



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften**

Nationale VersorgungsLeitlinie

Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Evidenztabellen

1. Auflage

**Version 1
Dezember 2013**

AWMF-Register:Nr.: nvl-001e

**Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.**

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

© **äzq**

Inhaltsverzeichnis

1	Evidenztabellen	3
1.1	Antidepressiva:	3
	NSMRI (trizyklische Antidepressiva)	3
1.2	Neuere Antidepressiva	7
	SSRI	7
	Duloxetin	9
	Venlafaxin	19
1.3	Antikonvulsiva	21
	Carbamazepin	22
	Lamotrigin	24
	Topiramat	29
	Valproat Sodium	31
	Oxcarbamazepin	32
1.4	Weitere nichtselektive Natriumkanalblocker	37
	Lidocain	37
	Mexiletin	38
1.5	Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle	40
	Gabapentin	40
	Pregabalin	42
1.6	Weitere Anticonvulsiva	50
	Zonisamid	50
1.7	Nicht-Opioid-Analgetika	52
1.8	Opioid-Analgetika	53
	Tilidin/Naloxon	53
	Oxycodon/Morphin	53
	Tramadol	59
1.9	Cannabinoide	60
1.10	Alpha-Liponsäure	61
1.11	Vitamine	64
1.12	Topische Therapien	69
	Capsaicin	69
2	Literatur	70

1 Evidenztabellen

1.1 Antidepressiva:

NSMRI (trizyklische Antidepressiva)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
Meta- analyse	Wong et al. 2007 [1]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP - Placebo-kontrollierte klinische Studien (Einschlusskriterien: randomisierte Studien mit einem Placebo- Vergleichsarm, Fallzahl N > 10 und ein Jadad- Score > 2) Studiendauer: 5-6 Wochen	Trizyklische AD (Imipramin, Desipramin Amitriptylin) vs Placebo	Primäres Outcome: 50 % Schmerzreduktion Sekundäre Outcomes: 30 % Schmerzreduktion und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Wirksamkeit (über 3 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=61 vs 61): OR=22,24 (95 % KI: 5,83-84,75), P< 0,0001, Random-Effects- Model bei I ² =1,5 %. Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 3 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=76 vs 76): OR=2,32 (95 % KI: 0,56-9,69), P=0,25, Random-Effects-Model bei I ² =0 %	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006 Einzelstudien: - keine ITT-Analyse, kein Allocation Concealment, Cross-Over-Studien ohne Wash-out-Phasen Studienqualität: Max et al. 1987 (JadadSc=4) Max et al. 1991 (JadadSc=4) Kvinesdal et al. 1984 (JadadSc=4)	- OR mit breitem Konfidenzintervall - kleine Fallzahlen (N=61) - Einschluss von 3 älteren klinischen Studien, von denen 2 vom selben Autor sind	1-
Meta- analyse	Saarto et al. 2007 [2] [3]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (diabetische PNP, postherpetische	AD (Imipramin, Desipramin Nortriptylin, Flu-	Subgruppenanalyse zur diabetischen PNP: Primäres Outcome: Patientenzahl mit moderater Schmerzreduktion oder besser (Berechnung der NNT)	Studienqualität der Einzelstudien: Biesbroek 1995: QS=4, A Dallochio 2000: QS=2, B Gomez-Perez 1985:	- RR mit breitem Konfidenzintervall - kleine Fallzahlen - keine Angaben zu Verträglichkeit oder	1-

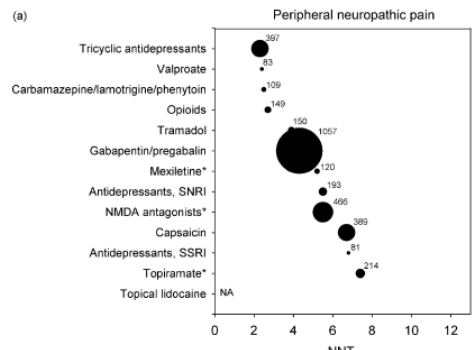
Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
		Neuralgie, Trigeminusneuralgie, zentralnervöser Schmerz, HIV- Neuropathie, etc.) - Einschluss von RCTs und Cross-Over-Studien (1. Teil vor Cross-over) - Einschluss von 5 Studien zur AD- Behandlung bei diabetischen PNP Sample: N = 177 (Metaanalyse zur AD-Therapie bei diabetischer PNP)	phenazin Amitriptylin) vs Placebo	Wirksamkeit: In 5 klinischen Studien kleiner Fallzahl wurden die Antidepressiva Imipramin, Desipramin, Fluphenazin und Amitriptylin im Vergleich zu Placebo geprüft (ITT-Analyse): RR=12,41 (95 % KI: 5.27-29.21), P< 0,0001, Fixed-Effects- Model bei I ² =0,0. NNT=1,3 (95 % KI: 1,2-1,5). In 7 weiteren klinischen Studien wurden nur Mittelwerte präsentiert: Die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin und Imipramin führten zu einer signifikanten Schmerzlinderung in 4 Studien. Desipramin und Mianserin konnten in 2 klinischen Studien keinen signifikanten Unterschiede im Vgl. zu Placebo zeigen. Fluoxetin, Citalopram und Paroxetin zeigten einen Wirksamkeitseffekt in 3 klinischen Studien. Weiterhin wurde eine Studie identifiziert, welche NSMRI mit Capsaicin-Creme bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP und 8-wöchiger Behandlungsdauer verglich. Diese Studie von Biesbroeck et al. 1995 zeigte, dass Capsaicin-Creme eine vergleichbare Wirksamkeit wie Amitriptylin in einer Dosierung von 125 mg/Tag peroral hat. Das errechnete RR (95 % KI) lag bei 1,01 (0,86-1,20). Verträglichkeit: keine Angaben	QS=4, B Gomez-Perez 1996: QS=4, B Kvinesdal 1984: QS=3, B Max 1987: QS=4, B Max 1991: QS=3, B Max 1992a: QS=1, B Max 1992b: QS=1, B Morello 1999: QS=4, A Simpson 2001: QS=4, D Sindrup 1989: QS=4, B Sindrup 1990a: QS=4, B Sindrup 1990b: QS=4, B Sindrup 1992a: QS=4, B Sindrup 1992b: QS=4, B Turkington 1980: QS=3, B	Sicherheit der Medikation - Zusammenfassung von Wirksubstanzen zu Wirkstoffklassen	
RCT (Amitriptylin vs Lamo-	Jose et al. 2007 [4] (Indien)	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP	Amitriptylin vs Lamotrigin	Wirksamkeit: - Lamotrigin: 41 % good improvement in pain, 13 % moderate improvement and 15 % mild improvement	- doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie mit Cross-over-Design	- Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline nicht nachvollziehbar, da keine Angaben der Kriterien pro	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
trigin)		Doppelblinde RCT mit Cross-Over Studiensample: N = 53 Studiendauer: 14 Tage		<p>- Amitriptylin: 28 % good improvement, 11 % moderate and 33 % mild improvement.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>Verträglichkeit: - Anzahl unerwünschter Ereignisse: 33 von 44 (75 %) der insgesamt berichteten unerwünschten Ereignisse lagen in der Amitriptylin-Gruppe und 11/44 (25 %) in der Lamotrigin-Gruppe. - Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse: Amitriptylin: 19/30; Lamotrigin: 8/29, - häufigste unerwünschte Ereignisse: - Lamotrigin: Kreatininanstieg > 25 %, Rash, Hautjucken, abnehmender Schlaf - Amitriptylin: ansteigendes Schlafbedürfnis, Müdigkeit, Schwindel, Probleme beim Urinieren, Mundtrockenheit, Obstipation</p> <p>Zusammenfassend: Bei annähernd vergleichbarer Wirksamkeit von 70 bis 72 % der Patienten beider Wirksubstanzen zeigt Lamotrigin eine bessere Verträglichkeit. 41 % der Patienten würden eine Behandlung mit Lamotrigin und 37 % mit Amitriptylin bevorzugen. Die relativ häufig auftretenden anticholinergen Nebenwirkungen und Schlafstörungen bei Amitriptylin waren die häufigsten Ursachen, warum eine Auftitration auf höhere Dosen nicht möglich war. Bei Lamotrigin standen eher Rash und allergische Reaktionen im Vordergrund, daher wird eine langsame Auftitration empfohlen. Es gab keine statistisch</p>	<p>- 1-wöchige Wash-out-Phase - zentrale Randomisierung und Allocation concealment gegeben - adäquate Verblindung - Fallzahlberechnung</p>	Gruppe	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
				signifikanten Unterschiede in den Laborparametern in beiden Gruppen vor und nach der Behandlung. Die Sicherheit beider Wirksubstanzen konnte gezeigt werden. Allein in der Lamotrigin-Gruppe mussten 4 Patienten aufgrund von ansteigenden Kreatininwerten die Studie abbrechen.			
RCT mit Cross- Over (3 Studien- phasen)	Sindrup et al. 2003 [5]	Patienten mit schmerzhafter PNP (Ätiologie nicht benannt) Studiensample: N = 40 Patienten- charakteristika: PNP-kompatible Symptome >6 Monate - Diagnosesicherung der PNP durch eine Nervenleitmessung - mittlere Schmerz-Rate von 4 Punkten auf einer 0-10 Punkte Skala Studiendauer: Studie mit 3 Cross-Over nach jeweils 4 Wochen (insgesamt 3 Studienphasen)	Venlafaxin 225 mg Imipramin 150 mg Placebo	Wirksamkeit: Primäres Outcomes: Summierter Pain Score (brennender Schmerz, Druckschmerz, Tiefenschmerz): Venlafaxin < Placebo (P = 0,004); Imipramin < Placebo (P = 0,0005); Venlafaxin vs Imipramin (P = n.s.). Sekundäre Outcomes: Globale Einschätzung der Schmerzlinderung durch den Patienten (vollständig, gut, moderat, leicht, gar nicht, schlimmer): Venlafaxin > Placebo (P = 0,073); Venlafaxin vs Imipramin (P = n.s.); vollständige, moderate oder gute Schmerzlinderung wurde häufiger unter Imipramin erreicht im Vergleich zu Placebo (P = 0.001), aber nicht unter Venlafaxin. Imipramin war Venlafaxin überlegen (P = 0,07). NNT (Venlafaxin) = 5,2 (95 % KI: 2,7-5,9) und NNT (Imipramin) = 2,7 (95 % KI: 1,8-5,5). Patienten mit diabetischer PNP erreichten unter Imipramin (OR 2,7; 95 % KI: 0,6-11,3) und Venlafaxin (OR 5,6; 95 % KI: 0,9-34,6) häufiger eine klinisch relevante Schmerzlinderung (moderat, gut oder vollständig) als nichtdiabetische Patienten. Nebenwirkungen: keine stat. signifikanten Gruppenunterschiede, jedoch zeigten die Interventionsgruppen numerisch häufiger Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Häufige Nebenwirkungen: Imipramin: Mundtrockenheit und Schwitzen; Venlafaxin: Müdigkeit	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - computergenerierte Randomisierung - Allocation Concealment - adäquate Verblindung - Fallzahlberechnung - LOCF Methode	- keine Wash-out Phase	1-

1.2 Neuere Antidepressiva

SSRI

Studien- typ	Autoren, Jahr	Studiencharakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	<p>Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneuralgie, HIV-Neuropathie, gemischter neuropathischer Schmerz)</p> <p>Studienlage gesamt: 4 RCTs und 16 Cross-Over-Studien hoher methodischer Qualität (randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit mind. >10 Patienten)</p> <p>→ uneinheitliche Daten zwischen Text und Tabellen</p>	SNRI oder SSRI vs Placebo	<p>Subgruppenanalyse für schmerzhafte Polyneuropathie:</p> <p>Primäres Outcome: 50%ige Schmerzreduktion (Berechnung der NNT als Reziprok der absoluten Risikodifferenz)</p> <p>Sekundäres Outcome: Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Berechnung der NNH)</p> <p>Wirksamkeit: SNRI: NNT (50%ige Schmerzreduktion)=5,1 (95% CI: 3,9-7,4) SSRI: NNT (50%ige Schmerzreduktion)=ca. 7.</p> <p>Verträglichkeit: SNRI: NNH (Studienabbruchrate aufgrund UE)=16,0 (95% CI: 10,9-29,5) SSRI: nicht angegeben.</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse:</p> 	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuelleren Studien</p> <p>Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.</p>	<p>- keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien</p> <p>- keine Angabe der eingegangenen Studienanzahl pro Neuropathieform</p> <p>- Angaben zur Heterogenität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material)</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Studiencharakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
RCT mit Cross- Over	Otto et al. 2008 [7]	<p>Patienten mit schmerzhafter PNP verschiedener Ätiologie (alkoholassoziiert, diabetisch, idiopathisch, unspezifische Monoklonale Gammopathie)</p> <p>Sample: N=41 (for data analysis)</p> <p>Patientencharakteristika: PNP-kompatible Symptome >6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosesicherung der PNP durch elektrophysiologische Tests oder QST - Alter zwischen 20 und 80 Jahren - mittleres Schmerz-Rating von 4 Punkten auf einer 0-10 Punkte Skala <p>Studiendauer: Studie mit 3 Cross-Over nach 6 Wochen</p>	Escitalopram vs Placebo	<p>Primäres Outcome: - pain relief after a 5 week treatment with Escitalopram higher than during Placebo, with a mean difference of 0,8 (p=0,001)</p> <p>Sekundäre Ourcomes: - total pain as well as subtypes of pain was lower during the treatment with escitalopram (Bonferroni-corrected significance level of 0,0036: total pain: p=0,002, deep aching pain: p=0,001, pressure-evoked pain: p=0,001) - trend of less pain-related sleep disturbances (p=0,02) and less paracetamol consumption during escitalopram (p=0,05)</p> <p>Adverse events: - 5 Patienten in der Escitalopram-Gruppe im Vergleich zu 1 Patient in der Placebogruppe brachen die Behandlung vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Das Rating der unerwünschten zeigte aber keinen signifikanten Gruppenunterschied. - häufigste unerwünschte Ereignisse waren z.B. Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall und Bauchbeschwerden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie mit 2-wöchiger Wash-Out-Phase - computergenerierte Randomisierung mit Allocation Concealment - adäquate Verblindung - Fallzahlberechnung 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine ITT Analyse? - Keine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline aufgrund fehlender detaillierter Angaben - Studie unterpower 	1-

