



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Leitlinienreport

1. Auflage, 2012

Version 3

AWMF-Register-Nr.: nvl-001e

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter 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.

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf.org

AUTOREN – LEITLINIENREPORT NVL NEUROPATHIE BEI DIABETES IM ERWACHSENENALTER

Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH; Dr. med. Beate Weikert; Dr. med. Monika Nothacker, MPH (Mitarbeit Abschnitt Qualitätsindikatoren); Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. med. Ina Kopp

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– *Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse* –

Bisherige Updates Leitlinienreports zur NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter:

- **Version 3, August 2016:** Anpassungen an die Änderungen der Zusammenfassung von A- und H-Teil in der Langfassung, Aktualisierung der Autoren, Streichen des Kapitels 11 der Langfassung, Integration der Evidenztabellen in den Leitlinienreport sowie redaktionelle Änderungen
- **Version 2, Januar 2015:** Grundsätzliche Änderung der vorgegebenen Gültigkeit aller NVL von vier auf fünf Jahre, Einführung neuer Versionsnummerierung, Ergänzung der DOI sowie redaktionelle Änderungen

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Leitlinienreport, 1. Auflage. Version 3. 2012. Available from: www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000316
Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
Inhaltsverzeichnis	2
1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien	3
2 Adressaten Nationalen VersorgungsLeitlinien	4
3 Zielsetzung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter	4
3.1 Krankheitsspezifische Ziele bei der Behandlung der Neuropathie	4
4 Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe für die NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter	5
5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung	9
6 Gliederung und Fragestellungen	12
7 Quellen	14
7.1 Systematische Leitlinienrecherche	14
7.2 Auswahl der Quell-Leitlinien	18
7.3 Adaptation der Quell-Leitlinien	21
7.4 Ergänzende systematische Literaturrecherchen zu speziellen Unterthemen	21
8 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	24
8.1 Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz aus den Quell- und Referenz-Leitlinien.....	24
8.2 Empfehlungsgraduierung	27
8.3 Darstellung von Handlungsoptionen	29
8.4 Konsensuskonferenz: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse	30
9 Entwicklung von Qualitätsindikatoren	30
10 Externe Begutachtung	32
11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung	34
12 Darstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter	35
13 Anwendung, Verbreitung	36
14 Evaluation	36
15 Redaktionelle Unabhängigkeit	37
Tabellenverzeichnis	38
Abbildungsverzeichnis	39
Anhang	40
Anhang 1: Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten für die Autoren der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter.....	40
Anhang 2: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen	42
Anhang 3: Delbi-Bewertung der evidenzbasierten S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2-Diabetes	43
Anhang 4: Evidenztabellen.....	44
Literatur	97

1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben im Jahr 2003 die gemeinsame Trägerschaft über das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL-Programm) sowie die gemeinsame Finanzierung vertraglich vereinbart [1].

Ziele des NVL-Programms sind vor allem:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Bereitstellung von Lösungsvorschlägen für Nahtstellen sowohl zwischen verschiedenen Disziplinen als auch zwischen verschiedenen Versorgungssektoren (Primäre Prävention – Sekundäre Prävention – Kuration – Rehabilitation);
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren (QI);
- Verbreitung von qualitativ hochwertiger Patienteninformation durch PatientenLeitlinien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen und Qualitätsindikatoren;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch Verträge zur integrierten Versorgung bzw. Verträge zu strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet (Europarat 2002) [2].

Der Entwicklungsprozess für die **NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter** wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Auftrag von BÄK, KBV und AWMF zwischen Januar 2006 und August 2011 organisiert. Zusätzlich wurden zwischen Januar und März 2011 Qualitätsindikatoren von den Mitgliedern der Expertengruppe bewertet und abgestimmt. Methodik und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung im Rahmen des NVL-Programms sind generell im NVL-Methodenreport [3] und für die NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter im vorliegenden NVL-Report zur NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter beschrieben (Internet: www.versorgungsleitlinien.de). Die Entwicklung von Qualitätsindikatoren wird darüber hinaus im Manual Qualitätsindikatoren dargestellt [4].

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [5], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [6] des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [7], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [8] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstrumentes DELBI [9].

