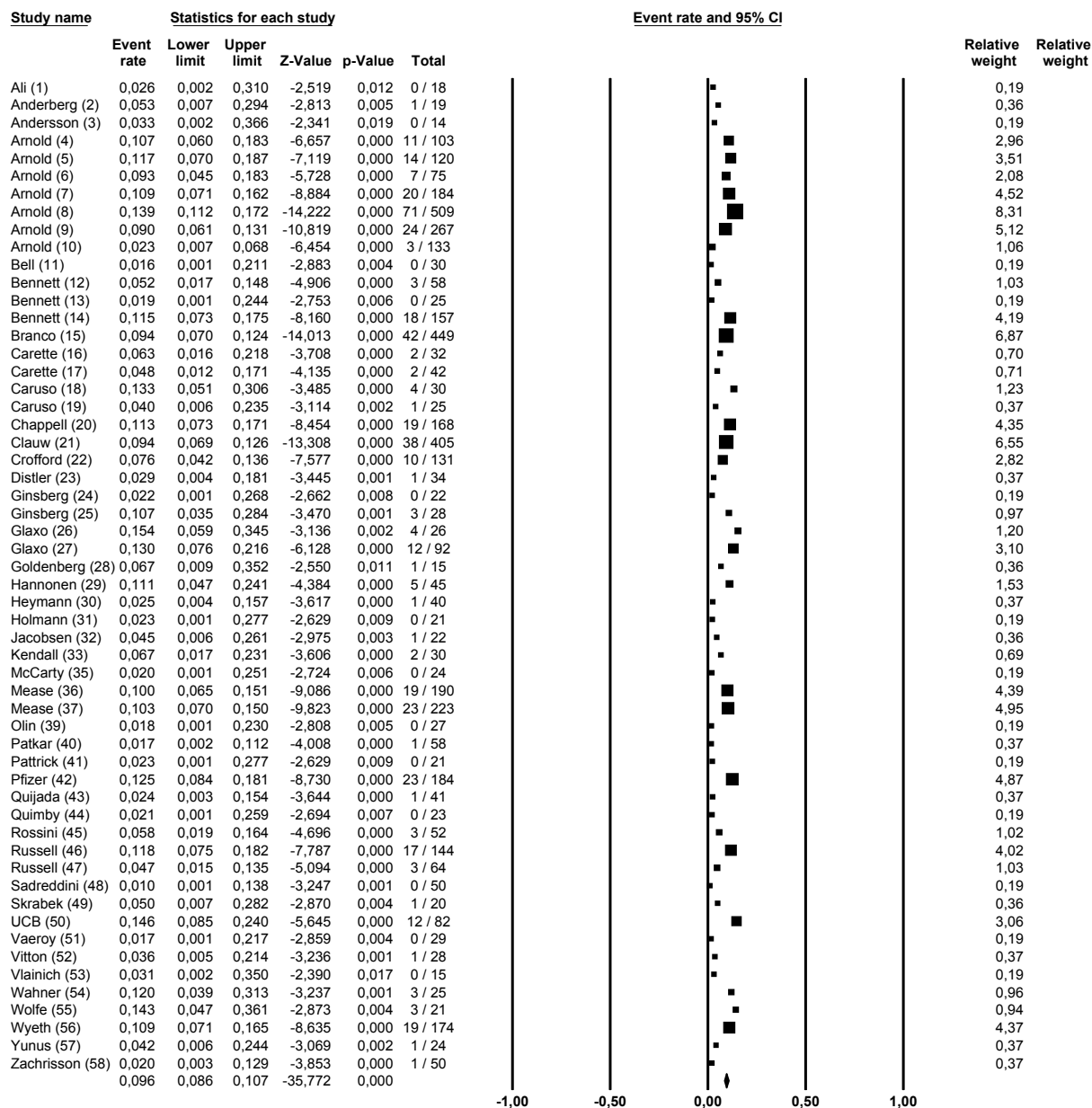
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis in FMS Placebo Gruppen:



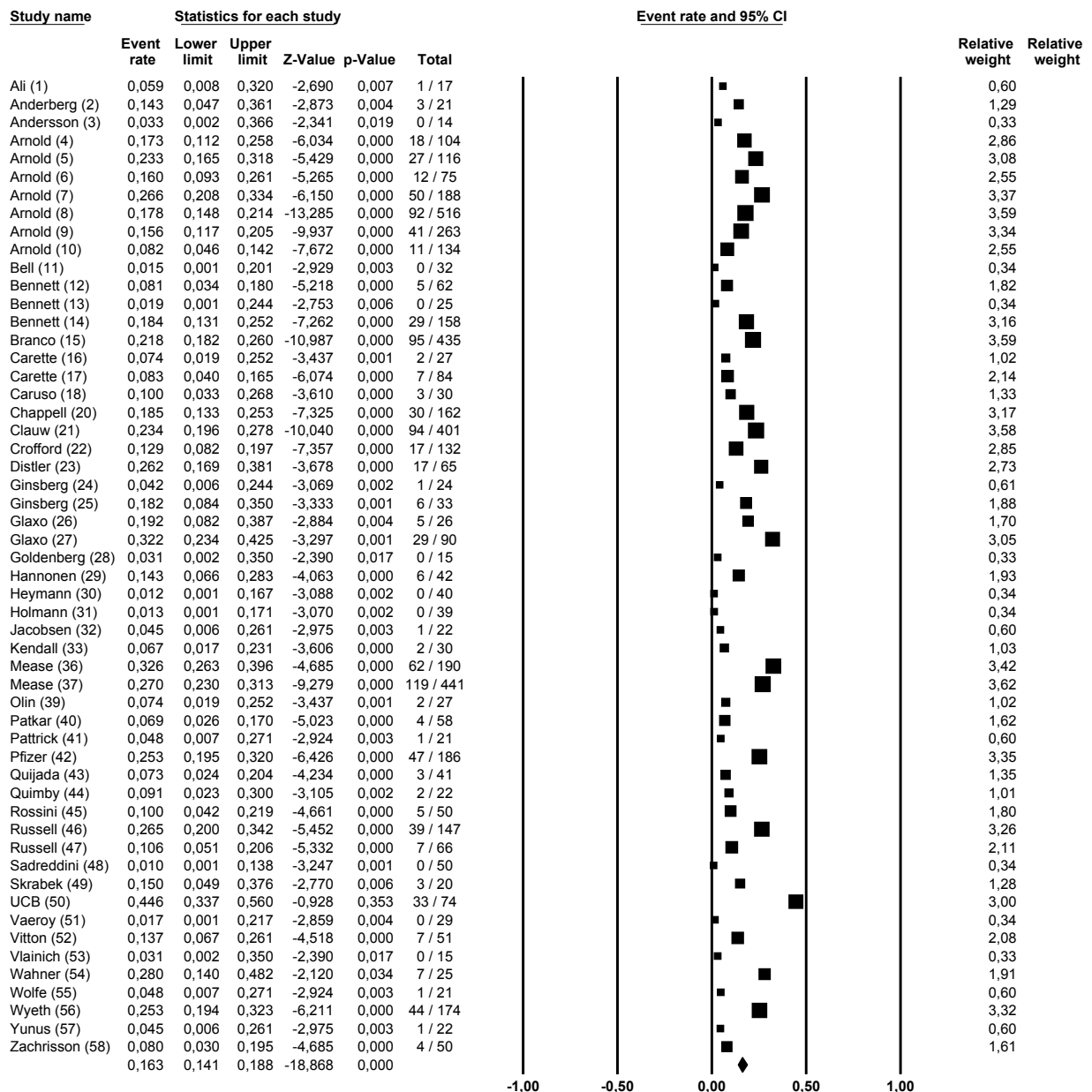
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis in FMS Verum Gruppen:



Studienabbrecher durch unerwünschte Ereignisse in DPN Placebo Gruppen:

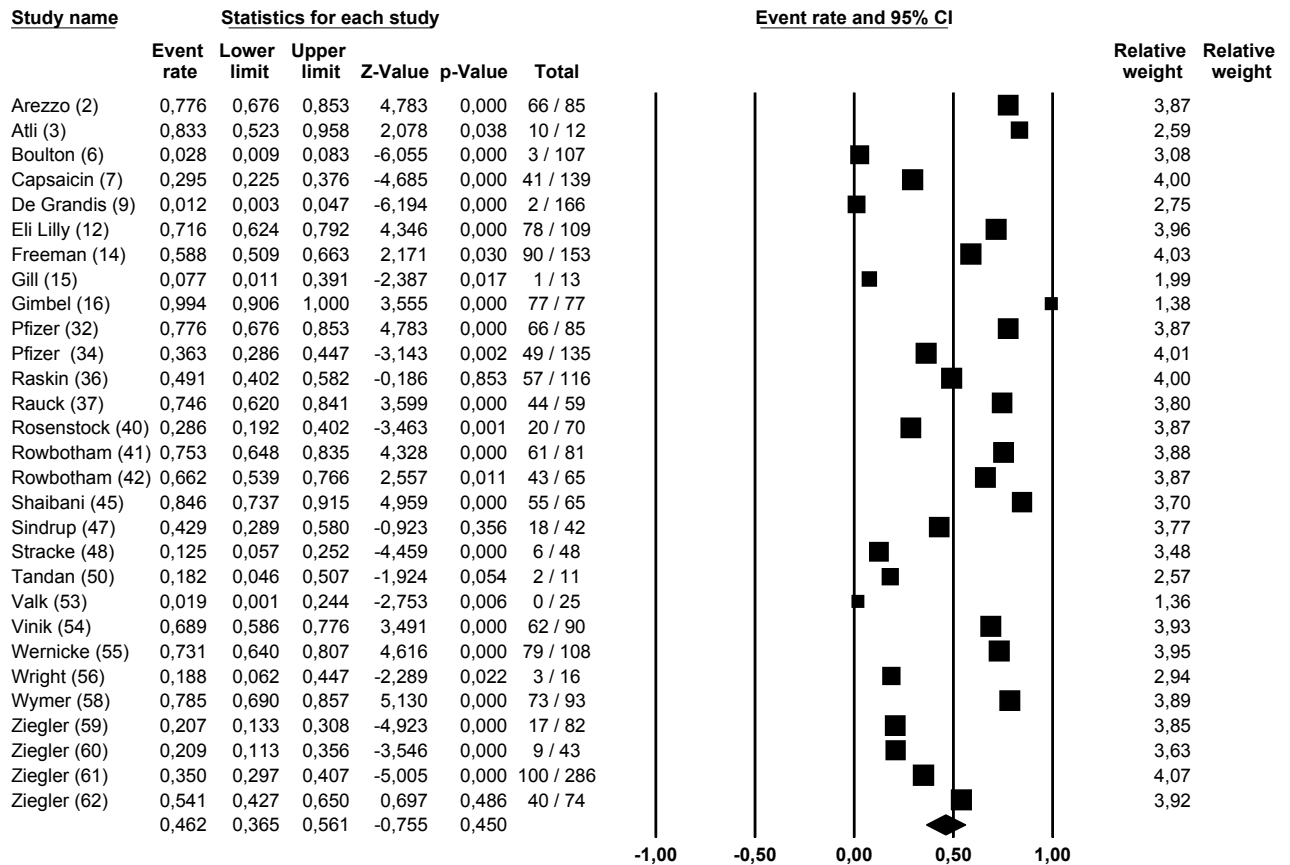


Studienabbrecher durch unerwünschte Ereignisse in DPN Verum Gruppen:

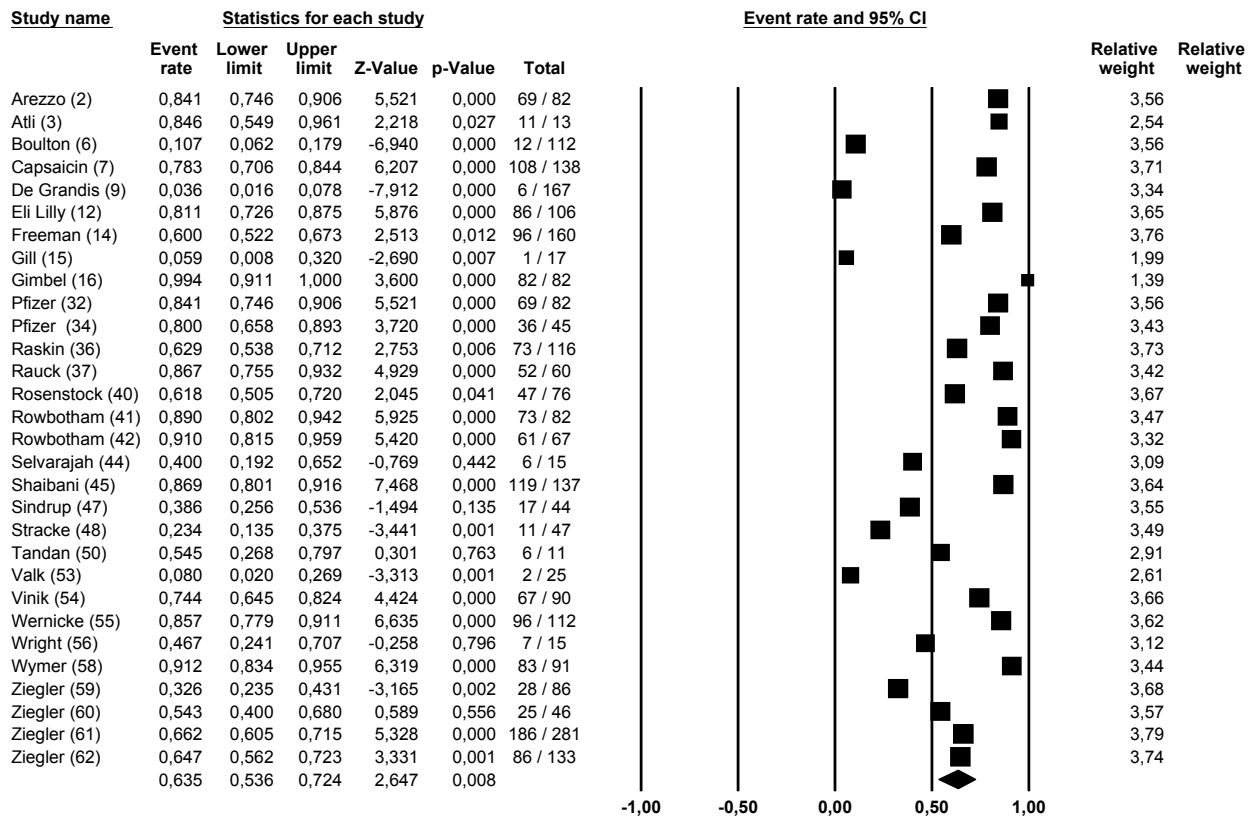


9.3.4: gepoolte Schätzungen der Häufigkeit von Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis (AE) und Studienabbruch aufgrund der UAW in randomisierten, kontrollierten Medikamentenstudien der schmerzhaften DPN