Duloxetin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Lunn et al. 2009 [8]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP oder Fibromyalgie oder chronischen Schmerzen</p> <p>- Placebo-kontrollierte randomisierte und quasi-randomisierte Studien</p>	<p>Duloxetin 20 mg/Tag</p> <p>Duloxetin 60 mg/Tag</p> <p>Duloxetin 120 mg/Tag</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Subanalyse zur schmerzhaften diabetischen PNP</p> <p>Primäres Outcome: 50%ige Schmerzverbesserung Sekundäre Outcomes: SF-36 Lebensqualität (physisch, mental, körperlicher Schmerz)</p> <p>Duloxetin in allen Dosierungen (20, 60 und 120 mg/Tag) vs Placebo (Ngesamt=1102): Primäres Outcome (über 3 Studien N(Treat) vs N(Pla)=782 vs 320): RR=1,63 (95%CI 1,35-1,97), P<0,00001, I²=18%</p> <p>Das RR für die 50%ige Schmerzverbesserung war unter Duloxetin 120 mg/Tag (RR=1,66, 95% CI 1,35-2,04) nicht signifikant größer als unter Duloxetin 60 mg/Tag (RR=1,65, 95% CI 1,34-2,03).</p> <p>Die durchschnittliche Schmerzbesserung, gemessen auf einer Likert Skale, war nach 12 Wochen unter Duloxetin 60 und 120 mg/Tag signifikant größer als unter Placebo. Für Duloxetin 20 mg/Tag konnte dieser signifikante Effekt im Vergleich zu Placebo nicht gezeigt werden.</p> <p>Sekundäre Outcomes (SF-36): Signifikant größere gewichtete Mittelwertsunterschiede in den sekundären Outcomes für Duloxetin 60 und 120 mg/Tag im Vgl. zu Placebo.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (über alle in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien): Unerwünschte Ereignisse waren signifikant häufiger in den</p>	<p>- systematische Recherche in PAPAS, CENTRAL, MEDLINE, Embase</p> <p>Studienqualität: Raskin et al. 2005 Goldstein et al. 2005 Wernicke et al. 2006</p> <p>(methodisch hochwertige Studien, allein die Parameter „incomplete outcome data adressed“ und „free of selective reporting“ waren nicht gegeben bzw. nicht beurteilbar.)</p>		1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>Duloxetin Gruppen 60 und 120 mg/Tag im Vgl. zu Placebo. Unter einer Dosierung von 60 mg/tag an Duloxetin war das RR für jedes behandlungsbedürftige Ereignis 1,21 (95% CI 1,12-1,30) und für 120 mg/tag RR=1,19 (95% CI 1,09-1,30).</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit, trockener Mund, Schwindel, Somnolenz, Fatigue, Schlaflosigkeit, Obstipation, Appetitverlust, Schwitzen und Rhinitis. Alle unerwünschten Ereignisse waren dosisabhängig mit einer größeren Häufigkeit unter 120 mg/Tag im Vergleich zu 60 mg/Tag.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse aufgrund des Absetzens der Medikation waren unter Duloxetin 60 und 120 mg/Tag signifikant häufiger als unter Placebo.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten mit 19 schweren UE unter 1250 Patienten unter Duloxetin und 14 von 606 Patienten unter Placebo. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich schwerer UE zwischen den Duloxetin- und Placebogruppen..</p>			
Meta- Analyse	Wong et al. 2007 [1]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>- Placebo-kontrollierte klinische Studien (Einschlusskriterien : randomisierte Studien mit einem Placebo-Vergleichs-arm, Fallzahl N>10 und ein Jadad-Score >2)</p>	<p>Duloxetin 60 mg oder</p> <p>Duloxetin 120 mg vs Placebo</p>	<p>Primäres Outcome: 50% Schmerzreduktion</p> <p>Sekundäre Outcomes: 30% Schmerzreduktion und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</p> <p>Duloxetin 60 mg versus Placebo: Wirksamkeit (über 2 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=227 vs 228): OR=2,55 (95% CI: 1,73-3,77), P<0,0001, Random-Effects-Model bei I²=0%.</p> <p>Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 2 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=230 vs 231): OR=2,36 (95% CI: 1,05-5,35), P=0,04, Random-Effects-Model bei I²=0%.</p> <p>Duloxetin 120 mg versus Placebo:</p>	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006</p> <p>Studienqualität: Raskin et al. 2005 (JadadSc=5) Goldstein et al. 2005 (JadadSc=4)</p>	- kleine Fallzahlen	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>Wirksamkeit (über 2 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=227 vs 228): OR=2,10 (95% CI: 1,03-4,27), P=0,04, Random-Effects-Model bei I²=69,5%.</p> <p>Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 2 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=229 vs 231): OR=4,64 (95% CI: 2,18-9,94), P<0,0001, Random-Effects-Model bei I²=0%.</p>			
Syst. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	<p>Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneuralgie, HIV-Neuropathie, gemischter neuropathischer Schmerz)</p> <p>Studienlage gesamt: 4 RCTs und 16 Cross-Over-Studien hoher methodischer Qualität (randomisierte,</p>	SNRI oder SSRI vs Placebo	<p>Subgruppenanalyse für schmerzhafte Polyneuropathie:</p> <p>Primäres Outcome: 50%ige Schmerzreduktion (Berechnung der NNT als Reziprok der absoluten Risikodifferenz)</p> <p>Sekundäres Outcome: Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Berechnung der NNH)</p> <p>Wirksamkeit: SNRI: NNT (50%ige Schmerzreduktion)=5,1 (95% CI: 3,9-7,4) SSRI: NNT (50%ige Schmerzreduktion)=ca. 7.</p> <p>Verträglichkeit: SNRI: NNH (Studienabbruchrate aufgrund UE)=16,0 (95% CI: 10,9-29,5) SSRI: nicht berechnet.</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse:</p>	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuelleren Studien</p> <p>Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.</p>	<p>- keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien</p> <p>- keine Angabe der eingegangenen Studienanzahl pro Neuropathieform</p> <p>- Angaben zur Heterogenität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material)</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Placebo- kontrollierte Studien mit mind. >10 Patienten) → uneinheitliche Daten zwischen Text und Tabellen		<p>(a)</p>			
RCT	Goldstein et al. 2005 [9]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=457</p> <p>Patienten- charakteristika: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit täglich auftretenden Schmerzsymptomen seit mind. 6 Monaten aufgrund einer diabetischen PNP bei Typ-1 oder Typ-2-Diabetes</p> <p>- Diagnosesicherung durch MNSI- Score>3.</p>	<p>Duloxetine 20 mg/d</p> <p>Duloxetine 60 mg/d</p> <p>Duloxetine 120 mg/d vs Placebo</p>	<p>Wirksamkeit: Primäre Outcomes: weekly mean change from baseline to endpoint on the 24-hour Average Pain Score (11-point Likert scale): statistisch signifikant bessere Schmerzreduktion unter Duloxetine 60 und 120 mg/d im Vergleich zu Placebo bereits ab der 1. Woche und anhaltend über 12 Wochen. Zwischen den genannten Duloxetine-Dosierungen kein stat. signifikanter Unterschied. Duloxetine 20 mg/d erreichte ebenfalls keine stat. signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo.</p> <p>50%ige Schmerzreduktion: Stat. signifikant höhere Patientenzahl in allen 3 Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo, welche eine mind. 50%ige Schmerzreduktion des über 24h-gemittelten Schmerzscores erreichten (P<0,05).</p> <p>Sekundäre Outcomes (Average Daily Severity and Average Night Pain Severity, Worst Pain Severity, BPI-Severity, CGI-Severity, PGI-Improvement, SF-MPQ, SF 36: stat. signifikante Überlegenheit von Duloxetine 60 und 120 mg/d über Placebo in allen sekundären Outcomes, außer der Symptomschwere Allodynie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - computergenerierte Randomisierungsnummer - Allocation Concealment - Fallzahlberechnung - ITT-Analyse 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Baseline-Unterschiede zwischen den Studiengruppen: Ausnahme Verhältnis Männer/Frauen: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; in der Placebogruppe ausgeglichenes Verhältnis, in den Duloxetingruppen jeweils Männer>Frauen (p=0,033). - keine unabhängige Studie (Eli Lilly) 	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		- durchschnittlicher Schmerzscore gemessen über 24 Stunden von > 4 (11-Punkte Likert-Skala) Studiendauer: 12 Wochen		Verträglichkeit: Studienabbruchrate aufgrund UE: 13,2 % unter Duloxetin 60 mg/d, 19,5% unter Duloxetin 120 mg/d vs 5,2% unter Placebo: statistisch signifikant höher in den Duloxetingruppen im Vergleich zu Placebo (P<0,001). UE: Die UEs Somnolenz und Constipation traten stat. signifikant häufiger in der Duloxetin 60 mg/d-Gruppe auf im Vergleich zu Placebo. Die meisten auftretenden UEs waren jedoch von milder bis moderater Schwere, mit der Ausnahme einer schweren Somnolenz, welche stat. signifikant häufiger in der Duloxetin 120 mg/d Gruppe berichtet wurde als in den anderen Studiengruppen. SUE: kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt hatten 19 Patienten ein schweres UE (u.a. 1 Tod, 2 Thoraxschmerzen, 2 Hypoglykämie NOS, 2 Myokardinfarkt) Laborparameter: kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studiengruppen			
RCT	Raskin et al. 2005 [10]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample N=348 (ITT) Patientenmerkmale: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit bilateraler peripherer Neuropathie aufgrund eines Typ-1 oder Typ-2-Diabetes	Duloxetin 60 mg 1x/d oder Duloxetin 60 mg 2x/d vs Placebo	Wirksamkeit/Verträglichkeit: Primäre Outcomes: Change in weekly mean on the 24-hour average pain scores, worst pain, night pain (11-point Likert scale): signifikant bessere mittlere Schmerzzunahme unter Duloxetin 60 mg 1x/d oder Duloxetin 60 mg 2x/d im Vgl. zu Placebo auf allen drei beschriebenen Scores Protocol-specified response (≥ 30% reduction from baseline to endpoint in the 24-hour average pain score): signifikant bessere Response unter Duloxetin 60 mg 1x/d (68,14%, p<0,001) oder Duloxetin 60 mg 2x/d (64,04%, p=0,002) im Vgl. zu Placebo (43,36%). Sustained response at endpoint: signifikant bessere anhaltende Response unter Duloxetin 60 mg 1x/d (60,18%, p=0,002) oder Duloxetin 60 mg 2x/d (57,02%, p=0,008) im	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte-Phase-III-Studie - computer-generierte Randomisierungsnummern - Allocation Concealment - Gruppen zu Baseline vergleichbar - Fallzahlberechnung - ITT-Analyse	- keine unabhängige Studie (Lilly)	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<ul style="list-style-type: none"> - täglich auftretender Schmerz für mind. 6 Monate, - MNSI ≥ 3, - weekly mean of the 24-hour average pain severity ≥ 4 (11-point-Likert Scale) - stabile Blutzuckereinstellung - keine nach DSM-IV-Kriterien bestehende Axis-1-Störung - keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen Studiendauer: 12 Wochen		<p>Vgl. zu Placebo (38,94%)</p> <p>Sekundäre Outcomes: Discontinuation-rate due to AE: 4,3%, 12,1% vs 2,6%</p> <p>At least one Treatment emergent adverse events: Duloxetine 60 mg 1x/d (61,2%), Duloxetine 60 mg 2x/d (62,9%), Placebo 49,1%) (p=0,086 vs Placebo)</p> <p>SAE: insgesamt 10 Patienten (2,9%), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>Zusammenfassend: Im Vergleich zu Placebo reduzierte Duloxetin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo signifikant besser den Schmerz bereits ab der 2. Behandlungswoche und über die 12 weiteren Wochen hinweg. Die Response-Raten (Schmerzreduktion) lagen in beiden Duloxetin-Gruppen höher im Vergleich zu Placebo und die Patienten in den Duloxetin-Gruppen erreichten häufiger eine anhaltende Response über die Zeit. Duloxetin in beiden Dosierungen wurde von den meisten Patienten gut vertragen.</p>			
RCT	Wernicke et al. 2005 [11]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=334 Patientenmerkmale <ul style="list-style-type: none"> - Männer/Frauen ≥ 18 Jahre mit täglich 	Duloxetin 60 mg QD Oder Duloxetin 60 mg BID vs Placebo	<p>Wirksamkeit: Primäre Outcomes: weekly mean change from baseline to week 12 on the 24-hour average pain scores (11-point Likert scale): statistisch signifikant stärkere Schmerzabnahme unter Duloxetin 60 und 120 mg/d im Vergleich zu Placebo (p<0,001) bereits ab der 1. Woche und anhaltend über 12 Wochen. Zwischen den genannten Duloxetin-Dosierungen kein stat. signifikanter Unterschied. Response (30%ige Schmerzreduktion): Stat. signifikant höhere Patientenzahl in beiden Duloxetingruppen im</p>	-doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - adäquate computergenerierte 1:1:1 Randomisierung (- adäquates Allocation Concealment - Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline	- keine unabhängige Studie (Lilly)	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>auf tretenden Schmerzsymptomen seit mind. 6 Monaten aufgrund einer diabetischen PNP bei Typ-1 oder Typ-2-Diabetes</p> <p>- Diagnosesicherung durch MNSI-Score ≥ 3.</p> <p>- durchschnittlicher Schmerzscore gemessen über 24 Stunden von ≥ 4 (11-Punkte Likert-Skala)</p> <p>Studiendauer: 13 Wochen</p>		<p>Vergleich zu Placebo (Duloxetin 60 mg QD $p=0,003$; Duloxetin 60 mg BID $p<0,001$).</p> <p>Sekundäre Outcomes (Average Pain Score, Night Pain Score, BPI-Pain-Severity, CGI-Severity, PGI-Improvement, SF-MPQ und HAMD-17, Dynamic Allodynia): stat. signifikante Überlegenheit von Duloxetin 60 und 120 mg/d über Placebo in allen sekundären Outcomes, außer der im HAMD-17 Score und im Score der Dynamic Allodynia.</p> <p>Verträglichkeit: Studienabbruchrate aufgrund UE: 14,92 % unter Duloxetin 60 mg/d, 17,9% unter Duloxetin 120 mg/d vs 7,4% unter Placebo; signifikanter Unterschied nur zwischen Duloxetin 60 mg BID vs. Placebo ($p=0,025$).</p> <p>UE: Die UE Schwindel und Obstipation traten stat. signifikant häufiger in der Duloxetin 60 mg/d-Gruppe auf im Vergleich zu Placebo. Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Asthenie, erektile Dysfunktion und Tremor wurden signifikant häufiger in der Duloxetin 120 mg/d Gruppe berichtet im Vgl. zu Placebo.</p> <p>SUE: insgesamt wurden bei 12 Patienten, d.h. 3,6%, schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden</p> <p>Laborparameter: die mit Duloxetin behandelten Patienten zeigten Laborparameterveränderungen. Diese waren jedoch nicht klinisch relevant.</p>			
RCT Open- Label	Wernicke et al. 2007 [11] (Erhal- tungsphase zu Akut-	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=293 (Completer</p>	<p>Duloxetin 60 mg BID N=197 vs Standard-therapie (definiert als Therapie,</p>	<p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <p>Keine Angabe primärer Outcomes: Completer-rate: 88,8% in der Duloxetin- vs. 87,5% in der Kontrollgruppe Tod als UE: 4/197 (0,05%) in der Duloxetin-Gruppe vs. 3/96</p>	<p>- Rerandomisierung der Completer nach Akutphase mit 1-wöchiger Washout-Phase - Safety-Studie</p>	<p>- Open-label-Studie (keine Verblindung) - keine Definition primärer Outcomes - keine Baseline-Unterschiede zwischen den</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
	studie von Raskin et al. 2005)	aus Studie Raskin et al. 2005) Patienten- merkmale: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit bilateraler peripherer Neuropathie aufgrund eines Typ-I oder Typ-II- Diabetes - täglich auftretender Schmerz für mind. 6 Monate, - MNSI ≥ 3 , - weekly mean of the 24-hour average pain severity ≥ 4 (11- point-Likert Scale) - stabile Blutzuckerein- stellung - keine nach DSM- IV-Kriterien bestehende Axis-I- Störung Studiendauer: 52 Wochen	welche im Auge des Patienten und des Investigators den höchsten Benefit hat) N=96	(3,1%) in der Kontrollgruppe; wurden vom Investigator als nicht medikamentenassoziiert definiert (Studienmedikation oder Studienbedingungen) Studienabbruch aufgrund UE (inklusive Tod): 5,6% in der Duloxetin-Gruppe vs. 3,1% in der Kontrollgruppe (n.s.) SUE: 11,2% in der Duloxetin-Gruppe vs. 16,7% in der Kontrollgruppe hatten ≥ 1 SUE (n.s.), alle SUE wurden als nicht medikamentenassoziiert interpretiert. Allein ein SUE von Angst und Depression in der Duloxetin-Gruppe wurde als medikamentenassoziiert vermutet. Behandlungsbedürftige UE: keine stat. signifikanten Unterschiede der Gesamtinzidenz zwischen den Studiengruppen, allein das TEAE Asthenia zeigte signifikant höhere Inzidenz in der Duloxetin-Gruppe im Vgl. zur Kontrollgruppe SF-36: stat. signifikante Unterschiede zugunsten der Duloxetin-Gruppe in der SF-36 Subscale: physical functioning, bodily pain, mental health, vitality EQ-5D: keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Zusammenfassend: In dieser Erhaltungstherapiestudie lagen die Studienabbruchraten auf niedrigem Niveau, was für eine gute Verträglichkeit des Duloxetin spricht. Die klinisch empfohlene Dosis an Duloxetin sind 60 mg QD zur Behandlung der DPNP, manche Patienten könnten von einer Aufdosierung von bis zu 60 mg BID profitieren, auch wenn diese Dosis schlechter vertragen werden könnte. Das Wohlbefinden und die Vitalität bei mit Duloxetin-behandelten Patienten ist höher als bei den Patienten mit einer Standardtherapie. Weiterhin erleben sie weniger Einschränkungen ihrer physischen Aktivität aufgrund von Gesundheitsproblemen oder Schmerzerleben.		Gruppen, Ausnahme: Baseline- Unterschied zwischen Verhältnis Männer/Frauen pro Gruppe (Signifikanzen nicht angegeben)	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
RCT Open- Label	Raskin et al. 2006 [12]	ambulante Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=449 (ITT, LOCF) Patienten- merkmale: - Ambulante Patienten mit DPNP (Diagnose anhand MNSI), - Männer/Frauen > 18 Jahre, - MNSI score ≥ 3 , DM-TI und TII, - mit täglichem Aufreten von Schmerz seit mind. 6 Monate, - stabile Blutzuckerein- stellung (HbA1C $\leq 12\%$ zum Screening) - keine aktuelle Diagnose einer Manie, Bipolaren Störung, Psychose oder Substanz-	Duloxetin 60 mg QD vs Duloxetin 60 mg BID	Verträglichkeit: Primäre Outcomes (Safety): Completion-Rates: 63,8% vs 62,6% (n.s. p=0,823) Häufigste unerwünschten Ereignisse: Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Müdigkeit oder Benommenheit Es ereigneten sich mehr Studienabbrüche aufgrund UE in den ersten 7 Studienwochen als in den folgenden 20. Mortalität: 3 Menschen, alle aus der Duloxetin 60 mg BID Gruppe, starben im Studienverlauf. Keiner der Ereignisse wurde als Duloxetin-assoziiert eingestuft. TEAEs: Die Inzidenz der behandlungsbedürftigen unerwünschten Ereignisse war ähnlich zwischen den Gruppen: 96,1% vs 92,2% (n.s. p=0,129). Die meisten TEAEs waren von milder bis moderater Schwere. SAEs: 7,5% vs 8,7%. Diese schweren unerwünschten Ereignisse wurden als nicht Duloxetin-assoziiert eingestuft. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten brach die Studie daraufhin ab. Cardiovasculäres Risikoprofil: Es zeigte sich ein kleiner, aber statistisch signifikanter, diastolischer Blutdruckabfall im Vgl. zu Baseline in der Duloxetin 120 mg QD Gruppe (p=0,04) sowie ein kleiner, aber statistisch signifikanter, Anstieg der Herzfrequenz in der Duloxetin 60 mg BID Gruppe (p<0,001) und in der Duloxetin 120 mg QD (p=0,020). Eine Gesamtzahl von 18 Patienten (5,5%) in der Duloxetin 60 mg BID Gruppe und 6 Patienten (5,4%) in der Duloxetin 120 mg QD Gruppe erfüllten die Kriterien einer anhaltenden Blutdruckerhöhung. EKG: statistisch signifikante Verkürzung des mittleren PR Intervalls im Vgl. zu Baseline in der Duloxetin 60 mg BID (p<0,001) und 120 QD Gruppe (p=0,003) sowie statistisch signifikante Verkürzung des mittleren QT Intervalls in Duloxetin 60 mg BID (p<0,001) und 120 mg QD (p<0,001). Weiterhin ein signifikanter Abfall im Vgl. zu Baseline im	- 3:1 Randomisierung - keine Baseline- Unterschiede der Studiengruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Dauer des Diabetes, Dauer der DPNP, BPI- Severity: average pain, BPI-Interference: average pain, CGI-S)	- keine Angabe zu Allocation Concealment - Open-label Studie (keine Verblindung) - kein Placebo- Vergleich oder Vergleich mit Standardtherapie - Ergebnisse als Completer-Analyse	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Missbrauch oder Abhängigkeit zu irgendeinem Zeitpunkt - multizentrisch in Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile Taiwan Studiendauer: 6 Monate		mittleren Wert für QT Intervall korrigiert für Herzfrequenz (QTcF) in der Duloxetin 60 mg BID Gruppe (p=0,0023). Labor-Werte: Die Inzidenz behandlungsbedürftiger Blutbildveränderungen war niedrig, abgesehen von Nüchtern-Glukose-Spiegel. Erhöhte Glukose-Werte wurden in 16,5% der Patienten in der Duloxetin 60 mg BID Gruppe und in 24,7% in der 120 mg QD Gruppe zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie beobachtet. Signifikante Hypoglykämische Episoden: wurden vor Beginn der Behandlung in 0,6% der Patienten der Duloxetin 60 mg BID und gar nicht in der 120 mg QD Gruppe beobachtet.			
Post Hoc Analyse	Kajdasz et al. 2007 [13]	Patienten mit moderater bis schwerer schmerzhafter peripherer diabetischer PNP Sample: N=1024 (aus 3 RCTs) Studiendauer: Drei 12wöchige, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien	Duloxetin 60 mg/d QD N=344 Duloxetin 60 mg/d BID N=341 vs Placebo N=339	Primäre Outcomes: Berechnung der NNT (ITT als LOCF Methode und zusätzlich BOCF Methode) und NNH (NNT Response defined as $\geq 30\%$ and 50% reductions from baseline in the weekly mean of 24-hour average pain severity scores) (NNH was calculated based on rates of discontinuation due to adverse events (UEs)) NNT ($\geq 50\%$ reduction; LOCF): 5,2 (3,8-8,3) Duloxetin 60 mg/d QD; 4,9 (3,6-7,6) Duloxetin 60 mg/d BID NNT ($\geq 50\%$ reduction; BOCF): 5,3 (3,8-8,3) Duloxetin 60 mg/d QD; 5,7 (4,1-9,7) Duloxetin 60 mg/d BID Die NNTs in beiden Behandlungsgruppen (Duloxetin 60 mg/d QD und BID) ergaben ab der 2. Behandlungswoche schnell und stetig bessere Werte und erreichten in der 12. Behandlungswoche ein relativ stabiles Niveau. NNH: 17,5 (10,2-58,8) Duloxetin 60 mg/d QD; 8,8 (6,3-14,7) Duloxetin 60 mg/d BID	Keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. Alter, Verhältnis Mann/Frau, Diabetesdauer und Dauer der diabetischen PNP Eingeschlossene Studien: Goldstein et al. 2005 Raskin et al. 2005 Wernicke et al. 2006 (Open-Label-Studie)	- keine systematische Recherche - keine Qualitätsbewertung der Studien (Studie von Wernicke et al. 2006 ist z.B. eine Open-Label-Studie)	1-