Bei einer Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) handelt es sich um eine „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung“ [2] und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [2].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie, handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [2; 5].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

2 Adressaten Nationalen VersorgungsLeitlinien

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich:

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden.

3 Zielsetzung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Die Nationale VersorgungsLeitlinie **Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter** stellt die Versorgung von Patienten mit dieser Folgeerkrankung des Diabetes mellitus anhand des aktuellen Stands der Evidenzbasierten Medizin dar. Sie richtet sich an die behandelnden Ärzte in allen Sektoren, insbesondere an Hausärzte, Diabetologen, Gynäkologen, Internisten, Kardiologen, Gastroenterologen, Schmerztherapeuten und Urologen. Patienten und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte PatientenLeitlinie ebenfalls angesprochen.

Diese NVL möchte die sektorübergreifende Versorgung von Patienten mit Diabetes und Neuropathie abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungskoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben.

3.1 Krankheitsspezifische Ziele bei der Behandlung der Neuropathie

Als krankheitsspezifische Ziele werden solche definiert, die durch eine Leitlinien-orientierte Behandlung für die Patienten und Versorger erreicht werden sollten. Um Übersichtlichkeit und klare Definition zu gewährleisten, werden die Ziele nach Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität geordnet.

Strukturqualität

Durch die Leitlinie soll das Bewusstsein der Nutzer hinsichtlich der Notwendigkeit des aktuellen Kenntnisstands über die Grunderkrankung und ihre Folgeerscheinungen gestärkt werden und damit die Teilnahme an **Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen** für Versorger und Patienten erhöht werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zur Anamnese- und Verlaufserhebung sollen Rate und Vollständigkeit der **Dokumentation** durch die behandelnden Personen intensiviert werden.

Durch Empfehlungen und Betrachtungen zu Aspekten des gesundheitlichen Nutzens eines selbstständigen Monitorings und Trainings soll die **Annahme von Angeboten zu Aktivität durch Patienten quantitativ und qualitativ verbessert** werden.

Durch Zuweisungs- und Dokumentationsempfehlungen soll das **Nachtstellenmanagement** zwischen ambulanter und stationärer Versorgung **verbessert** werden.

Durch entsprechende Empfehlungen und Informationen sollen die Möglichkeiten **integrierter Versorgungsansätze und interprofessioneller und interdisziplinärer Kooperationen besser genutzt** werden.

Durch umfangreiche Informationen und Empfehlungen zu ergänzenden und alternativen Behandlungsformen soll die Bekanntheit des **Spektrums von Therapiealternativen erhöht** werden.

Prozessqualität

Durch entsprechende Empfehlungen und Informationen soll die Wahrnehmung bei in der Versorgung Tätigen erhöht werden, dass die Grunderkrankung des Diabetes mellitus zur Vermeidung von Folgeerkrankungen wie der Neuropathie eine **adäquate Langzeitbetreuung erfordert**.

Durch therapeutische Handlungsempfehlungen zu der richtigen Auswahl und Anwendung der Arzneimittel soll die **Pharmakotherapie von Patienten optimiert und die Anwendung überflüssiger und obsoleter Therapien verhindert** werden.

Durch Empfehlungen und Erklärungen zum Stellenwert der Prävention soll der **Patientenanteil mit regelmäßig durchgeführten effizienten Früherkennungsmaßnahmen erhöht** werden.

Durch Hinweise zur Pflege und Erstellung von Handlungsalgorithmen zur Behandlung von Patienten mit einer diabetischen Neuropathie im Rahmen einer **Operation oder intensivmedizinischen Betreuung** soll die **Versorgung** in diesen Bereichen **verbessert** werden.

Ergebnisqualität

Durch Empfehlungen und Informationen zu Risikofaktoren, Prävention und Diagnostik soll bei allen Beteiligten in der Versorgung ein stärkeres Augenmerk auf Prävention und frühzeitige Erkennung gerichtet werden, um das **Auftreten neuropathischer Folgeerkrankungen zu vermindern**.