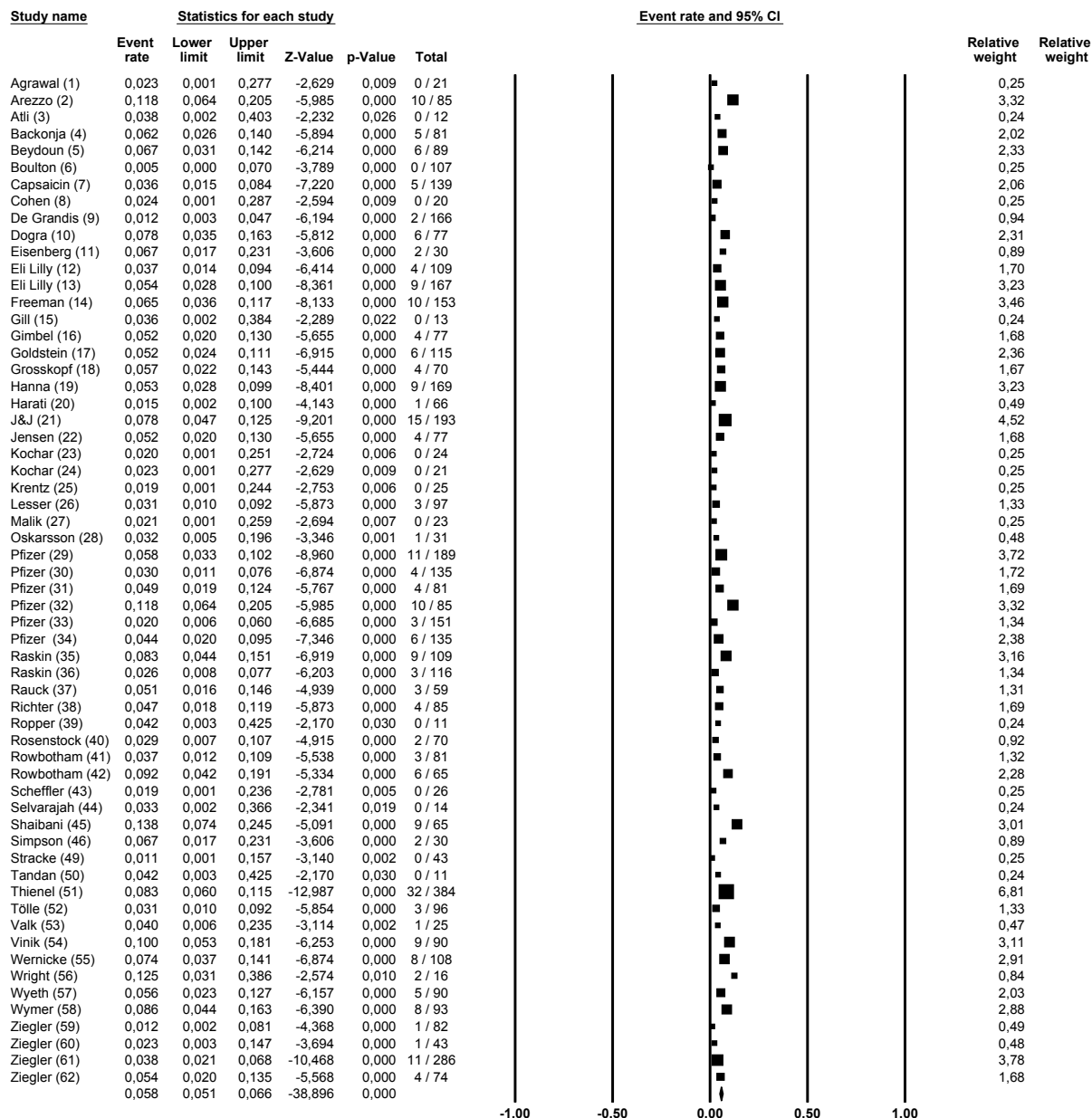
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis in DPN Placebo Gruppen:



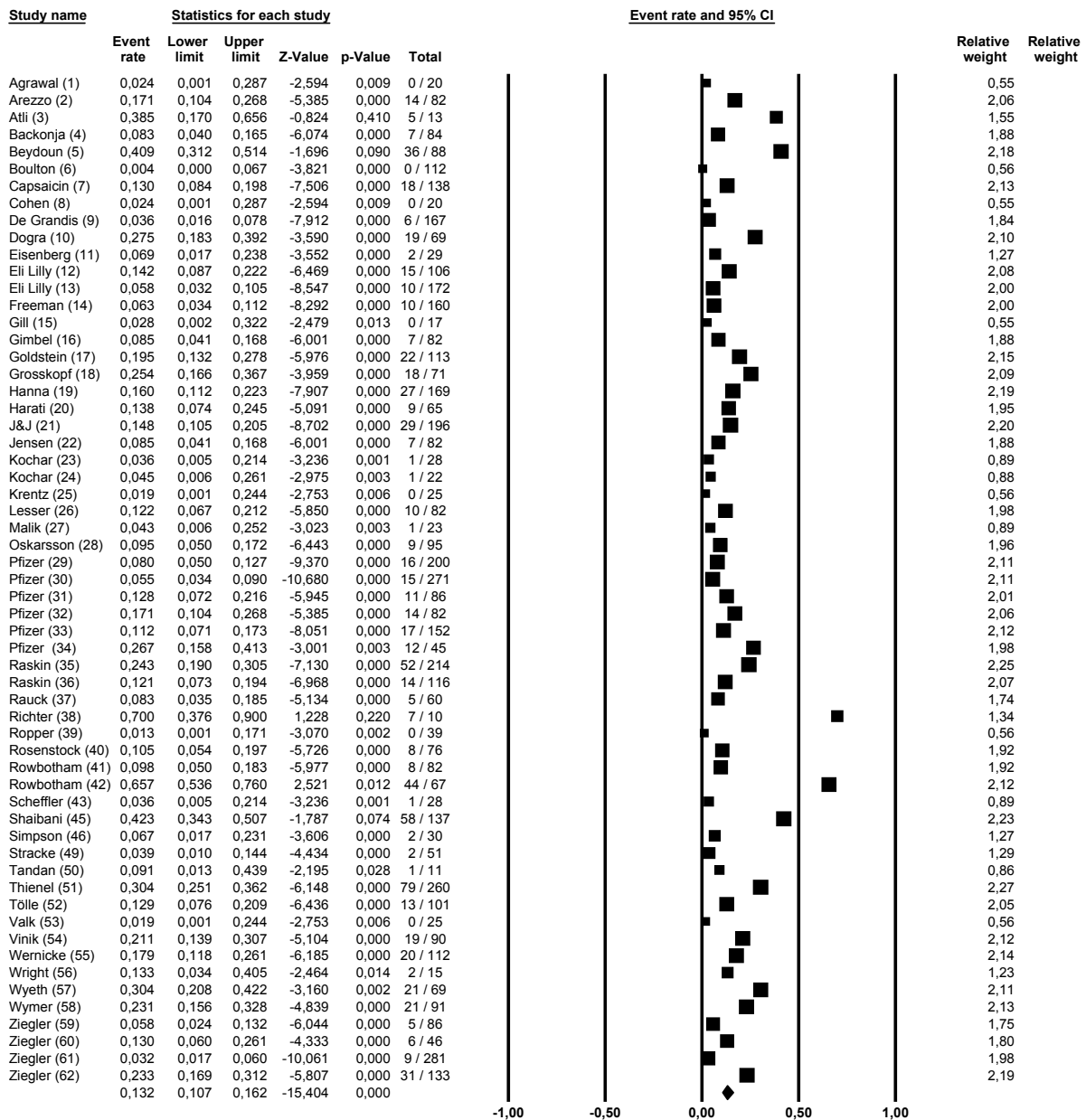
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis in DPN Verum Gruppen:



Studienabbrecher durch unerwünschte Ereignisse in DPN Placebo Gruppen:



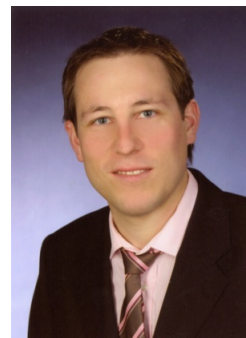
Studienabbrecher durch unerwünschte Ereignisse in DPN Verum Gruppen:



9.4 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Adresse Junker von Eltz Str. 46, 66440 Blieskastel
Kontaktdaten Mobil: 0151-65111150
cl@as-bartram.de
Geburtsdatum/Ort 30.10.1975 in Kiel
Konfession evangelisch
Familienstand verheiratet, Vater zweier Kinder (Mathilda,
2 Jahre und Leonora, 4 Monate)



SCHULAUSBILDUNG

1997 Adam-Kraft-Gymnasium, Schwabach
Abschluß Allgemeine Hochschulreife

HOCHAUSBILDUNG

1999-2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
2002-2006 Eintritt in den Klinischen Studienabschnitt an der Technischen
Universität, München
November 2006 Staatsexamen nach neuer ÄAppO

BERUFLICHE LAUFBAHN

seit Januar 2007 Assistenzarzt in der Urologie des Klinikums Saarbrücken
(Chefarzt Dr. med. S. Meessen)
2010/2011 2 Monate Elternzeit
2012/2013 2 Monate Elternzeit

VERÖFFENTLICHUNG

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
2012 Häuser, W., Bartram, C., Bartram-Wunn, E., Tölle, T.
Adverse Events Attributable to Nocebo in Randomized Controlled Drug
Trials in Fibromyalgia Syndrome and Painful Diabetic Peripheral
Neuropathy: Systematic Review. Clinical Journal of Pain 28 (2012) 437-
451

9.5 Danksagung

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. med. W. Häuser bedanken, denn er brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Auch geht mein Dank an meine Frau, die mich stets bestärkt und mir den Rücken frei gehalten hat. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wäre.