Venlafaxin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	Patienten mit schmerzhafter PNP verschiedener Ätiologie		Identifizierte 2 Cross-Over-Studien → Rowbotham et al. 2004 und Sindrup et al. 2003	Siehe oben Seite 4		1-
RCT	Rowbotham et al. 2004 [14]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=244 Patienten- merkmale: - ambulante Männer/Frauen > 18 Jahren mit einer schmerzhaften diabetischen PNP moderater Schwere für seit mind. 3 Monaten aufgrund eines Typ-1 oder Typ-2-Diabetes - VAS-PI-Score >40 mm. Studiendauer: 6 Wochen	Venlafaxin (ER) (75 mg und 150-225 mg) vs Placebo	Wirksamkeit: Primäre Outcomes: Reduction in weekly mean VAS-PI: Venlafaxin ER 150- 225 mg/d war stat. significant effektiver als Placebo ($P < 0,001$) sowie als Venlafaxin ER 75 mg/d ($P = 0,006$). Venlafaxin 75 mg/d war nicht stat. sign. besser als Placebo. Reduction in mean adjusted pain intensity score: 32% für Venlafaxin ER 75, 50% für Venlafaxin 150-225 im Vergleich zu 27% für Placebo. Sekundäre Outcomes: CGI-I und CGI-S: Venlafaxin 150-225 mg/d war stat. signifikant Placebo und venlafaxin 75 mg/d überlegen. Responder (>50%ige Reduktion im Vergleich zu Baseline bezgl. VAS-PI: stat. signifikant höhere Responderraten in der Venlafaxin 150-225 mg/d Dosierung im Vergleich zu Placebo ($P < 0,01$). $NNT = 4,5$. Verträglichkeit: Behandlungsbedürftige UE: keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, häufige UEs waren Übelkeit, Dyspepsie, Schwitzen, Somnolenz, Schlaflosigkeit. Schwere Ues: keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Studienabbruchrate aufgrund UE: keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Laborparameter/Gewichtskontrollen: keine stat. signifikanten Gruppenunterschiede, jedoch zeigte sich ein	- doppelblinde, Block- randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie - Fallzahlberechnung - adäquate Verblindung - ITT-Analyse - Baseline-Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezgl. des Alters (n.s.) → post- hoc-Analyse zeigte keinen Einfluss des Geschlechts auf das Outcome	- keine genaue Beschreibung von Art der Randomisierung und Allocation Concealment	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				prozentual höherer Patientenanteil in der Venlafaxin 75 mg Gruppe, welche einen systolischen Blutdruckabfall von 25 mmHg zeigten (20%). Die Anzahl an Patienten, welche Veränderungen im EKG zeigten, war in beiden Venlafaxingruppen höher im Vergleich zu Placebo. Unter diesen zeigten 7 Patienten eine klinisch bedeutsame EKG-Veränderung (AV Block 1.Grades, ventrikuläre ES, Vorhofflimmern)			
Rando- misierte Cross- Over- Studie	Sindrup et al. 2003 [5]	Patienten mit schmerzhafter PNP verschiedener Ätiologie Studiensample: N=40 (randomisiert)	Venlafaxin 225 mg/d oder Imipramin 150 mg/d vs Placebo	Primäres Outcome: Change in relative measure of total pain : niedrigerer Pain-Score am Ende der Behandlung unter Venlafaxin im Vgl. zu Placebo (P=0,004) Keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Venlafaxin und Imipramin Verträglichkeit: Es gab einen Trend zu mehr unerwünschten Ereignissen in beiden aktiven Interventionsgruppen. Häufige UE unter venlafaxin: Müdigkeit Häufige UE unter Imipramin: trockener Mund, Schwitzen	- doppelblinde, randomisierte Cross- Over-Studie mit 3 Phasen - Wash-Out-Phase von einer Woche - Computergenerierte Randomisierung und Allocation Concealment - adäquate Verblindung	- Kleine Fallzahl (aber mit Fall- zahlberechnung) - nach Drop-out: N=33 - keine detaillierten Angaben zu Baselinecharakteris- tika der Gruppen	1-

ersetzt durch Leitlinie

1.3 Antikonvulsiva

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Wong et al. 2007 [1]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>- Placebo-kontrollierte klinische Studien (Einschlusskriterien: randomisierte Studien mit einem Placebo-Vergleichs-arm, Fallzahl N>10 und ein Jadad-Score >2)</p>	<p>1) tradition. Antikonvulsiva (Lamotrigin, Sodium Valproat, Carbama-zepin)</p> <p>2) Antikonvulsiva der neueren Generation (Oxcarba-zepin, Pregabalin, Gabapentin) vs Placebo</p>	<p>Primäres Outcome: 50% Schmerzreduktion</p> <p>Sekundäre Outcomes: 30% Schmerzreduktion und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</p> <p>1) traditionelle Antikonvulsiva Wirksamkeit (über 3 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=55 vs 56): OR=5,33 (95% CI: 1,77-16,02), P=0,003, Random-Effects-Model bei I²=14,7%.</p> <p>Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 4 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=92 vs 89): OR=1,51 (95% CI: 0,33-6,96), P=0,6, Random-Effects-Model bei I²=0%.</p> <p>2) Antikonvulsiva der neueren Generation Wirksamkeit (über 4 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=304 vs 319): OR=3,25 (95% CI: 2,27-4,66), P<0,0001, Random-Effects-Model bei I²=0%.</p> <p>Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 5 Studien: N(Treat) vs N(Pla)=397 vs 414): OR=2,98 (95% CI: 1,75-5,07), P<0,0001, Random-Effects-Model bei I²=0,8%.</p>	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006</p> <p>Studienqualität: 1) trad. Antikonvulsiva: Eisenberg et al. 2001 (JadadSc=3) Kochar et al. 2002 (JadadSc=3) Kochar et al. 2004 (JadadSc=5) Rull et al. 1969 (JadadSc=4): cross over, no wash out 2) Antikonvulsiva der neueren Generation: Dogra et al. 2005 (JadadSc=5) Rosenstock et al. 2004 (JadadSc=5) Lesser et al. 2004 (JadadSc=5) Backonja et al. 1998 (JadadSc=5) Beydoun et al. 2006 (JadadSc=5)</p>	- kleine Fallzahlen	1-

Carbamazepin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Reviews	Wong et al. 2007 [1] Finnerup et al. 2007 [6]			Identifizierten 2 Cross-Over-Studien → Rull et al. 1969 → Wilton et al. 1974	Siehe oben Seite 4		1-
Cross- Over Studie	Rull et al. 1969 [15]	Patienten mit einer peripheren diabetischen PNP (schmerzhaft und nicht schmerzhaft) Studiensample: N=30 Patienten- merkmale: -Patienten mit sensomotorischer (somatischer) Neuropathie gesichert durch neurologische Untersuchungsmet hoden, keine Abklärung bzgl. motorischer Störungen oder viszeraler Neuropathie -≥ 1 Monat bestehende Symptome	Carbamazepin vs Placebo	Outcomes: - keine Gewichtsveränderungen unter der Behandlung - deutlicher Rückgang der Beschwerden jeweils am Ende jeder Carbamazepin-Phase in beiden Gruppen, - deutlich geringere Verbesserung, keine Veränderung oder sogar Verschlechterung der Symptomatik nach Placebo-Phase Unerwünschte Ereignisse: - unerwünschte Ereignisse waren häufig, aber in der Regel mild und von kurzer Dauer - die häufigsten Beschwerden waren Schwindel und milde Somnolenz unter Carbamazepin, welche jedoch vor allem in der ersten Behandlungswoche bestanden - zwei Patienten zeigten Rash (Ausschlag), welcher zum Studienabbruch führte	- doppelblinde Cross- Over-Studie - Patientengruppe 1 erhielt folgende Medikamentenabfolge: Carbamazepin – Placebo – Carbamazepin Patientengruppe 2: Placebo – Carbamazepin - Placebo	- kleine Fallzahl - keine adäquate Beschreibung der Randomisierung und des Allocation Concealments - minimale Angaben zur Baseline- Vergleichbarkeit der Studiengruppen - keine valide Erhebung der neuropathischen Symptome anhand von Skalen (subjektive Befragung graduiert von 0 (keine Symptome) und 5 (maximale Zunahme der Symptome) - keine Trennung zwischen primären und sekundären Outcomes - keine statistischen Berechnungen, keine p-Werte	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		(Schmerzen, Parästhesien) von moderater bis schwerer Intensität					
Cross- Over Studie	Wilton et al. 1974 [16]	Patienten mit diabetischer Neuropathie Sample: N=30 Patienten- merkmale: mittleres Alter 56,4 Jahre (28-70 Jahre) ≥3 Monate mit neuropathischen Symptomen Studiendauer: 4 Wochen	Tegretol (Carba-mazepin) 200 mg vs Placebo	Keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Outcomes: Wirksamkeit: Ab dem 10. Tag der Behandlung zeigte sich eine signifikante stärkere Schmerzabnahme unter Tegretol im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Von Tag 0 bis Tag 10 keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Tegretol und Placebo. Verträglichkeit: 25 von 40 Patienten berichteten von Nebenwirkungen unter tegretol und 2 in der Placebogruppe. Die meisten Nebenwirkungen waren mild und von kurzer Dauer. Nebenwirkungen: Schwindel, Benommenheit, Erbrechen, Durchfall	- doppelblinde Cross- Over-Studie mit 2- wöchiger Wash-out- Phase	-kleine Fallzahl, keine Fallzahlberechnung - keine Angaben zur Statistik -keine Angaben zur Baseline- Vergleichbarkeit der Gruppen	1-

Lamotrigin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	Schmerzhafte PNP verschiedener Ätiologie		Identifizierte eine Studie im Parallelgruppendesign → Eisenberg et al. 2001	Siehe oben Seite 4		1-
2 RCT (Lamo- trigin)	Vinik et al. 2007 [17]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP - doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie Sample: N=720 (ITT) Studie 1: N=360 Studie 2: N=360 Patienten- merkmale: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit symmetrischer peripherer Neuropathie aufgrund eines Typ-I oder Typ-II- Diabetes - diabt. Neuropathie assoziiertes Schmerz für mind.	Studie 1 und 2 zusammen: Lamotrigin 200 mg/d N=90 Lamotrigin 300 mg/d N=90 Lamotrigin 400 mg/d N=90 vs Placebo N=90	Ergebnisse wurden für beide Studien zusammengefasst berichtet: Nur graphische Darstellung der Ergebnisse; keine absoluten Zahlen: Wirksamkeit: Primäre Outcomes: Mean reduction in pain intensity score from baseline to week 19: Completer-Analyse: Studie 2: signifikant bessere mittlere Schmerzreduktion unter Lamotrigin 400 mg/d im Vgl. zu Placebo (-2,7 vs. -1,6; $p \leq 0,05$); Diese Ergebnisse konnten in der 1. Studie nicht repliziert werden. LOCF-Analyse: In beiden Studien konnten keine signifikanten Unterschiede im <i>mean change in pain intensity score</i> zwischen Lamotrigin und Placebo nachgewiesen werden. Post-hoc-Analyse zu gepoolten LOCF-Daten einer Subgruppe von Patienten, welche die entsprechende Zieldosis erreicht hatte: Unter Lamotrigin 400 mg/d wurde eine signifikant größere mittlere Schmerzreduktion im Vgl. zu Placebo erreicht (- 2,7 vs. -2,0; $p \leq 0,05$). Für Lamotrigin 200 mg sowie 300 mg konnten keine signifikanten Unterschiede im Vgl. zu Placebo gezeigt werden. Maintenance-Phase: Lamotrigin 300 mg und 400 mg waren bei der Schmerzreduktion effektiver als Placebo während des größten Anteils der Erhaltungsphase. Lamotrigin 200 mg	- doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie - 1:1:1:1 zentrale Randomisierung und Allocation concealment	- keine detaillierten Angaben zu absoluten Zahlen/Studienergebnisse	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>6 Monate, aber <5 Jahre</p> <p>- mean weekly pain score ≥ 4 auf einer 11 Punkte numerischen Skale,</p> <p>- Hämoglobin A1C ≤ 11, stabile Blutzuckerkontrolle</p> <p>- keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen sowie zwischen den Studien (Ausnahme: geringfügige Unterschiede in der mittleren Diabetesdauer +/- 12 Monate)</p> <p>Studiendauer: 19 Wochen</p>		<p>unterschied sich zu keinem Studienzeitpunkt in seiner Wirkung von Placebo.</p> <p>Verträglichkeit:</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, welche zum Studienabbruch führten, waren vergleichbar zwischen Lamotrigin 200 mg oder Lamotrigin 300 mg im Vergleich zu Placebo, und leicht erhöht in der Lamotrigin 400 mg Gruppe im Vgl. zu Placebo.</p> <p>Häufigste UE: Kopfschmerzen und Rash, wobei alle auftretenden Hautausschläge als „nicht schwer“ eingeschätzt wurden.</p> <p>1 SUE in der 200 mg Lamotrigin-Gruppe (serious rash)</p> <p>2 Tod (aufgrund angeborenes Herzfehlers (Placebogruppe), Komplikation einer Hypoglykämie (Lamotrigin 200 mg Gruppe))</p> <p>Hohe Dropout-Raten, im Durchschnitt 1/3 pro Arm zum primären Endpunkt (19 Woche).</p> <p>Fazit der Autoren:</p> <p>Es konnte kein konsistenter Wirksamkeitsnachweis für Lamotrigin zur Schmerzbehandlung bei diabetischer Neuropathie in zwei rand., doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien gefunden werden. Lamotrigin wurde in der Regel gut vertragen in beiden Studien.</p> <p>Es müssen die sowohl hohen Dropout-Raten als auch die hohen Response-Raten in der Placebogruppe bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p>			
RCT	Silver et al. 2007 [18]	<p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>Sample:</p>	<p>flexible Dosis an Lamotrigin mit 200g/d, 300g/d oder 400g/d (in Komb. mit anderem Schmerz-medikament)</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäre Outcomes:</p> <p>Mean change in pain intensity score from baseline to week 14: kein stat. signifikanter Unterschied in der Schmerzreduktion in der Lamotrigingruppe im Vgl. zu Placebo ($p=0,67$)</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- Fallzahlberechnung</p> <p>- ITT-Analyse</p>	<p>- Art der Randomisierung und Allocation</p> <p>Concealment nicht beschrieben</p> <p>- Patienten erhielten</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>N(Gesamt, ITT)=213</p> <p>Patientenmerkmale: - Ambulante Patienten - Männer/Frauen ≥12 Jahre mit Diagnose eines neuropathischen Schmerzsyndroms aufgrund einer diabetischen peripheren Neuropathie, Postherpetischen Neuralgie, traumatischen/chirurgischen Nervenverletzung, unvollständiger Rückenmarksschädigung, Trigeminalneuralgie, Multiple Sklerose oder HIV-assoziierte periphere Neuropathie - mittlerer wöchentlicher Schmerzintensität ≥4 (Numerische 11-Punkte Skale)</p>	<p>N=111 vs Placebo N=109</p>	<p>Sekundäre Outcomes: Responder (>30% reduction): kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Lamotrigin, 59% vs Placebo, 61%) Responder (>50% reduction): kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Lamotrigin, 41% vs Placebo, 36%) Sleep Interference Score: kein stat. sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Lamotrigin, -1,6 vs Placebo, -1,7) Neuropathy Pain Score: kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Lamotrigin, -15,1 vs Placebo, -15,5).</p> <p>Verträglichkeit: Studienabbruchrate aufgrund UE: Höhere Studienabbruchrate in der Lamotrigingruppe mit 24% im Vergleich zur Placebogruppe (11%) Unerwünschte Ereignisse, welche in >5% der Patienten auftraten, waren: Schwindel, Rash und Somnolenz</p> <p>Fazit der Autoren: Lamotrigin, welches zusätzlich zu einer bereits bestehenden Behandlung mit Gabapentin, einem trizyklischen AD oder einem Analgetikum (Nicht-Opiat) bei unzureichendem Ansprechen gegeben wurde, zeigte keine stat. signifikant bessere Wirksamkeit im Vgl. zu Placebo. Lamotrigin wurde in der Regel gut vertragen.</p>		<p>eine flexible Dosis - 200, 300 oder 400g/d Lamotrigin- neben bereits bestehender Schmerzmedikation (siehe Einschlusskriterien) - gemeinsame Auswertung aller Dosierungen - Studie untersucht verschiedene Neuropathie-Formen (siehe Einschlusskriterien), - Subgruppenanalysen werden im Text erwähnt, aber die Ergebnisse nicht präsentiert.</p>	