Durch Empfehlungen und Informationen zu den Ursachen der Neuropathie und adäquater Diagnostik soll der **Anteil an Patienten, die einer erfolgreichen Therapie zugeführt werden können, maximiert** werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zur gegenwärtig optimalen Therapie der Neuropathie soll die **Rate an vermeidbaren Verschlechterungen, Komplikationen und Krankenhauseinweisungen gesenkt** werden.

Durch Anleitungsempfehlungen und Hinweise zur Pflege der an Neuropathie Erkrankten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich sollen **die ganzheitliche Versorgung** sowie die **Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität** der Patienten **verbessert** werden.

Durch Behandlungsempfehlungen zu einer **optimalen nichtpharmakologischen und pharmakologischen Versorgung** soll der **Anteil von Patienten mit vermehrten Teilhabemöglichkeiten** erhöht werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zum Nutzen von Information und Schulung der Patienten, soll **deren Therapietreue verbessert und der Ressourceneinsatz effizienter** werden.

Durch angemessene Information soll erreicht werden, dass den in der Versorgung Tätigen die **Konsequenzen** von unzureichender Diagnostik und Therapie für **die körperlichen Funktionen** und die **seelischen sowie sozialen Folgen** bewusst werden.

Durch Informationen zu häufigen Komorbiditäten sollen nachteilige Effekte infolge einer inadäquaten Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlafstörung, Depression, Angststörungen) vermindert werden.

4 Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe für die NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Die Träger der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter sind BÄK, KBV und AWMF. Primäre Ansprechpartner in der Benennung von Leitlinien-Autoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch die Träger angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die NVL-Expertengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Die Leitlinien-Gruppe wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren multidisziplinär zusammengesetzt.

Die Leitlinien-Gruppe bestand aus Vertretern der Steuergruppe Diabetes, welcher die inhaltliche Koordination aller NVL-Module zum Thema Typ-2-Diabetes und Folgeerkrankungen oblag, sowie aus Vertretern, welche speziell für das NVL-Modul der diabetischen Neuropathie fungierten und spezielle Expertise auf diesem Gebiet hatten.

In der ersten konstituierenden Sitzung wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der NVL durch die Experten geprüft. Die anwesenden Mitglieder des Expertenkreises der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter empfahlen die Einbeziehung weiterer Experten aus folgenden Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (Begründung: hohe Koinzidenz von Schmerzen und diabetischer Neuropathie und der damit verbundenen Minderung der Lebensqualität);
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (Begründung: hohe Koinzidenz von Blasenfunktionsstörungen, Sexualstörungen und diabetischer Neuropathie);
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Begründung: häufiges Auftreten kardialer Komplikationen bei diabetischer Neuropathie);
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (Begründung: häufiges Auftreten gastrointestinaler Komplikationen und Symptome bei diabetischer Neuropathie).

Somit wurden Anfragen bei den entsprechenden Fachgesellschaften vorgenommen und die unten angegebenen Fachgesellschaftsvertreter benannt.

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Entwicklungsprozesses der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen des Expertenkreises als Beobachter entsandt.

Insgesamt fanden im Zeitraum Januar 2007 bis August 2011 19 Sitzungen (inklusive Telefonkonferenzen) der Leitlinien-Gruppe NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter statt.

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen, die an der Erstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL- Gruppe
Prof. Dr. med. Björn Ellger	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Str. 33 48149 Münster	Schriftführer Kapitel 9 und 10; stimmberechtigter Autor
Prof. em. Dr. med. F. Arnold Gries	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		Schriftführer Kapitel 1; stimmberechtigter Autor; bis 09/2009
Prof. Dr. med. Manfred Haslbeck	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Institut für Diabetesforschung Kölner Platz 1 80804 München	Schriftführer Kapitel 1, 2, 3, 4 und 10; stimmberechtigter Autor
Dr. med. Peter Hübner	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Klinik Niederrhein Postfach 10 07 63 53445 Bad-Neuenahr-Ahrweiler	Schriftführer Kapitel 8 und 10; stimmberechtigter Autor
PD Dr. med. Jutta Keller	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	Medizinischen Klinik Israelitisches Krankenhaus Orchideenstieg 14 22297 Hamburg	Schriftführerin Kapitel 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10; stimmberechtigte Autorin
Prof. Dr. med. Peter Layer	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	Ärztlicher Direktor und Direktor der Medizinischen Klinik Israelitisches Krankenhaus Orchideenstieg 14 22297 Hamburg	wurde vertreten durch Frau PD Dr. med. Jutta Keller