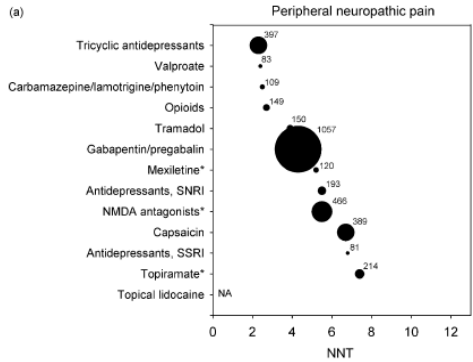
Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>- Patienten mussten bereits mit einer stabilen Dosis einer der folgenden Medikamente für ≥4 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase behandelt worden sein: Gabapentin, einem trizyklischen AD, einem Analgetikum (Nicht-Opiat)</p> <p>Studiendauer: 14 Wochen</p>					
RCT	Eisenberg et al. 2001 [19]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=53 Patienten (primäres Outcome) N=46 (sekundäre Outcomes)</p> <p>Patientenmerkmale: - Diagnose eines Diabetes mellitus</p>	Lamotrigin Vs Placebo	<p>Primäre Outcomes: Pain intensity Score: signifikant größerer mittlerer Schmerzurückgang in den Lamotrigin-Gruppen mit 200, 300 und 400 mg/d im Vergleich zu Placebo, die maximale Schmerzzreduktion von Baseline zu Endpunkt war 37% in den Lamotrigin- im Vgl. zu 20% in der Placebo-Gruppe</p> <p>Sekundäre Outcomes: MPQ (McGill Pain Questionnaire), BDI (Beck Depression Inventory) und PDI (Pain Disability Index): keine Gruppenunterschiede von Baseline zu Endpunkt</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: - 17 Patienten in den Lamotrigin-Gruppen und 21 Patienten in der Placebogruppe gaben UEs an. - insgesamt gesehen mussten 4 Patienten die Studie</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- computergenerierte Randomisierung</p> <p>- adäquate Doppelverblindung</p> <p>- Fallzahlberechnung (80% Power)</p>	<p>- kleine Fallzahl (Fallzahl wurde nur knapp erreicht, für die sekundären Outcomes wurden noch weniger Patienten untersucht)</p> <p>- keine Angaben zum Allocation Concealment</p> <p>- Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen in Diabetesdauer</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		und einer peripheren PNP - periphere PNP \geq Monaten Schmerzintensität mindestens 4 von 11 Punkten auf einer numerischen Schmerz-Skala Studiendauer: 1 Woche – Screening 8 Wochen – verblindete Studienphase und 2 Wochen Nachbehandlg.		vorzeitig abbrechen - in der Lamotrigingruppe wurde Ausschlag als UE beobachtet, in der Placebogruppe Durchfall Nachbehandlungsphase			

ersetzt durch Leitlinie

Topiramat

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
syst. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	<p>Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigemineuralgie, HIV-Neuropathie, gemischter neuropathischer Schmerz)</p> <p>Studienlage gesamt: Pregabalin (7 Studien)</p> <p>Antiepileptika (Pregabalin, Gabapentin und Topiramat) (41 Studien)</p> <p>(randomisierte, Placebo- kontrollierte Studien mit mind.</p>	<p>Gabapentin / Pregabalin / Topiramat vs Placebo</p> <p>Topiramat bis zu einer maximalen Dosis von 400 mg/d vs Placebo</p>	<p>Subgruppenanalyse für schmerzhafte Polyneuropathie:</p> <p>Primäres Outcome: 50%ige Schmerzreduktion (Berechnung der NNT als Reziprok der absoluten Risikodifferenz) Sekundäres Outcome: Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Berechnung der NNH)</p> <p>Wirksamkeit/Verträglichkeit: Gabapentin (über alle schmerzhaften Polyneuropathieformen): NNT=5,1 (96% CI: 4,1-6,8) NNH (Studienabbruch)=26,1 (95% CI: 14,1-170)</p> <p>Gabapentin/Pregabalin vs Placebo (alle schmerzhaften Polyneuropathieformen): NNT=3,9 (3,3-4,7)</p> <p>Pregabalin vs Placebo (speziell diabet. Polyneuropathie, Dosen von 300-600mg): NNT=3,7 (95% CI: 3,2-4,4) NNH=7,4 (95% CI: 6,0-9,5)</p> <p>Topiramat (über alle schmerzhaften Polyneuropathieformen, N=1259 Patienten, Dosen > 400 mg): keine stat. signifikante Schmerzlinderung, daher keine Berechnung einer NNT NNH (Studienabbruch)=6,3 (95% CI: 5,1-8,1)</p>	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuelleren Studien</p> <p>Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.</p>	<p>- keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien</p> <p>- keine Angabe der eingegangenen Studienanzahl pro Neuropathieform</p> <p>- Angaben zur Heterogenität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material)</p> <p>- teilweise weite Konfidenzintervalle</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>>10 Patienten)</p> <p>Topiramate (3 Studien mit insgesamt 1259 Patienten)</p>		<p>Zusammenfassung der Ergebnisse:</p>  <p>Über drei Studien konnte keine statistisch signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie gezeigt werden. Im Gegensatz dazu fand ein RCT von Raskin et al. mit 323 eingeschlossenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie eine statistisch signifikante Reduktion des Schmerzes, jedoch bei einer relativ kleinen Effektstärke. Die NNT lag bei 7,4 (4,3-28,5). Die NNH über alle 4 Studien lag bei 6,3 (5,1-8,1).</p>			

Valproat Natrium

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Review	Wong et al. 2007 [1]			Identifizierten eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie →Kochar et al. 2004			
RCT	Kochar et al. 2004 [20] (Indien)	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=43</p> <p>Patientenmerkmale: - Patienten mit ≥6 Monaten bestehenden Diabetes mellitus und fest eingestellten Diabetes mit Insulin oder oralen Antidiabetika - Patienten zeigen täglich auftretenden neuropathischen Schmerz von mindestens moderater Intensität und dies seit mehr als 3 Monaten</p>	Valproat Natrium vs Placebo	<p>Wirksamkeit: Outcomes: - signifikant stärkere Veränderung in den Scores (SF-MPQ, VAS, PPI) von Baseline zu Endpunkt nach 3 Monaten, keine signifikanten Veränderungen in diesen Scores während derselben Zeitspanne in der Placebogruppe - nach 3 Monaten: keine signifikante Veränderungen in der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit zwischen den Gruppen</p> <p>Verträglichkeit: - von 22 Patienten zeigte sich bei 2 Patienten Übelkeit, 1 Benommenheit - ein Patient musste aufgrund von veränderten Leberwerten die Studie vorzeitig abbrechen</p>	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie	<p>- keine Fallzahlberechnung - keine adäquate Randomisierung (konsequente Zuteilung der Patienten) und keine Angaben zum Allocation Concealment - geringe Baseline-Gruppenunterschiede</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		- gemessene Schmerzintensität von > 4 auf einer visuellen Analogskala Studiendauer: 3 Monate					

Oxcarbazepin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
RCT	Dogra et al. 2005 [21]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Sample: N=146 Patienten-merkmale: - ambulante Patienten (Männer und Frauen im Alter von mind. 18 Jahren) - mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus und Schmerz aufgrund einer diabetischen PNP für mindestens 6 Monate bis max. 5	Oxcarbazepin 1800 mg/d N=69 vs Placebo N=77	Wirksamkeit: Primäre Outcomes: Pain severity: Change in mean visual analog scale (VAS) score from baseline to endpoint (last week of the double-blind treatment): stat. significant stärkerer Rückgang im Vergleich zu Baseline im durchschnittlichen VAS Score im Vergleich zu Placebo (ITT: -24,3 vs. -14,7 Einheiten; P=0,0108). Response (≥50%ige Schmerzreduktion (average VAS Score)): stat. significant höhere Responder-Rate in der Oxcarbazepin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (35,2% vs. 18,4%; P=0,0156). Response (≥30%ige Schmerzreduktion): stat. signifikant höhere Responder-Rate in der Oxcarbazepin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (45,6% vs. 28,9%, P=0,0288). NNT (50%ige Schmerzreduktion): Oxcarbazepin NNT=6,0. Sekundäre Outcomes: Patients GATE (global assessment of therapeutic	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - 1:1 zentrale Randomisierung (Novartis) mit Allocation Concealment - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung	- keine unabhängige Studie (gesponsort von Novartis) - keine weitere analgetische Therapie war erlaubt (außer Acetaminophen, SSRI, Benzodiazepine (außer Clonazepam))	1++ (Studien sind von gleichen Studien-gruppen durchgeführt, haben ähnliches Studien-design und denselben Sponsor)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>Jahren andauernd</p> <p>- VAS score bei mind. 50/100 Einheiten zum Screening und durchschnittlicher Schmerzscore von 50 Einheiten über 4 von 7 Tagen vor Randomisierung (2 Wochen)</p> <p>- stabile Blutzuckereinstellung</p> <p>Studiendauer: 16 Wochen</p> <p>Phase vor Randomisierung: 2 Wochen</p> <p>Doppelblinde Behandlungsphase: 16 Wochen (Titrationsphase 2 Wochen; Erhaltungsphase 14 Wochen, 2 Wochen Follow-up) und Open-label-Phase: 52 Wochen</p>		<p>effect): fast die Hälfte der Patienten in der Olanzapin-Gruppe (48%) hatten eine viel bessere oder rein sehr viel bessere Rating im Vergleich zu Placebo (22%, P=0,0025).</p> <p>SF-36 QOL:</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit:</p> <p>Studienabbruchrate aufgrund UE: 27,5% in der Oxcarbazepin-Gruppe und 7,8% in der Placebogruppe brachen die Studie vorzeitig aufgrund UE ab.</p> <p>Häufigste UE: Nervensystem (Schwindel und Somnolenz) und Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen); die meisten UE waren von milder bis moderater Schwere und ereigneten sich vor allem in der Titrationsphase.</p> <p>Anzahl SUE: 10% in der Oxcarbazepin-Gruppe und 4% in der Placebogruppe; 2 in der Oxcarbazepin-Gruppe wurden als medikamentenassoziiert angesehen (Rash und Asthenia/Schwindel/Fatigue)</p> <p>Laborveränderungen: keine klinisch-relevanten Unterschiede (Vitalparameter, EKG, neurologische Untersuchungen)</p>			
RCT	Beydoun et al. 2006 [22]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=347</p>	<p>Oxcarbazepin 600 mg/d N=83</p> <p>Oxcarba-</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäre Outcomes:</p> <p>Pain severity: Change in mean visual analog scale (VAS) score from baseline to endpoint (last week of the double-blind treatment): <u>kein</u> stat. signifikanter Unterschied</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- 1:1:1:1 zentrale Randomisierung (Novartis) mit Allocation</p>	<p>- keine unabhängige Studie (gesponsort von Novartis)</p> <p>- hohe Dropout-Raten</p> <p>- keine weitere</p>	1+ (Studien sind von gleichen Studien-Gruppen)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>Patienten- merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer und Frauen im Alter von mind. 18 Jahren - mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus und Schmerz aufgrund einer diabetischen PNP für mindestens 6 Monate bis max. 5 Jahren andauernd - VAS score bei mind. 50/100 Einheiten zum Screening und mind. 40/100 Einheiten während der Vorrandomisierung sphase (2 Wochen) - stabile Blutzuckereinstellung <p>Studiendauer: 16 Wochen (4 Wochen Titrationsphase und 12 Wochen Erhaltungstherapie)</p>	<p>zepin 1200 mg/d N=87</p> <p>Oxcarba- zepin 1800 mg/d N=88</p> <p>vs</p> <p>Placebo N=89</p>	<p>zwischen den Oxcarbazepingruppen zu Placebo; allein die Oxcarbazepin 1200 mg/d Gruppe sowie die Oxcarbazepin 1800 mg/d Gruppe zeigten einen Trend zu einem stat. signifikanten Unterschied (P=0,101 und P=0,096).</p> <p>Completer-Analyse: stat. signifikante Besserung in der Oxcarbazepin 1800 mg/d Gruppe im Vergleich zu Placebo, vergleicht man die letzte doppelblinde Behandlungswoche mit Baseline (P=0,034).</p> <p>NNT: Oxcarbazepin 1200 mg/d: NNT=7,9; Oxcarbazepin 1800 mg/d: NNT=8,3.</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Overall mean weekly VAS score for the entire double-blind treatment phase: stat. signifikante Unterschied zwischen der Oxcarbazepin 1200 mg/d Gruppe zu Placebo (P=0,038) und der Oxcarbazepin 1800 mg/d Gruppe zu Placebo (P=0,0005).</p> <p>Patients GATE (global assessment of therapeutic effect): kein stat. signifikanter Gruppenunterschied, jedoch wurde in den Oxcarbazepin-Gruppen mit 1200 mg/d oder 1800 mg/d ein höherer Patientenzahl erreicht, welche sich "viel" oder "sehr viel" besser fühlten (50,0% und 49,3%) im Vergleich zu 37,3% in der Placebogruppe.</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit:</p> <p>Studienabbruch aufgrund UE: höhere Raten an Studienabbrücker aufgrund UE in den Oxcarbazepin 1200 und 1800 mg/d Gruppen im Vergleich zu Placebo oder Oxcarbazepin 600 mg/d Gruppe (23,5%, 41,4%, 7%, 11%). Die meisten Studienabbrüche ereigneten sich während der Titrationsphase. Die meisten UE, welche zum Studienabbruch führten, waren: Schwindel, Übelkeit,</p>	<p>Concealment</p> <ul style="list-style-type: none"> - adäquate Verblindung - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung - keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen 	<p>analgetische Therapie war erlaubt (außer Acetaminophen, SSRI, Benzodiazepine (außer Clonazepam))</p>	<p>durchgeführt, haben ähnliches Studiendesign und denselben Sponsor)</p>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>Erbrechen, Constipation, Fatigue, Ataxie, Kopfschmerz, Somnolenz, Tremor, Diarrhoe, Verwirrtheit.</p> <p>NNH: Oxcarbazepin 600 mg/d: NNH=24,4; Oxcarbazepin 1200 mg/d: NNH=6,2; Oxcarbazepin 1800 mg/d: NNH=2,9.</p>			
RCT	Grosskopf et al. 2006 [23]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=141</p> <p>Patientenmerkmale: - ambulante Patienten (Männer und Frauen im Alter von mind. 18 Jahren) - mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus und Schmerz aufgrund einer diabetischen PNP für mindestens 6 Monate bis max. 5 Jahren andauernd - VAS score bei mind. 50/100 Einheiten zum Screening und durchschnittlicher Schmerzscore von</p>	<p>Oxcarbazepin 1200 mg/d N=71</p> <p>vs</p> <p>Placebo N=70</p>	<p>Wirksamkeit: Primäre Outcomes: Reduction in Pain severity: Change in mean visual analog scale (VAS) score from baseline to endpoint (last week of the double-blind treatment): keine stat. signifikanten Gruppenunterschiede (27,9% Schmerzreduktion in der Oxcarbazepin-Gruppe im Vergleich zu 31,1% in der Placebogruppe.</p> <p>Sekundäre Outcomes: GATE: keine stat. signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Therapieeffekt, Schlafqualität-Fragebogen und Lebensqualität.</p> <p>Verträglichkeit: Häufigsten UE (≥10% der Patienten): Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen. Die meisten ereigneten sich in der Titrationsphase und waren von milder bis moderater Schwere. Studienabbruchrate aufgrund UE: 25,4% in der Oxcarbazepin-Gruppe im Vergleich zu 5,9% in der Placebogruppe. Die häufigsten UE, welche zum Studienabbruch führten, waren Schwindel und Kopfschmerzen. Anzahl SUE: 5 Patienten in der Oxcarbazepin-Gruppe, keines davon wurde als medikamentenassoziiert angesehen, im Vergleich zu 2 Patienten in der Placebogruppe.</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - 1:1 Randomisierung - ITT-Analyse - keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen</p>	<p>- keine unabhängige Studie (gesponsort von Novartis) - keine genaueren Angaben zu Randomisierung und Allocation Concealment sowie Art der Verblindung - kaum Angaben zu statistischen Analysen</p>	1+ (Studien sind von gleichen Studiengruppen durchgeführt, haben ähnliches Studiendesign und denselben Sponsor)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		50 Einheiten über 4 von 7 Tagen vor Randomisierung (2 Wochen) - stabile Blutzuckerein- stellung Studiendauer: 16 Wochen					

ersetzt durch Leitlinienreport, 1.

1.4 Weitere nichtselektive Natriumkanalblocker

Lidocain

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Syst. Review	Sindrup et al. 1999 [24]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (diabetische PNP, postherpetische Neuralgie, Schmerz aufgrund von Nervenver- letzungen, Schmerzen nach Schlaganfall, Trigeminusneural- gie etc.) Studienlage gesamt: (randomisierte, Placebo- kontrollierte Studien)	Lidocain Infusions- therapie vs Placeb	Wirksamkeit: Lidocain - deskriptiv: Eine ältere Studie belegte die Wirksamkeit einer Infusionstherapie mit Lidocain bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Kastrup et al. 1987). Die NNT für das Erreichen einer 50%igen Schmerzreduktion lag bei 3 (CI 5-10). Lidocain ist für die Behandlung von chronischen Schmerzen nicht geeignet, da es oral nicht verabreicht werden kann.	- keine Angaben zur Recherchedurchführung - ausschließlich Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP Studien Lidocain (deskriptiv): Kastrup et al. 1987	- keine Angaben zur Recherche- Durchführung - keine Angaben zur Studienqualität - geringe Studienanzahl pro Wirksubstanz - breite Konfidenzintervalle	1-

Mexiletin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse (Mexi- letin)	Wong et al. 2007 [1]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Placebo- kontrollierte klinische Studien (Einschlusskrite- rien: randomisierte Studien mit einem Placebo- Vergleichs-arm, Fallzahl N>10 und ein Jadad-Score >2)	Mexiletin vs Placebo	Primäres Outcome: 50% Schmerzreduktion Sekundäre Outcomes: 30% Schmerzreduktion und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Wirksamkeit (pain intensity) (über 2 Studien: N(Treat) vs N(Pla)= 31 vs 32): WMD=-1,87 (-2,64- -1,11), P<0,0001, Random-Effects- Model bei I ² =0% Verträglichkeit (Studienabbruchrate aufgrund UE) (über 3 Studien: N(Treat) vs N(Pla)= 62 vs 63): OR=1.08 (0,13-8,80), P=0,94, Random-Effects-Model bei I ² =NA.	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006 <u>Studienqualität:</u> Dejgard et al. 1988 (JadadSc=3) Wright et al. 1997 (JadadSc=3)	- kleine Fallzahlen	1-
Syst. Review	Sindrup et al. 1999 [24]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (diabetische PNP, postherpetische Neuralgie, Schmerz aufgrund von Nervenver- letzungen, Schmerzen nach Schlaganfall, Trigeminus- neuralgie etc.) Studienlage gesamt: (randomisierte,	Mexiletin vs Placebo Deskriptiv: Lidocain vs Placebo	Wirksamkeit: NNT (über 1 Studie bei schmerzhafter diabetischer PNP)=10 (95% CI 3,0-∞) Die NNT gilt allein für die höchste untersuchte Dosis von 675 mg/Tag an Mexiletin. Mexiletin war nur in dieser Dosierung stat. signifikant besser als Placebo. Deskriptiv: 2 Studien zeigten einen besseren Wirkungseffekt von Mexiletin im Vergleich zu Placebo (Dejgard et al. 1988, Oskarsson et al. 1997). Zwei andere Studien dagegen ergaben keinen oder nur in Subanalysen erreichten Effekt für Mexiletin (Wright et al. 1997, Stracke et al. 1992) Lidocain - deskriptiv: Eine ältere Studie belegte die Wirksamkeit einer Infusionstherapie mit Lidocain bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Kastrup et al. 1987). Die NNT für das Erreichen einer 50%igen Schmerzreduktion	- keine Angaben zur Recherchedurchführung - ausschließlich Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP Studien Mexiletin (NNT- Berechnung): Oskarsson et al. 1997 Studien Lidocain	- keine Angaben zur Recherche- Durchführung - keine Angaben zur Studienqualität - geringe Studienanzahl pro Wirksubstanz - breite Konfidenzintervalle	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Placebo- kontrollierte Studien)		lag bei 3 (CI 5-10). Lidocain ist für die Behandlung von chronischen Schmerzen nicht geeignet, da es oral nicht verabreicht werden kann.	(deskriptiv): Kastrup et al. 1987		

ersetzt durch Leitlinienreport, 1. Auflage,

1.5 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Gabapentin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse (Gabapentin)	Wiffen et al. 2005 [25]	Subgruppenana- lyse zur diabetischen Neuropathie: RCTs (4 Placebo- kontrollierte Studien, 2 Vergleichsstudien mit einer aktiven Substanz) Patientenzahl: N=281 (Meta- Analyse)	Gabapentin vs Placebo (Meta-Analyse) Gabapentin vs Amitriptylin (deskriptiv)	Subgruppenanalyse zur chronischen diabetischen Neuropathie: Meta-Analyse: In 4 RCTs (Backonja 1998, Gorson 1999, Perez 2000, Simpson 2001) kleiner Fallzahl wurde Gabapentin im Vergleich zu Placebo untersucht: RR=2,2 (95% CI 1,7-3), p<0,00001, (Fixed-Effects-Model bei I ² =18,3%), NNT (effectiveness)=2,9 (95% CI 2,2-4,3). 64% der Studienteilnehmer zeigten eine Verbesserung ihrer Symptomatik im Vergleich zu 28% in der Placebogruppe. Deskriptiv: In 2 RCTs (Dallocchio 2000, Morello 1999) kleiner Fallzahl wurde die Wirksamkeit von Gabapentin im Vergleich zu Amitriptylin (trizyklisches Antidepressivum) untersucht. Morello 1999 berichteten keinen Unterschied zwischen Gabapentin (900-1800 mg/d) und Amitriptylin (25 – 75 mg/d) bei kleiner Studienteilnehmeranzahl von 25. Dallocchio 2000 zeigte eine stärkere Schmerzreduktion unter Gabapentin (1200-2400 mg/d) als Amitriptylin (30-90 mg/d). Die Studie war open-label und hatte ebenfalls nur 25 Teilnehmer. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Simpson 2001 untersuchten weiterhin die Kombination bestehend aus Gabapentin und Venlafaxin im Vgl. zu Gabapentin und Placebo in einem „enriched“	Studienqualität: Backonja 1998: QS=5 Alloc. Conc.: D - nicht angewandt Gorson 1999: QS=3, Alloc. Conc.: D – nicht angewandt, Perez 2000: QS=2, Alloc. Conc.: D – nicht angewandt, Simpson 2001: QS=4, Alloc. Conc.: D – nicht angewandt Dallocchio 2000: QS=2 Alloc. Conc.: D – nicht angewandt Morello 1999: QS=4, Alloc. Conc.: D – nicht angewandt	Verwendung des Fixed-Effects-Model bei geringer Heterogenität der Einzelstudien Kleine Gesamtfallzahl (N=281) für Meta- Analyse	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				Studiendesign. Es wurden nur jene Patienten untersucht, welche bereits in einer ersten Studie auf Gabapentin angesprochen hatten. Aufgrund der sehr kleinen Completerzahl (N=7) konnten keine ausreichenden Ergebnisse präsentiert werden.			
RCT (Abstract)	Sandcock et al. 2009 [26]	<p>Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie</p> <p>Sample: N=147</p> <p>Patientenmerkmale :</p> <p>Patienten mit einer diagnostizierten diabetischen PNP und schmerzhaften Symptomen in den distalen Extremitäten (seit mindestens 1-5 Jahren)</p> <p>Und einem durchschnittlichen Schmerz-Score von ≥ 4 am Tag (ADP), ermittelt anhand von Fragebögen</p> <p>Studiendauer: 4 Wochen</p>	<p>Gabapentin extended Release (g-ER) 3000 mg als Einmaldosis /Tag</p> <p>Vs</p> <p>g-ER 3000 mg verteilt auf 2 Dosen/Tag</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Outcomes:</p> <p>Outcomes: Signifikante stärkere Abnahme im ADP-Score in der g-ER Einmaldosis-Gruppe (-2,76, p=0,001) im Vergleich zu Placebo (-1,38)</p> <p>Signifikant mehr Responder in der g-ER Einmaldosis-Gruppe (41,3%, p<0,001) als in der Placebo-Gruppe (11,8%)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: - die Inzidenz von unerwünschten ereignissen in der Gruppe mit g-ER als Einmaldosis /Tag war niedrig: Schwindel bei 17,0%, 12,2% und 0% bzw. Schläfrigkeit bei 12,8 %, 4,1% und 0% der Patienten in der g-ER Gruppe als Einmaldosis/Tag, in der g-ER Gruppe mit geteilter Dosis /Tag und in der Placebogruppe.</p>	doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie	- Studie nur als Abstract verfügbar, daher eine genaue Beurteilung der methodischen Durchführung nicht mgl.	Bewertung nicht mgl, da nur Abstract verfügbar