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL- Gruppe
Prof. Dr. med. Christoph Maier	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)	Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH Leitender Arzt der Abteilung Schmerztherapie Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 44789 Bochum	Schriftführer Kapitel 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10; stimmberechtigter Autor
Prof. Dr. med. Nikolaus Marx	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Universitätsklinikum Aachen Direktor der Medizinischen Klinik I: Kardiologie, Pneumologie und Angiologie RWTH Aachen Pauwelsstraße 30 52074 Aachen	Schriftführer Kapitel 3, 1, 2, 4, 5, 6 und 10; stimmberechtigter Autor
Prof. Dr. med. Bernhard Neundörfer	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Gemeinschaftspraxis für Neurologie Platenstraße 56 91054 Erlangen	Schriftführer Kapitel 1, 2, 3, 4 und 10 ; stimmberechtigter Autor, bis 05/2016
Prof. Dr. med. Dieter Heuß	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)		Ab 06/2016
Prof. Dr. med. Jürgen Pannek	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Schweizer Paraplegiker Zentrum Chefarzt Neuro-Urologie Postfach 6207 Nottwil	Schriftführer Kapitel 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10;
Prof. Dr. med. Hilmar Prange	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Zentrum für Neurologie Medizinische Universitäts-Klinik Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen	Schriftführer Kapitel 8 und 10; stimmberechtigter Autor
Dr. med. Hannes Rietzsch	Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS)	Universitätsklinikum C.G. Carus an der TU Dresden Medizinische Klinik III Fetscherstr. 74 01307 Dresden	Reviewer
Prof. Dr. med. Stefan Wilm	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DE-GAM)	Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Private Universität Witten/Herdecke gGmbH Alfred-Herrhausen-Strasse 50 58448 Witten	Schriftführer Kapitel 8 und 10; stimmberechtigter Autor
Prof. Dr. med. Dan Ziegler	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) / Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Institut für Klinische Diabetologie Deutsches Diabetes-Zentrum Auf'm Hennekamp 65 40225 Düsseldorf	Schriftführer Kapitel 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10; stimmberechtigter Autor

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL- Gruppe
Prof. Dr. med. Bernd Richter ¹	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group	Leiter der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group Heinrich-Heine-Universität Klinik Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung Moorenstrasse 5 40225 Düsseldorf	Beteiligter an Kapitel 6
Mitglieder der Steuergruppe			
Prof. Dr. med. Harald Abholz	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Leiter der Abt. Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum, Düsseldorf	Koordination und Review aller Diabetes-Module; stimmberechtigter Autor
Dr. rer. medic. Nicola Haller	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)	Medizinpädagogin Medipäd Am Mitterfeld 11 86415 Mering	Koordination und Review aller Diabetes-Module; stimmberechtigte Autorin
Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	Facharzt für Innere Medizin; Diabetologe; Endokrinologe	Koordination und Review aller Diabetes-Module; stimmberechtigter Autor
Prof. Dr. med. Joachim Spranger	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Stellvertretender Direktor, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin-Franklin Hindenburgdamm 30 12007 Berlin	Koordination und Review aller Diabetes-Module; stimmberechtigter Autor; 03/2009-03/2012
Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		ab 04/2013
Redaktion und Moderation			
Prof. Dr. med. Ina Kopp	Kommission Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement Philipps-Universität Karl-von-Frisch-Str. 1 35043 Marburg	Moderation
Dr. med. Beate Weikert (seit Februar 2009)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin Tiergartentower, Straße des 17. Juni 106-108 10623 Berlin	Methodische Begleitung, Redaktion, Schriftführung
Dr. med. Berit Meyerrose	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Methodische Begleitung, Redaktion, Schriftführung

¹ am Kapitel Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie beteiligter Autor

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL-Gruppe
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion; Schriftführung
Dr. med. Monika Nothacker, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Methodische Begleitung bei der Entwicklung der Qualitätsindikatoren
Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Leiter des Programms für NVL