Pregabalin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Moore et al. 2009 [27]	Patienten mit Patienten mit akutem und chronischem Schmerz verschiedener Ätiologie (postoperativ, diabetische PNP, Fibromyalgie, post- herpetische Neuralgie, zentraler neuropathischer Schmerz) - doppelblinde, randomisierte klinische Studien (7 Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP mit insgesamt 2086 Studienteilnehmer)	Pregabalin 150 mg/Tag Pregabalin 300 mg/Tag Pregabalin 600 mg/Tag vs Placebo	Keine Unterscheidung in primäre und sekundäre Outcomes: 30%ige Schmerzlinderung: Pregabalin 300 mg/Tag (2 Studien) RR=1,3 (95% CI: 1,1- 1,6) NNT=6,8 (4,3-17) Pregabalin 300 mg/Tag (1 Studie, \geq 8 Wochen) RR=1,1 (0,9-1,4), NNT=nicht berechnet Pregabalin 600 mg/Tag (3 Studien) RR=1,5 (1,3-1,7), NNT=5,1 (3,8-7,8) Pregabalin 600 mg/Tag (2 Studien, \geq 8 Wochen) RR=1,3 (1,1-1,5), NNT=6,8 (4,4-15) 50%ige Schmerzreduktion: Pregabalin 300 mg/Tag (4 Studien) RR=1,5 (1,2-1,8), NNT=7,5 (5,1-14) Pregabalin 300 mg/Tag (3 Studien, \geq 8 Wochen) RR=1,3 (1,1-1,6), NNT=11 (6,1-54) Pregabalin 600 mg/Tag (6 Studien) RR=1,7 (1,5-2,0), NNT=5,0 (4,0-6,6) Pregabalin 600 mg/Tag (4 Studien, \geq 8 Wochen) RR=1,5 (1,3-1,8), NNT=6,3 (4,6-10) Es zeigte sich eine steigende Response-Rate mit steigender Dosierung, mit mehr Studienteilnehmer mit positivem Studienoutcome und einer niedrigeren (besseren) NNT in den höheren Dosierungen. Eine mindestens 30%ige Schmerzlinderung (moderater Nutzen) erreichte tendenziell höhere Responseraten und	- systematische Literaturrecherche in Medline, Embase, Cochrane CENTRAL bis Mai 2009 Studienqualität: A0081071 2007 Arezzo et al. 2008 Freynhagen et al. 2005 Lesser et al. 2004 Richter et al. 2005 Rosenstock et al. 2004 Tolle et al. 2008	Keine Unterscheidung primäre und sekundäre Outcomes Studien unterschiedlicher Studienqualität	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>niedrigere NNT-Werte als eine mindestens 50%ige Schmerzlinderung (wirklicher Nutzen).</p> <p>Die <u>NNT</u> für eine 30%ige Schmerzlinderung lag unter Pregabalin 300mg/Tag bei 7,5 (95% CI 5,1-14) und unter 600 mg/Tag bei 5,0 (4,0-6,6).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (über alle eingeschlossenen Studien des systematischen Reviews):</p> <p>Die <u>NNH</u> für das Auftreten von mindestens 1 UE lag zwischen 6,1 und 6,6.</p> <p>Eine steigende Tagesdosis an Pregabalin führte zu ansteigenden unerwünschten Ereignissen wie Somnolenz und Schwindel, ebenso wie zu steigenden Studienabbrüchen aufgrund UE.</p>			
Meta- Analyse	Wong et al. 2007 [1]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP	Pregabalin 600 mg/d und Pregabalin 300 mg/d vs Placebo	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Pregabalin 600 mg/d: OR ($\geq 50\%$ige Schmerzreduktion) = 3,96 (95% CI: 2,5-5,55)</p> <p>Pregabalin 300 mg/d: OR = 3,95 (2,34-6,66)</p> <p>Verträglichkeit:</p> <p>Pregabalin 600 mg/d: OR (Studienabbrüche aufgrund UE) = 2,81 (1,13-7,04)</p> <p>Pregabalin 300 mg/d: OR = 2,23 (0,68-7,26)</p>	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006 Studienqualität: Rosenstock et al. 2004 Jadad=5 Richter et al. 2005 Jadad=5 Lesser et al. 2004 Jadad=5		1-
RCT (Prega- balin)	Arezzo et al. 2008 [28]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie	Pregabalin 600 mg/d (als 300 mg BID) N=82 vs	<p>Wirksamkeit/Verträglichkeit:</p> <p>Primäre Outcomes zu Wirksamkeit: Mean pain score (11-point NRS): stat. signifikant niedrigerer mittlerer Schmerzscore unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo (Diff.-1,28, p=0,0003)</p> <p>Sekundäre Outcomes zu Wirksamkeit:</p>	- adäquate Methodik (doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie mit Allocation Concealment	- keine Fallzahlplanung - wenig Infos über stat. Analyseverfahren - Baseline- Unterschied bzgl. des	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>über 13 Wochen</p> <p>Sample: N=140</p> <p>Patienten- merkmale: Männer und Frauen im mittleren Alter von 58 J hauptsächlich Typ- 2-Diabetiker (89- 95%) mittlere Diabetesdauer ca. 10,3 Jahre mittlere Dauer der schmerzhaften DPN ca. 4,5 Jahre mittlerer Schmerz- Score zu Baseline ca. 6,4</p> <p>Einschlusskriterien: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit Typ-1 oder Typ-2- Diabetes - mit HbA1C ≤ 11% - Dauer der schmerzhaften DPN ≥ 3 Monate - Short-Form McGill</p>	<p>Placebo N=58</p>	<p>Response (≥50% reduction in mean pain score from baseline to endpoint): stat. signifikant bessere Response-Rate unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo (49% vs 23%, p<0,001)</p> <p>Mean sleep interference score (11-point NRS): stat. signifikante Verbesserung von Schlafstörungen unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo (Diff. -1,08, p=0,0019)</p> <p>Primäre Outcomes zu Verträglichkeit: Nerve conduction (NC): keine stat. signifikanten Veränderungen der Messungen zur Nervenleitung</p> <p>Anzahl unerwünschter Ereignisse: Es zeigten sich mehr medikamentenassoziierte UEs unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo. Die Inzidenz der am häufigsten auftretenden assoziierten UEs war höher unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo, darunter sind zu nennen: peripheres Ödem, Schwindel, Gewichtszunahme, Somnolenz. Die maximale Intensität der UEs in beiden Gruppen ist mit mild bis moderat einzuschätzen und der prozentuale Anteil schwerer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Pregabalin, 10% vs Placebo, 8%). Keiner der schweren unerwünschten Ereignisse wurde als medikamentenassoziiert angesehen.</p> <p>Studienabbruchrate aufgrund UE: Studienabbruchrate war annähernd vergleichbar zwischen den Gruppen und lag unter Pregabalin bei 17% und unter placebo bei 12%, jedoch wurden mehr Studienabbrüche aufgrund UEs in der Pregabalin-Gruppe als medikamentenassoziiert angesehen (Pregabalin, 16% vs Placebo, 2%).</p> <p>Gewichtszunahme: In der Pregabalin-Gruppe berichteten 18% von einer Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis, dagegen nur 4% der mit Placebo-Behandelten</p> <p>Neurologische oder Laborveränderungen: keine bedeutenden Laborveränderungen unter Pregabalin</p>		<p>Geschlechts zwischen beiden Gruppen (in der Pregabalin-Gruppe ca. 20% mehr Männer), ansonsten keine weiteren Baseline- Unterschiede bzgl. Alter, Verteilung des Diabetestyp, der Diabetesdauer, Dauer der schmerzhaften DPN, Schmerzscore zu Baseline</p>	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Pain Questionnäre (SF-MPQ) visual Analog Scale ≥ 40 mm. - average daily pain score ≥ 4 über die letzten 7 Tage Studiendauer: 13 Wochen		während der Studiendauer. Weiterhin schien kein Einfluss der Medikation auf die Blutzuckereinstellung zu bestehen. Zusammenfassend (Autoren): Pregabalin zeigte belastbare Daten für seine Wirksamkeit zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie und Schmerzassoziierter Schlafbeeinträchtigungen. Pregabalin wurde gut vertragen. Häufige unerwünschte Ereignisse unter Pregabalin sind Schwindel, Somnolenz, periphere Ödeme und Gewichtszunahme Pregabalin hat keinen stat. nachweisbaren Effekt auf die Nervenleitung in dieser Studie gezeigt.			
RCT (Pregabalin)	Tölle et al. 2008 [29]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Wochen Sample: N=395 Patientenmerkmale: - Männer und Frauen im mittleren Alter von 58 Jahren - hauptsächlich Typ-2-Diabetiker (85%) - mittlere Diabetesdauer ca. 12,1 – 13,1 Jahre - mittlere Dauer der	Pregabalin 150 mg/d Pregabalin 300 mg/d Pregabalin 600 mg/d vs Placebo	Wirksamkeit / Verträglichkeit: Primäre Outcomes: Mean pain score (11-point NSR): (Diff.: Pregabalin 150, -2,1 vs Preg 300, -2,1 vs Preg 600, -3,0 vs Placebo, -1,9) stat. signifikant niedrigerer mittlerer Schmerzscore in der Pregabalin 600 mg/d Gruppe im Vgl. zu Placebo ($p < 0,01$) Response ($\geq 50\%$ reduction in pain scores): stat. signifikant höhere Response-Rate in der Pregabalin 600 mg/d Gruppe im Vgl. zu Placebo ($p = 0,036$) NNT (Response): Pregabalin 600 mg/d, NNT = 6,3 NNH (Studienabbruch aufgrund UE): Pregabalin 600 mg/d, NNH=10,3 Sekundäre Outcomes: Pain related sleep interference score (11-point NSR): stat. signifikante Überlegenheit der Pregabalin 600 mg/d Gruppe über Placebo ($p = 0,003$) PGIC, CGIC, EQ-5D: stat. signifikante Überlegenheit unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse: Placebo, 3,1% vs Preg 150, 5,1% vs Preg 300, 11,1% vs	- adäquate Methodik (doppelblind, Randomisierung)	- keine Fallzahlplanung - keine Angabe zu Randomisierung und Allocation Concealment - Baseline-Unterschied der Gruppen bzgl. des Alters (in den beiden Pregabalin-Gruppe 300 und 600mg/d lag der prozentuale Anteil der Patienten zw. 18 und 64 höher als in der Placebo und Pregabalin 150 mg/d Gruppe) - keine Angaben der Signifikanzen zu den niedrigeren Dosierungen von Pregabalin	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>schmerzhaften DPN 3,7 – 4,4 Jahre</p> <p>- mittlerer Schmerz-Score zu Baseline ca. 6,4</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer/Frauen \geq 18 Jahre mit Diabetes Typ I oder II seit \geq Jahr und HbA1C \leq 11% - schmerzhafte, distal symmetrische sensomotorische PNP seit \geq1 Jahr aufgrund eines Diabetes - Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) visual Analog Scale \geq40mm. - average daily pain score (NRS) \geq4 über die letzten 7 Tage <p>Studiendauer: 12 Wochen</p>		<p>Preg 600, 12,9%.</p> <p>Studienabbruchrate aufgrund medikamentenassoziierter UE: 2,1% vs 3,0% vs 10,1% vs 10,9%</p> <p>Die häufigsten behandlungsassozierten unerwünschten Ereignisse: Schwindel, periphere Ödeme, Somnolenz. Die meisten hatten eine milde bis moderate Schwere.</p> <p>Anzahl schwerer behandlungsassoziierter UE: 1% vs 2% vs 4% vs 4%, es erigneten sich zwei Todesfälle (einer in der Pregabalin 150 mg/d Gruppe, der zweite in der Pregabalin 300 mg/d Gruppe), beide wurden als nicht medikamentenassoziiert eingestuft.</p> <p>Weight change als UE: 0% vs 7,1% vs 8,1% vs 9,9%</p> <p>Zusammenfassend (Autoren): Pregabalin 600 mg (verteilt auf 2 Dosen pro Tag) ist sicher, gut verträglich und signifikant Placebo überlegen. Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität unter Pregabalin-Therapie. Pregabalin wurde in allen Dosierungen gut vertragen, mit wenigen Studienabbrüchen aufgrund UEs. Die häufigsten UEs waren Schwindel, peripheren Ödemen und Somnolenz.</p>			
RCT (Pregabalin)	Freyhagen et al. 2005 [30]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP	Pregabalin Flexible Dosis (150, 300, 450 und 600 mg/Tag mit	Wirksamkeit / Verträglichkeit: Primäre Outcomes: stat. signifikant bessere Schmerzreduktion in der Gruppe	- adäquate Methodik (doppelblind, Randomisierung)	- keine Angabe zu Randomisierung und Allocation	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>oder chronischer postherpetischer Neuralgie</p> <p>Randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Wochen</p> <p>Sample: N=338</p> <p>Patientenmerkmale: - Männer und Frauen im mittleren Alter von 62,2 Jahren - hauptsächlich Typ-2-Diabetiker (83,1%) - mittlere Diabetesdauer ca. 13,5 Jahre - mittlere Dauer der schmerzhaften DPN 4,7 Jahre - mittlerer Schmerz-Score zu Baseline ca. 6,7</p> <p>Einschlusskriterien: - Männer/Frauen \geq 18 Jahre mit</p>	<p>wöchentlicher Dosisanpassung nach individuellem Therapieansprechen und Verträglichkeit)</p> <p>Pregabalin Feste Dosis (300 mg/Tag in der 1. Woche und 600 mg/Tag in den folgenden 11 Wochen)</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>mit fester Pregabalin-Dosis im Vgl. zu Placebo nach 1 Woche ($p=0,007$); signifikanter Effekt blieb über die 11 weiteren Wochen bestehen ($p < 0,001$)</p> <p>stat. Signifikant bessere Schmerzreduktion in der Gruppe mit flexibler Pregabalin-Dosis im Vgl. zu Placebo nach 2 Wochen ($p=0,021$); signifikanter Effekt blieb bestehen über die weiteren 10 Wochen ($p < 0,013$)</p> <p>Response ($\geq 50\%$ reduction in pain scores): stat. signifikant höhere Response-Rate in der Pregabalin Gruppe mit flexibler Dosis sowie mit fester Dosis im Vgl. zu Placebo ($p < 0,001$)</p> <p>NNT (Response): Pregabalin feste Dosis, NNT = 3,6 NNT (Response): Pregabalin flexible Dosis, NNT = 4,2 NNT (Response): Pregabalin feste und flexible Dosis gesamt, NNT = 3,8</p> <p>Sekundäre Outcomes: Pain related sleep interference score (11-point NSR): stat. signifikante Überlegenheit der Pregabalin feste sowie flexible Dosis Gruppe über Placebo ($p < 0,001$)</p> <p>Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse: Placebo, 7,7% vs Preg Gruppen 20,9.</p> <p>Die häufigsten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten: Schwindel, Übelkeit, Vertigo und Somnolenz. Die meisten hatten eine milde bis moderate Schwere und in der Regel von vorübergehender Dauer.</p> <p>Es gab zwei Todesfälle in der Gruppe mit Pregabalin feste Dosis. Keiner der beiden Todesfälle wurde als behandlungsassoziiert eingestuft.</p> <p>Weight change als UE: 13,8% Patienten mit flexibler Pregabalin Dosis und 7,0% Patienten mit fester Pregabalin Dosis zeigten eine Gewichtssteigerung von \geq</p>	- Fallzahlplanung	Concealment	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Diabetes Typ I oder II und HbA1C \leq 11% - schmerzhafte, distal symmetrische sensomotorische PNP seit \geq 6 Monaten aufgrund eines Diabetes - Short-Form McGill Pain Questionnäre (SF-MPQ) visual Analog Scale \geq 40mm. Studiendauer: 12 Wochen		7% im Vergleich zum Baseline-gewicht Zusammenfassend (Autoren): Pregabalin 600 mg (verteilt auf 2 Dosen pro Tag) ist sicher, gut verträglich und signifikant Placebo überlegen. Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität unter Pregabalin-Therapie. Pregabalin wurde in allen Dosierungen gut vertragen, mit wenigen Studienabbrüchen aufgrund UEs. Die häufigsten UEs waren Schwindel, peripheren Ödemen und Somnolenz.			
Gepoolte Analyse (ohne systematische Suche)	Freeman et al. 2008 [31]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP - 7 doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien (Einschlusskriterien : randomisierte Studien mit einem Placebo-Vergleichs-arm, Fallzahl N>10 und ein Jadad-Score >2)	Pregabalin Vs Placebo	Outcomes: signifikante Reduktion der mittleren Schmerzscores in allen drei Dosierungen (p=0,007 für 150 mg/Tag, p<0,0001 für 300 mg/Tag und für 600 mg/Tag vs. Placebo) Es zeigte sich eine positive Koorelation zwischen Schmerzreduktion und Dosis, der stärkste Effekt wurde für eine Dosierung von 600 mg/Tag beobachtet. Responder (\geq50% und \geq30% Reduktion der Schmerzlevel) waren signifikant größer in den Pregabalin-Gruppen im Vergleich zu Placebo und waren ebenfalls dosisabhängig. Pregabalin 600 mg/d NNT=4,04 (95% CI 3,3-5,3) Pregabalin 300 mg/d NNT=5,99 (4,2-10,4) Pregabalin 150 mg/d NNT=19,06 (CI für die absolute RR beinhaltet die «0» und ist daher schwer zu interpretieren) Auch bzgl. sekundärer Outcomes wie die Verbesserung	7 RCTs: Lesser et al. 2004 Richter et al. 2005 Data on file Rosenstock et al. 2004 Tolle et al. 2007 Freynhagen et al. 2005 Rosenstock et al. 2007	- keine systematische Literaturrecherche - keine Bewertung der Studienqualität der einzelnen Studien	Keine Bewertung (kein systematischer Review)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		<p>Studiendauer: 5-13 Wochen</p> <p>Eine der eingeschlossenen Studien untersuchte auch Patienten mit einer postherpetischen Neuralgie.</p> <p>Allein Patienten, welche eine Festdosis an Pregabalin erhielten, wurden eingeschlossen – 28% der Gesamtkohorte).</p>		<p>des Gesamt-Gesundheitszustandes wurden in den Pregabalingruppen mehr Patienten mit Verbesserungen gezeigt im Vergleich zu Placebo</p> <p>Die mittlere Zeitspanne bis zum Ansprechen auf eine Behandlung lag bei Pregabalin 600 mg/d bei 4, bei 300 mg/d bei 5 und bei 150 mg/d bei 13 und bei Patienten mit Placebo bei 60 Tagen (Kaplan-Meier-Analyse) – Zeit bis zu einem Ansprechen auf die Therapie war in den Pregabalin-Gruppen signifikant schneller im Vgl. zu Placebo.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: TEAEs (treatment-emergent adverse events) waren dosisabhängig. Die höchste Anzahl von Patienten mit TEAEs wurde in der 600 mg/d Pregabalin-Gruppe beobachtet. In der Regel waren die TEAEs mild bis moderat. Studienabbruchrate in der 600 mg/d – Pregabalin-Gruppe am höchsten. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden in 3,4, 2,3 und 4,9% der Patienten mit 130 mg/d, 300 mg/d und 600 mg/d beobachtet im Vgl. zu 3,4% in der Placebo-Gruppe. Wichtige unerwünschte Ereignisse waren Gewichtszunahme, Ödeme, periphere Ödeme (dosisabhängig)</p>			

1.6 Weitere Anticonvulsiva

Zonisamid

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
RCT	Atli et al. 2005 [32]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=23 (ITT-Wirksamkeit) N=24 (ITT-Verträglichkeit, Sicherheit)</p> <p>Patientenmerkmale: - Patienten (Männer und Frauen im Alter von 18-80 Jahren) - mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus und einer diabetischen PNP für ≥ 3 Monate und einer Schmerzstärke von ≥ 40 mm auf VAS und/oder ≥ 4 auf einer Likert Skala</p> <p>Studiendauer:</p>	<p>Zonisamid (mittlere Dosis: 540 mg/d) N=11 (ITT-Wirksamkeit) N=12 (ITT-Verträglichkeit und Sicherheit)</p> <p>Placebo N=12 (ITT-Wirksamkeit) N=12 (ITT-Verträglichkeit und Sicherheit)</p>	<p>Wirksamkeit: Primäres Outcome: Difference between the baseline pain score and the mean of the weekly pain scores for the maintenance phase (LOCF) by taking the average of the daily pain ratings on both the VAS and the Likert scale: im VAS-Score: numerisch höhere Schmerzreduktion in der Zonisamid-Gruppe (Reduktion von $17,7 \pm 19,0$) im Vergleich zur Placebogruppe (Reduktion von $6,9 \pm 15,4$); der Unterschied zu Placebo erreichte keine stat. Signifikanz ($P=0,15$) im Likert-Score: numerisch höhere Schmerzreduktion in der Zonisamid-Gruppe (Reduktion von $1,56 \pm 1,9$) im Vergleich zur Placebogruppe (Reduktion von $0,60 \pm 1,4$); der Unterschied zu Placebo erreichte keine stat. Signifikanz ($P=0,18$).</p> <p>Sekundäre Outcomes: Response ($\geq 50\%$ reduction in pain score) als post-hoc-Analyse (ITT-Population): 3/11 in der Zonisamid-Gruppe und 0/12 in der Placebogruppe; der Unterschied erreichte kein stat. Signifikanzniveau ($P=0,09$). Response ($\geq 50\%$ reduction in pain score) als post-hoc-Analyse (Patientenpopulation, welche die Maintenance-Phase begonnen haben): 3/7 in der Zonisamid-Gruppe und 0/11 in der Placebogruppe; der Unterschied zu Placebo erreichte stat. Signifikanzniveau ($P=0,04$).</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: Inzidenz behandlungsbedürftiger unerwünschter</p>	<p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilotstudie Laut Autoren die erste durchgeführte doppelblinde, randomisierte klinische Studie zu Zonisamid zur Behandlung einer schmerzhaften PNP!</p>	<p>- keine genauen Angaben zur Art der Randomisierung und Allocation Concealment - Fallzahl konnte nicht erreicht werden, daher war Studie unterpowert - Baseline-Unterschiede (jedoch nicht stat. signifikant) in Alter und Symptomschwere zu Baseline im VAS Score (In der Placebogruppe waren die Patienten im Durchschnitt älter und zeigten einen höheren Schmerzscore auf der VAS Skala) - Keine Baseline-Angaben zu Dauer der Erkrankung</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		12 Wochen (6 Wochen Titrationsphase und 6 Wochen Erhaltungstherapie phase), anschließend ein 2wöchiges Follow up.		<p>Ereignisse: stat. signifikant mehr behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse in der Zonisamid-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (P=0,04) nur im Bereich des Gastrointestinaltrakt, aber alle Ereignisse waren mild bis moderat.</p> <p>Inzidenz unerwünschter Ereignisse: die Gesamtzahl der neurologischen unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich; aber Schwindel, motorische Unruhe, Schlaflosigkeit und Gleichgewichtsprobleme zeigten sich allein in der Zonisamid-Gruppe, wogegen Halluzinationen und Ohnmachtsanfälle allein in der Placebogruppe beobachtet wurden.</p> <p>Studienabbruch aufgrund UEs: 4/12 in der Zonisamidgruppe.</p> <p>Inzidenz schwere unerwünschter Ereignisse: ein Patient in der Zonisamid-Gruppe starb an einem Myokardinfarkt (nicht Zonisamid-assoziiert), ein weiterer Patient musste die Studie wg. Hautauschlag ohne systemische Komplikationen vorzeitig abbrechen</p> <p>Keine stat. signifikanten Veränderungen in den Laborwerten während der Studien weder in der Zonisamid- noch in der Placebogruppe.</p> <p>Weiterhin wurde in der Zonisamid-Gruppe bei 3 Patienten ein Gewichtsverlust unter Zonisamid beobachtet. Zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch kein stat. signifikanter Unterschied bzgl. einer Gewichtsveränderung.</p>			

1.7 Nicht-Opioid-Analgetika

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Nicht- rand. Studie	Cohen et al. 1987 [33]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=18	NSAID Ibuprofen 600 mg 4x/d Oder Sulinac 200 mg 2x/d Vs Placebo	- signifikanter Schmerzrückgang in den Füßen im Vergleich zu Baseline nach 8 Wochen unter beiden aktiven Substanzen ($p < 0,01$) (gemessen anhand eines Neuropathy-Scores, in dem die Selbstbeurteilungen der Patienten zu verschiedenen Subtypen der Dysästhesie aufsummiert eingingen.		- einfach-verblindete, nicht-randomisierte Studie - kleine Fallzahl - keine detaillierten Angaben zu Baseline- Vergleichbarkeit der Gruppen und Studienmethodik - Validität der Messverfahren fragwürdig	1-

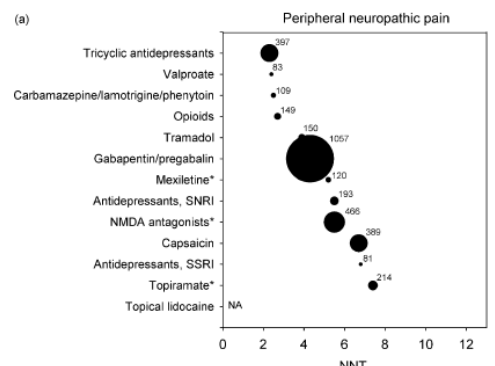
1.8 Opioid-Analgetika

Tilidin/Naloxon

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Keine Studien							

Oxycodon/Morphin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
System. Review	Finnerup et al. 2007 [6]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneural- gie, HIV- Neuropathie, gemischter neuropathischer Schmerz)	Morphin / Oxycodon / Tramadol vs Placebo	Subgruppenanalyse für schmerzhafte Polyneuropathie: Primäres Outcome: 50%ige Schmerzreduktion (Berechnung der NNT als Reziprok der absoluten Risikodifferenz) Sekundäres Outcome: Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Berechnung der NNH) Wirksamkeit/Verträglichkeit: Opioide vs Placebo(über alle schmerzhaften Polyneuropathieformen): NNT=2,6 (95% CI: 1,7-6,0) Die NNH zu Oxycodon und Morphin lag bei (Studienabbruch)= 17,1 (95% CI: 10-66) Tramadol vs Placebo (alle schmerzhaften Polyneuropathieformen): NNT=3,5 (2,4-6,4). NNH (Studienabbruch)=9,0 (95% CI: 6,0-17,5).	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuelleren Studien Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.	- keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien - keine Angabe der eingegangenen Studienanzahl pro Neuropathieform - Angaben zur Heterogenität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material) - teilweise weite Konfidenzintervalle	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Placebo- kontrollierte Studien mit mind. >10 Patienten)		Zusammenfassung der Ergebnisse: 			
Meta- Analyse	Eisenberg et al. 2005 [34]	Patienten mit neuropathischem Schmerz nicht- maligner Ursache - randomisierte, kontrollierte Studien Studienanzahl gesamt: 22, unterteilt in Kurzzeitstudien (<24h) und Intermediärstudien (im Median 28 Tage, Range 8-56 Tage) Studiendauer:	Opioide vs Placebo	Wirksamkeit: Kurzzeitstudien (Opiode vs Placebo bei peripherem Schmerz): WMD (über 4 Studien von insgesamt 14 Studien, N=138)=-15,22 (95% CI: -23,19 bis -7,24), P<0,001, Fixed-Effects-Model bei I ² =0%. Intermediärstudien (Opioide vs Placebo bei neuropathischem Schmerz): WMD (über 6 Studien)=-13,63 (95% CI: -17,57 bis - 9,68), P<0,001, Fixed-Effects-Model bei I ² =21,1% Verträglichkeit (aus 8 Intermediärstudien): NNH (Übelkeit) =3,6 (95% CI: 2,9-4,8) NNH (Verstopfung) =4,6 (95% CI: 3,4-7,1) NNH (Benommenheit) =5,3 (95% CI: 3,7-8,3) NNH (Übelkeit) =6,2 (95% CI: 4,6-11,1) NNH (Schwindel) =6,7 (95% CI: 4,8-10,0). Studienabbruch aufgrund UE (aus 4 Intermediärstudien):	- systematische Recherche in Medline (1966-2004), Cochrane Central (2004) - Qualitätsbewertung der Studien - Darstellung des Publikationsbias als Funnel-Plot Studienqualität: Jorum et al. 2003 (Jadad=4) Attal et al. 2002 (Jadad=4) Wu et al. 2002 (Jadad=5) Leung et al. 2001 (Jadad=4)	- neuropathischer Schmerz verschiedener Ätiologie - kleine Fallzahlen (Kurzzeitstudien) - Zusammenfassung der Wirksubstanzen (Oxycodon, Tramadol, Morphin) - Verwendung des Fixed-Effects-Model auch bei Heterogenität der Studien	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		bis zu 8 Wochen		<p>33 von 244 Studienteilnehmern brachen die Studie unter Opioidtherapie aufgrund UE ab (13,5%) im Vergleich zu 12 von 158 Studienteilnehmern unter Placebo (7,6%).</p> <p>Fazit: Es zeigten sich gemischte Wirksamkeitsergebnisse bzgl. einer Kurzzeittherapie (<24 h) mit Opioiden. In den Intermediärstudien konnte dagegen ein stat. signifikante Überlegenheit der Wirksamkeit einer Opioidtherapie im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, insbesondere in Hinsicht einer Reduktion spontan auftretenden neuropathischen Schmerzes.</p>	<p>Rabben et al. 1999 (Jadad=4) Dellemijn and Vanneste et al. 1997 (Jadad=5) Max et al. 1995 (Jadad=4) Eide et al. 1995 (Jadad=4) Eide et al. 1994 (Jadad=3) Jadad et al. 1992 (Jadad=3) Rowbotham et al. 1991 (Jadad=4) Kupers et al. 1991 (Jadad=4) Arner and Myerson et al. 1988 (Jadad=3) Max et al. 1988 (Jadad=3)</p>		
RCT	Gimbel et al. 2003 [35]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=159</p>	CR Oxycodon vs Placebo	<p>Wirksamkeit: Primäres Outcome: Average pain intensity during the past 24 hours: - signifikant bessere Analgesie unter CR Oxycodon im Vgl. zu Placebo im primären Outcome (p=0,002) - ein signifikanter Unterschied der mittleren Schmerzintensität pro Tag konnte erstmals ab dem 3. Tag gezeigt werden und blieben über die gesamte Studie hinweg bestehen</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - adäquate Verblindung - computergenerierte Block-Randomisierung und Allocation concealment - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung</p>	<p>- keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen, Ausnahme Männer/Frauenverhältnis: in der Oxycodon-Gruppe sind im Verhältnis mehr männliche Studienteilnehmer, in der Placebogruppe mehr weibliche Studienteilnehmer</p>	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>- keine signifikanten Gruppenunterschiede bzgl folgender Outcomes: physical functioning, general health, mental health subscales of the SF-36 Health Survey or in the seven subscales of the Rand Mental Health Inventory.</p> <p>Verträglichkeit:</p> <p>- größere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der CR Oxycodon Gruppe im Vgl. zu Placebo</p> <p>- häufige UE unter Oxycodon: Obstipation, Somnolenz, Übelkeit, Schwindel,</p>		<p>- Patienten konnten Comedikation einnehmen (Antidepressiva, Anticonvulsiva, etc.)</p>	
RCT mit Cross-Over nach 4 Wochen ohne Washout-Phase	Watson et al. 2003 [36]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Patientenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit stabil eingestelltem Diabetes mellitus mit schmerzhafter, symmetrisch-distaler sensomotorischer PNP - mit mind. moderatem Schmerz im Bereich der unteren Extremitäten auf einer 5 Kategorien-Skala - mit seit mind. 3 Monaten 	<p>Oral CR Oxycodon 10 mg</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäre Outcomes:</p> <p>Pain intensity (VAS und 5-point categorical scale): statistisch significant niedrigerer VAS (P=0,0001) und ordinaler Schmerzscore (P=0,0001) unter CR Oxycodon im Vergleich zu Placebo</p> <p>Pain relief (6-point categorical scale): bessere Schmerzreduktion unter CR Oxycodon im Vergleich zu Placebo (P=0,0005).</p> <p>NNT (Patientenanzahl mit mindestens moderater Schmerzlinderung)=2,6</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - adäquate Verblindung - computergenerierte Block-Randomisierung und Allocation concealment - ITT-Analyse 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Fallzahlberechnung - kleine Studienfallzahl - Weitere Medikation war erlaubt (Antidepressiva, Anticonvulsiva, Nicht-Opioide) - keine Washout-Phase vor Cross-over - keine genauen Angaben zur Baseline-Vergleichbarkeit 	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		bestehenden moderaten Schmerz, der täglich auftritt und einem oder mehreren Symptomen einer diabetischen PNP (Parästhesie, Dysästhesie, Hyperalgesie, Allodynie) und Zeichen eines reduzierten Empfindungsvermögens oder reduzierten Sehnenreflexen					
RCT	Hanna et al. 2008 [37]	<p>Patienten mit diabetischer Neuropathie</p> <p>Sample: N=338</p> <p>Patientenmerkmale: - Patienten mit diabetischer Neuropathie seit mindestens 3 Monaten, diagnostiziert anhand eines</p>	<p>Oxycodon prolonged-release + Gabapentin</p> <p>Vs</p> <p>Placebo + Gabapentin</p> <p>Gabapentin in der maximal vom Patienten tolerierten Dosis, fast 50% der Patienten erhielten <1200 mg Gabapentin pro Tag, ca. 2/6 der Patienten eine Dosis zwischen 1200 und 1800 mg/Tag und ca. 1/6</p>	<p>Wirksamkeit: Outcomes: Change in BS-11-pain score: significant „treatment by period“ interaction (p=0,004) with a significant treatment difference in favour of the oxycodone group (p=0,002 for the FA population) The reduction in BS-11—pain score from baseline to the end of the study was considered to be clinically relevant. The overall treatment effect was greater with oxycodone gabapentin than with placebo-gabapentin (p=0,007). Oxycodone-Gabapentin also significantly improved pain relief versus gabapentin alone (p=0,003). Oxycodone-gabapentin co-medication was associated with less escape medication use (p=0,03) and fewer nights of disturbed sleep (p<0,05)</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- adäquate Randomisierung (interactive voice system) mit Allocation Concealment</p> <p>- adäquate Doppelverblindung</p> <p>- Fallzahlberechnung</p>	<p>- nur wenige Parameter zur Baseline-Vergleichbarkeit, keine Angaben zu Schwere der Erkrankung, Dauer der Erkrankung im Vergleich</p>	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		MNSI-Score von $\geq 2,5$ zum Screening-Zeitpunkt - Patienten erhielten bereits auf die von Ihnen maximal tolerierte Dosis an Gabapentin für mindestens 1 Monat stabil eingestellt, zeigten aber dennoch moderate bis schwere Schmerzsymptome (SF-BPI Score ≥ 5) - HbA1c $\leq 11\%$ zum Screening Zeitpunkt Studiendauer: 12 Wochen	der Patienten >1800 mg/Tag (vom Bewerter (ÄZQ) geschätzt)				

Tramadol

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Hollings- head et al. 2006 [38]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie - randomisierte und quasi-randomisierte Studien	Tramadol	Wirksamkeit: Response (50% ige Schmerzreduktion) RR (über 3 Studien bei neuropathischem Schmerz, N=302)=1,7 (95% CI: 1,36-2,14), P<0,00001, Fixed- Effects-Model bei I ² =53% Verträglichkeit (Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse): RR (über 2 Studien bei neuropathischem Schmerz, N=195)=5,37 (95% CI: 1,62-17,75) P=0,0056, Fixed- Effects-Model bei I ² =0,0%.	- systematische Recherche in Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register (- 2005), Medline (1966- 2005), Embase (1980- 2005), LILACS (1982- 2005) - Darstellung der Studienqualität der Einzelstudien Studienqualität: Boureau et al. 2003 (Studienqu: Adäquat mit AC) Harati et al. 1998 (Studienqu: Adäquat mit AC) Sindrup et al. 1999b (Studienqu: Adäquat mit AC)	- Verwendung des Fixed-Effects-Model bei hoher Heterogenität der Studien - kleine Studienfallzahlen	1+

1.9 Cannabinoide

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Iskedjian et al. 2007 [39]	<p>Patienten mit Schmerzen aufgrund einer Neuropathie oder einer Multiplen Sklerose</p> <p>- Einschluss von doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien</p> <p>Studienanzahl gesamt: 21 Studien (18 publizierte und 3 nicht-publizierte)</p>	<p>Behandlung mit Cannabidiol/THC buccal spray oder Cannabidiol oder Dronabinol vs Placebo</p>	<p>Wirksamkeit: Primäres Outcome: Unterschied auf der VAS (oder einer äquivalenten Skala) zwischen Baseline und Endpunkt: Unterschied der Effektstärke (WMD) zugunsten der Cannabis-basierter Medikation im Vergleich zu Placebo=0,8 (P=0,029)</p> <p>Verträglichkeit: Studienabbruch aufgrund UE: keine Gruppenunterschiede (5,5% der Patienten unter Cannabis-basierter Therapie vs. 5,1% der Patienten unter Placebo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche in Medline, Embase und Cochrane bis Juni 2006; Bayer Healthcare stellte zusätzliche Studien zur Verfügung - Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien anhand Jadad-Score - Test auf Heterogenität der Studien (fiel negativ aus) - Verwendung des Random-Effects-Modell (ausschließlich) - Darstellung eines Funnel-Plots (Publikationsbias laut Autoren nicht nachgewiesen) 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Angaben, ob die Literaturrecherche systematisch durchgeführt wurde - wenige Angaben zu analytischen Verfahren - Ergebnisse teilweise schwer nachzuvollziehen - Studien nicht einzeln mit Qualitätsbewertung aufgeführt 	1-

1.10 Alpha-Liponsäure

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Ziegler et al. 2003 [40]	Patienten mit symptomatischer diabetischer PNP Sample: N=1258 - Einschluss von doppelblinden, randomisierten Studien mit Alpha- Liponsäure als 600 mg i.v./d über 3 Wochen	Alpha-Liponsäure 600mg i.v./d vs Placebo	Wirksamkeit: Primäres Outcome: TSS-Score: MD=24,1 (CI 13,5-33,4), Unterschied zu Placebo der gepoolten Daten erreichte stat. Signifikanz. Gepoolte Response-Raten: stat. signifikant höhere Response-Raten in der gepoolten Gruppe mit Alpha- Liponsäure im Vergleich zu Placebo; (Alpha-liponsäure: 52,7%, Placebo: 36,9%) (P<0,05). NNT=6,3. NIS-Score: MD=17,1% (CI 6,8-26,2) NIS-LL-Score: MD=16,0% (CI 5,7-25,2)	-Datensuche in einer Datenbank der VIATRIS GmbH, Frankfurt am Main - qualitative Mindestkriterien der Studien (Randomisierung, Verblindung) - Einschluss von publizierten und unpublizierten Daten - ITT-Analyse Studien: ALADIN I ALADIN III SYDNEY NATHAN II (nicht veröffentlicht) → die SYDNEY-Studie zeigte mit Abstand die besten Wirksamkeitsergebnisse für eine Alpha- Liponsäure-Therapie	- keine Berechnung der Heterogenität der Studien, keine Anpassung des stat. Modells - in den Einzelstudien teilweise sehr weite Konfidenzintervalle - systematische Recherche nur in der Datenbank von VIATRIS (laut Autoren liegen keine weiteren Studiendaten vor) - keine genaue Beschreibung der Studienqualität (Art der Randomisierung, Verblindung etc.) - keine Aussagen zur Verträglichkeit/Sicher- heit	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
RCT	Ziegler et al. 2006 [40]	- Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 5 Wochen - (Studienzentren in Russland und Israel) Patientenmerkmale: - Männer und Frauen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes seit ≥ 1 Jahr - im Alter zwischen 18 und 74 Jahren - HbA1c < 10%, - mit symptomatischer diabetischer Polyneuropathie - TSS > 7,5 Punkte - NIS subscore for lower limbs (NIS LL) ≥ 2 Punkte - TSS-range < 3 Punkte, mehr als 1 der 4 TSS-Symptome müssen kontinuierlich in den letzten 3 Monate vorliegen.	ALA 600 mg/d (oral) N=45 ALA 1200 mg/d (oral) N=47 ALA 1800 mg/d (oral) N=46 Placebo N=43	Wirksamkeit: Primäres Outcome: Veränderung im TSS nach 5 Wochen im Vergleich zu Baseline: stat. signifikante Reduktion im mittleren TSS-Score und in den Subscores „stechenden/lanzinierender Schmerz und brennender Schmerz“ in allen drei Interventionsgruppen im Vgl. zu Placebo (P < 0.05); keine stat. signifikanten Unterschiede zu Placebo in den Subscores Parästhesie und Taubheit; keine stat. signifikanten Wirksamkeitsunterschiede im TSS-Score zwischen den ALA-Gruppen. Response-Rate ($\leq 50\%$ Reduktion im TSS-Score nach 5 Wochen): 62% in der ALA 600 Gruppe, 50% in der ALA 1200 Gruppe, 56% in der ALA 1800 Gruppe im Vergleich zu 26% in der Placebogruppe, stat. signifikanter Unterschied zu Placebo (P < 0,05) Sekundäre Outcomes: Stat. sign. bessere Ergebnisse in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe im NSC-Score für Anzahl, Schwere und Veränderung. Für die Veränderung im NIS-Score konnten nur teilweise stat. signifikante Ergebnisse im Vergleich zu Placebo erreicht werden (ALA 1200, P < 0,05). Keine stat. signifikanten Unterschiede zu Placebo konnten für die Nervenleitgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Verträglichkeit: Inzidenz behandlungsbedürftiger UEs: 27% in der ALA 600 (P=0,53 vs Placebo), 43% in der ALA 1200 (P=0,03 vs Placebo) und 54% in der ALA 1800 Gruppe (P=0,001 vs Placebo) im Vergleich zu 21% in der Placebogruppe. Häufige unerwünschte Ereignisse waren Übelkeit, Erbrechen, Schwindel Studienabbruchrate (gesamt): kein Studienabbruch in der ALA 600 Gruppe, 11% in der ALA 1200 Gruppe und	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 5 Wochen mit einer Run-in Phase - Angabe von primären Endpunkten - ITT-Analyse - genaue Ein- und Ausschlusskriterien	- keine unabhängige Studie (gesponsort von MEDA Pharma) - kleine Fallzahl bei fehlender Fallzahlberechnung - keine Angabe zur Art der Randomisierung und Allocation Concealment - geringe Baseline-Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, BMI und Behandlung mit oralen Antidiabetika	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Studiendauer: 5 Wochen		13% in der ALA 1800 Gruppe			

ersetzt durch Leitlinienreport, 1. Auflage, V

1.11 Vitamine

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Ang et al. 2008 [41]	Patienten mit einer peripheren PNP (diabetischer oder alkoholischer Ätiologie) Einschluss randomisierter und quasi- randomisierter kontrollierter Studien Systematische Literaturrecherche bis Ende 2005	Vitamin B vs Placebo oder andere Substanzen	Wirksamkeit: Vitamin B vs Placebo: 1 von 5 Studien zeigte ein Benefit einer Vitamin-B- Kurzzeittherapie (Woelk 1998); die anderen Studien zeigten keine stat. signifikante Reduktion der Schmerzintensität (Duque 1994, Woelk 1998) und der Begleitstörungen (Woelk 1998) sowie keine stat. signifikante Verbesserung des Vibrationsempfindens (Duque 1994); es gibt keine Evidenz für einen Nutzen oder Schaden einer Vitamin-B-Langzeitbehandlung (Yagub 1992, Levin 1981). Vitamin B in verschiedenen Dosierungen: Es gibt Evidenz dafür, dass höhere Dosen an Vitamin-B- Komplex (Thiamin und Pyridoxin) nach 4 Wochen einen größeren Wirksamkeitseffekt in der Reduktion von Schmerz, begleitenden Störungen, Parästhesien und neuropathischen Begleitsymptomen im Vergleich zu niedrigeren Dosen zeigten (Abbas 1997) Vitamin B vs andere Substanzen: 2 von 3 Studien zeigten keine bessere Wirksamkeit einer 3-4wöchigen Vitamin-B-Behandlung im Vergleich zu Alpha-Liponsäure (Kovrazhkina 2004, Strokov 1999); es gibt Evidenz, dass Vitamin-B ebenfalls schlechter wirksam ist als Cilostazol oder Cytidine Triphosphate in der Kurzzeit-Reduktion der begleitenden Störungen nach 2-8 Wochen (Hu 2004, Lix 2005), es gab keine Evidenz, dass eine 16wöchige Behandlung mit Vitamin-B Nutzen oder Schaden zeigt (Zhang 2005), kein Nachweis eine Langzeit-Reduktion der begleitenden Störungen oder der begleitenden neuropathischen Symptome; Ebenfalls konnte keine besser Wirkung des Vitamin B im Vgl. zur Alpha-Liponsäure bezüglich der Nervenleitgeschwindigkeit gezeigt werden (Ziegler 1993,	- Durchführung einer systematischen Recherche bis Ende 2005 - Qualitätsbewertung der klinischen Studien (Art der Randomisierung, Allocation Concealment, etc.) - Berechnung des RR oder MWD Studienqualität (Autoren): Levin 1981 Yagub 1992 Ziegler 1993 Qualität: unklar Duque 1994 Stracke 1996 Abbas 1997 Woelk 1998 Strokov 1999 Kovrazhkina 2004 Li X 2005 Zhang 2005	- Heterogenität der Studien nicht angegeben - keine strukturierte Darstellung der Ergebnisse, keine Tabellen oder Forest- Plots - kleine Fallzahlen	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
				<p>Kovrazhkina 2004).</p> <p>Zusammenfassend: Es gibt nur limitierte Daten aus randomisierten Studien zur Behandlung der peripheren Neuropathie mit Vitamin B und die Evidenz ist unzureichend, um über den Nutzen oder Schaden einer Vitamin-B-Behandlung zu entscheiden. Eine Studie belegt die Kurzzeit-Verbesserung des Vibrationsempfindens nach einer 8wöchigen Behandlung mit oralem Benfotiamin im Vergleich zu Placebo. Eine andere Studie zeigte eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich neuropathischer Symptome höhere Dosen an oralem Vitamin-B-Komplex nach 4wöchiger Behandlung im Vergleich zu niedrigeren Dosen.</p>			
RCT	Stracke et al. 2008 [42]	<p>Patienten mit einer diabetischen PNP</p> <p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie an 10 deutschen Studienzentren</p> <p>Patientenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer > Frauen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes - Alter zwischen 18 und 70 J - Diagnose einer distal- 	<p>Benfotiamin 3x 200mg/d N (ITT)=47</p> <p>Benfotiamin 3x 100mg/d N(ITT)=45</p> <p>Placebo N(ITT)=41</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäres Outcome:</p> <p>Veränderung NSS-Score nach 6 Wo: größte Symptombesserung in der Gruppe mit 3x 200mg/d Benfotiamin und geringste in der Placebogruppe. Die Unterschiede erreichten keine stat. Signifikanz in der ITT-Population (p=0,055), aber in der PP-Population (p=0,033)</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Veränderung TSS-Score nach 6 Wo: kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der ITT-Population, größte Verbesserung in der Gruppe mit 3x 200mg/d Benfotiamin, beste Ergebnisse für das Symptom „Schmerz“ erzielt</p> <p>keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in folgenden Outcomes: NDS-Score, Vibrationsempfinden</p> <p>keine stat. signifikante Veränderung des HbA1c im Laufe der 6 Wochen in keiner der Gruppen</p> <p>Verträglichkeit:</p>	<p>- Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 6 Wochen und anschließend einer 6monatigen Beobachtungsphase</p> <p>- mit Fallzahlberechnung</p> <p>- zentrale Randomisierung und Allocation Concealment</p> <p>- Identisches Placebo</p> <p>- keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen</p>	<p>- angestrebte Fallzahl konnte nicht erreicht werden (Studie unterpowert)</p>	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		symmetrischen diabetischen Polyneuropathie seit mind. 3 Monaten mit einem NSS/NDS-Score >5 - stabiler HbA1c ≤ 9,5% Studiendauer: 6 Wochen		keine klinisch relevanten Veränderungen bezüglich Nüchternblutzucker oder anderen Laborparametern, Blutdruck, Herzfrequenz oder Urinparameter wenige medikamentenassoziierte UEs wurden beobachtet: bei 6 Patienten leichte gastrointestinale Störungen, bei 2 P. Haut/allergische Reaktionen, weiterhin gab es andere unspezifische UE wie gestörtes Wohlempfinden, Müdigkeit, Schwindel, Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zusammenfassend: Benfotiamin 600 mg zeigte größere Wirksamkeit als Benfotiamin 300 mg/d im NSS-Score. Es konnten jedoch keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erreicht werden (ITT-Population) und damit die Ergebnisse aus der Studie von Haupt et al. 2005 nicht bestätigt werden. Jedoch vermuten die Autoren, dass bei einem optimierten Studiendesign und bei Erreichen der Fallzahl auch in der ITT-Population ein stat. signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Benfotiamin erreicht werden könnte. Benfotiamin wurde in beiden Dosierungen gut vertragen und war sicher.			
RCT	Haupt et al. 2005 [43]	Patienten mit einer diabetischen PNP Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilot-Studie Patientenmerkmale: - Männer und	Benfotiamin 4x 50mg/d N=20 Placebo N=20	Wirksamkeit: Neuropathy-Score (Katzenwadel et al. 1987): stat. signifikant höhere Symptombesserung in der Interventionsgruppe im Vgl. zu Placebo (P=0,002) (unter Berücksichtigung geringer Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen), stärkste Symptombesserung beim Faktor „Schmerz“ des Neuropathie-Scores (P=0,05) Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der sensorischen Nervenfunktion Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Vibrationsempfindens. Zusammenfassend:	- randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilot-Studie über 3 Wochen	- geringe Darstellung der Methodik - keine Angaben zu Art der Randomisierung (z.B. zentrale R.) oder Allocation Concealment - keine Fallzahlberechnung - geringe Fallzahl - keine Angabe, ob	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		Frauen mit Typ-1 oder Typ-2- Diabetes und Polyneuropathie seit nicht länger als 2 Jahren - Alter zwischen 18- 70 J Studiendauer: 3 Wochen		Eine 3wöchige Behandlung mit Benfotiamin resultiert in einer stat. signifikanten Neuropathie-Scoreverbesserung von annähernd einer Unit, zusammen mit einem therapeutisch relevanten Rückgang der neuropathischen Schmerzen (einschießender Schmerz und brennender Schmerz). Es konnte jedoch keine stat. signifikante Verbesserung des Vibrationsempfindens gezeigt werden. Es muss bei der Interpretation die kurze Studienlaufzeit von 3 Wochen berücksichtigt werden.		stat. Analyse auf ITT-Basis durchgeführt, keine Angabe eines Primären Outcomes	
RCT	Stracke et al. 1996 [44]	Patienten mit einer diabetischen PNP Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen Patientenmerkmale: - Männer und Frauen mit einem insulinpflichtigen Typ-1 und Typ-2-Diabetes - Alter zwischen 40 und 60 J - diabetische Polyneuropathie seit mind. 4 Monaten, aber nicht länger als 3 Jahre, mit mind.	Benfotiamin-Vitamin B Kombi (Benfotia-min, Vit. B6 und Vit. B12)	Wirksamkeit: Blutzuckerspiegel: Verbesserung des Blutzuckerprofils in beiden Gruppen, gezeigt über einen Abfall der HbA1c-Spiegel ($p < 0,0019$); kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Biothesiometrie: das Vibrationsempfinden besserte sich in der Verumgruppe um 30%. In der Placebogruppe musste eine geringgradige Verschlechterung im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte keine stat. Signifikanz ($P = 0,168$). Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG): die NLG des N. medianus zeigte keine Veränderung unter der Behandlung ($P = 0,425$); die NLG des N. Peroneus zeigte einen Anstieg um 1,1m/s, wogegen in der Placebogruppe ein Abfall der NLG um 2,8m/s zu beobachten war. Der Unterschied zur Verumgruppe erreichte stat. Signifikanz ($P = 0,006$) Verträglichkeit: Es konnten keine Nebenwirkungen, welche mit der Medikation in Zusammenhang stehen, gefunden werden.	- Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen	- minimale Darstellung der Studienmethodik und stat. Analyseverfahren - keine Angaben zu Art der Randomisierung (z.B. zentrale R.) oder Allocation Concealment - keine Angabe eines primären Outcomes - keine Fallzahlberechnung - geringe Studienfallzahl (N=24) - keine Angaben zu ITT - geringe Baseline-Unterschiede (Dauer des Diabetes)	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		einem subjektiven Symptom und mind. 2 von 3 objektiven Kriterien einer Neuropathie Studiendauer: 12 Wochen					

ersetzt durch Leitlinienreport, 1. Aufl.

1.12 Topische Therapien

Capsaicin

Studien-typ	Autoren, Jahr	Studien-charakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
Meta-Analyse	Mason et al. 2004 [45]	<p>Patienten mit chronischem Schmerz aufgrund einer Neuropathie verschiedener Ätiologie</p> <p>Sample: N=656 (Neuropathie)</p> <p>- Einschluss von 16 doppelblinden, randomisierten Studien mit topischen Capsaicin 0,0075% über 8 Wochen bei chronischem Schmerz aufgrund einer Neuropathie verschiedener Herkunft</p> <p>- Datensuche in Datenbanken: u.a. Medline, Cochrane, Embase</p>	<p>Topisches Capsaicin 0,0075%</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Mittlere Response-Rate ($\leq 50\%$ Schmerzreduktion) nach 4 Wochen: Capsaicin: 57% vs Placebo: 42%; NNT=6,4 (95%CI: 3,8-21)</p> <p>Mittlere Response-Rate nach 8 Wochen: Capsaicin: 60% vs Placebo: 42%, NNT=5,7 (4,0-10)</p> <p>Verträglichkeit:</p> <p>In der Capsaicin-Gruppe traten statistisch signifikant mehr lokale unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Mehr Patienten aus der Capsaicin-Gruppe berichteten von mindestens einem UE im Vergleich zu Placebo (54% vs 15%). NNH=2,5 (2,1-3,1).</p> <p>UEs, die zum Studienabbruch führten, berichteten 13% der Patienten in der Capsaicin-Gruppe im Vergleich zu 3% in der Placebogruppe. NNH=9,8 (7,3-15,0). Bei 9% in der Capsaicin-Gruppe traten Hustenanfälle auf.</p>	<p>- qualitative Mindestkriterien der Studien (Randomisierung, Verblindung)</p> <p>- systematische Recherche</p> <p>- ITT-Analyse</p> <p>Studien:</p> <p>The Capsaicin Study Group. 1991</p> <p>Bernstein et al. 1989</p> <p>Chad et al. 1990</p> <p>Watson et al. 1992</p> <p>Low et al. 1995</p> <p>Ellison et al. 1997</p> <p>Watson et al. 1993</p> <p>Biesbroeck et al. 1995</p> <p>Winocur et al. 2000</p> <p>McCleane et al. 2000</p> <p>Paice et al. 2000.</p>	<p>- keine Darlegung der Heterogenität der Studien</p> <p>- Zusammenfassung der Ergebnisse zu mehreren Neuropathieformen</p> <p>- keine genaue Beschreibung der Studienqualität (Art der Randomisierung, Verblindung etc.)</p>	1+

2 Literatur

1. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335(7610):87-90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562735>.
2. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005454.
3. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005454
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=16034979.
4. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007;24(4):377-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335465>.
5. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1284-9
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=12707430.
6. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed* 2007;9(2):36
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955091>.
7. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139(2):275-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547727>.
8. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007115
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821395>.
9. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116(1-2):109-18
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=15927394.
10. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6(5):346-56
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=16266355.
11. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN, Iyengar S, Chappell AS. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007;8(6):503-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716324>.
12. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med* 2006;7(5):373-85
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=17014595.

13. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2536-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164920>.
14. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110(3):697-706 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=15288411.
15. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano CO. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5(4):215-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4902717>.
16. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974;48(20):869-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4597907>.
17. Vinik AI, 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* 2007;128(1-2):169-79 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=17161535.
18. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer AE, Quessy S. Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):446-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662571>.
19. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57(3):505-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502921>.
20. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004;97(1):33-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702509>.
21. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9(5):543-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139183>.
22. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006;113(6):395-404 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674606>.
23. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114(3):177-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911345>.
24. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83(3):389-400 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568846>.
25. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005452

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=16034978.

26. Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang YK, 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* 2009;32(2):e20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171730>.
27. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007076 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419>.
28. Arezzo JC, 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* 2008;8:33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796160>.
29. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12(2):203-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631400>.
30. 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* 2005;115(3):254-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911152>.
31. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31(7):1448-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356405>.
32. Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med* 2005;6(3):225-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972086>.
33. Cohen KL, Harris S. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1987;147(8):1442-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3115210>.
34. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(24):3043-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972567>.
35. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654955>.
36. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1-2):71-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499422>.
37. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12(6):804-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262450>.
38. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856016>.

39. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):17-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257464>.
40. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, 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* 2006;29(11):2365-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065669>.
41. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, Co HU, Bautista MR, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004573 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646107>.
42. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473286>.
43. 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* 2005;43(2):71-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726875>.
44. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(4):311-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886748>.
45. Mason L, Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ, Derry S, Wiffen PJ. Systematic review of efficacy of topical rubefacients containing salicylates for the treatment of acute and chronic pain. *BMJ* 2004;328(7446):995 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=15033879.