Tabelle 2: Kapitelübersicht zur NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (Stand 2011)

1	Definition und Epidemiologie
2	Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie
3	Basisdiagnostik
4	Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen
5	Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention
6	Spezifische therapeutische Maßnahmen
7	Psychosoziale Aspekte und Komorbidität
8	Rehabilitation und Schulung
9	Perioperative Betreuung
10	Versorgungskoordination
11	Qualitätsindikatoren

5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung

Ziel der Patientenbeteiligung am Programm für NVL ist einerseits die Berücksichtigung der Patientensicht bei der Erstellung der NVL und andererseits die Erarbeitung von Patientenversionen der NVL. Die Beteiligung von Betroffenen an der NVL-Erstellung und -Begutachtung erfolgt in Abstimmung mit dem Patientenforum bei der Bundesärztekammer.

Das Patientenforum wurde im Jahr 2002 auf eine Initiative der Bundesärztekammer [10] hin gegründet und ist ein Zusammenschluss der folgenden Organisationen und Institutionen:

- BAG SELBSTHILFE e. V. - Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen;
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V.;
- FORUM chronisch Kranker und behinderter Menschen im PARITÄTISCHEN;
- Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern);
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV).

Das Forum dient als Plattform eines gemeinsamen Erfahrungsaustauschs zwischen Ärzteschaft und Patientenselbsthilfe im Hinblick auf Informationen und Anliegen.

Auf ausdrücklichen Wunsch des Patientenforums erfolgte die Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung durch

- die Möglichkeit durch schriftliche Kommentierung und/oder eine Teilnahme an den NVL-Sitzungen, am Entwicklungsprozess der NVL aktiv teilzunehmen sowie
- die Möglichkeit zur Teilnahme am Konsensusprozess sowie
- die Entwicklung einer PatientenLeitlinie auf der Grundlage der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter.

Zu diesem Zweck wurde vom Patientenforum eine themenspezifische Gruppe aus Fachleuten eingesetzt.

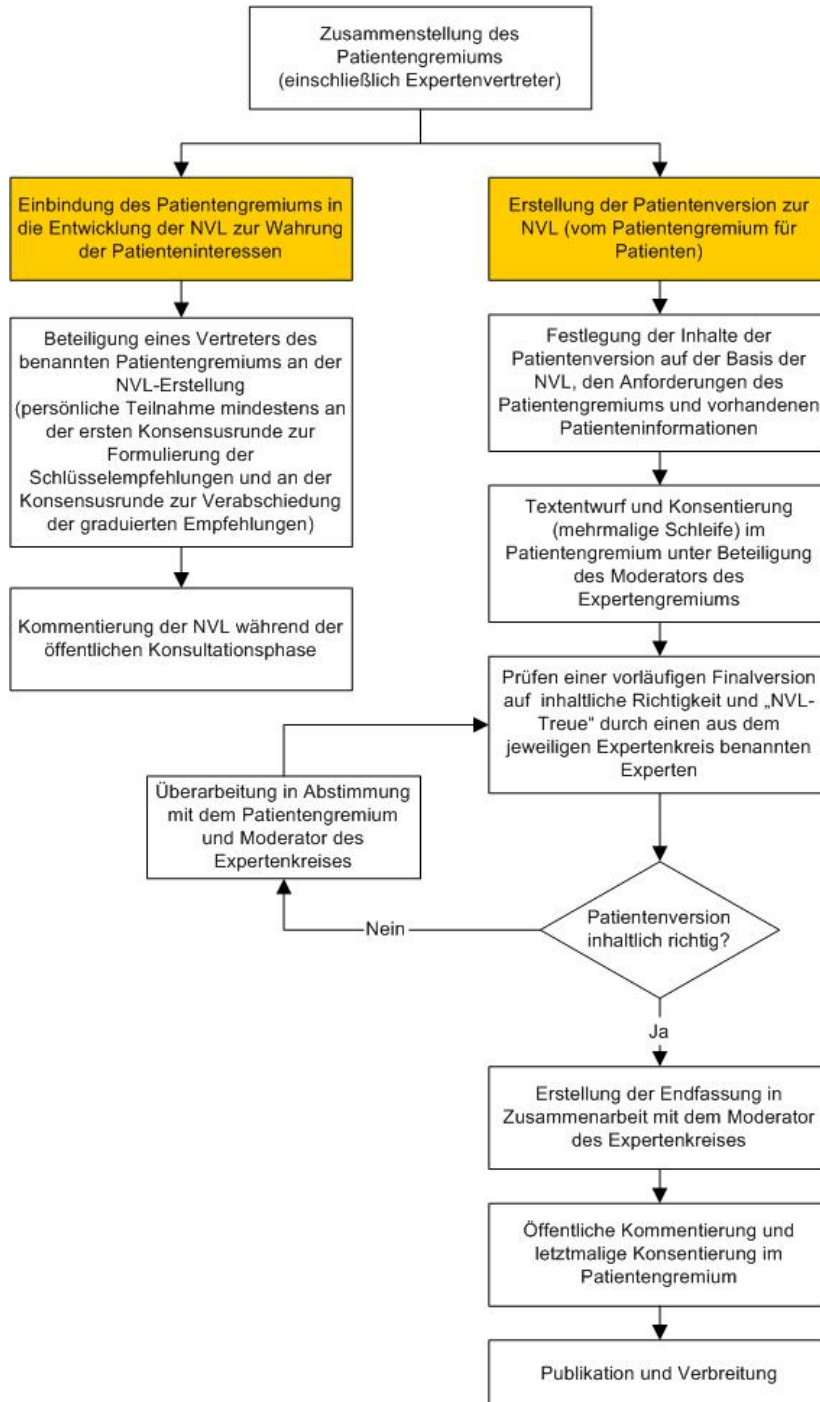
Die Interessenvertretung der von Diabetes betroffenen Personen übernehmen im Rahmen der Entwicklung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter zwei Patientenvertreterinnen der Steuergruppe Diabetes:

- Frau Hannelore Loskill; Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe)
- Frau Almut Suchowerskyj; Deutscher Diabetiker Bund (DDB)

Aufgrund der Tatsache, dass die aufgeführten Patientenvertreterinnen Ansprechpartnerinnen für alle in Entwicklung befindlichen NVL-Module zum Thema Typ-2-Diabetes und Folgeerkrankungen sind, war es ihnen aus zeitlichen Gründen nicht möglich, an allen NVL-Sitzungen teilzunehmen.

Die im Expertenkreis diskutierten Arbeitsfassungen der NVL sowie der konsentierter Konsultationsentwurf der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wurde jedem Mitglied des Patientengremiums mit der Bitte um Kommentierung zugesandt. Die aus dem Patientengremium eingegangenen Kommentare wurden für die Patientenfassung sowie für die jeweilige Version der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter berücksichtigt. Zur Einbeziehung der Patienten siehe auch: www.leitlinien.de/patienten/patientenbeteiligung

Abbildung 1: Ablaufschema Übersicht zur Patientenbeteiligung



6 Gliederung und Fragestellungen

Die Gliederung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter orientierte sich an den Gliederungen der Quell-Leitlinien. Prinzipiell sollten vor allem die Diagnose- und Therapiekapitel in die Abschnitte „Sensomotorische diabetische Polyneuropathie“ und „Autonome diabetische Neuropathie“ unterteilt werden. Der Leitlinien-Gruppe war es auch wichtig, in den einzelnen Kapiteln zwischen hausärztlichem Sektor und spezialisierten Einrichtungen zu unterscheiden. Die NVL hatte zum Ziel, das Wissen um evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Optionen zu erweitern, auch wenn ausgewählte Maßnahmen nur an spezialisierten Zentren zur Verfügung stehen. Die Gliederungen der Quell-Leitlinien wurden um weitere wichtige Themen wie „Rehabilitation“ und „Psychosoziale Aspekte und Komorbidität“ erweitert. Des Weiteren entstand ein themenübergreifendes Kapitel, welches die Versorgungskoordination adressiert und wichtige Nahtstellen in klinischen Algorithmen visualisiert.

Auf dieser Grundlage wurde die dargelegte Gliederung konsentiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Gliederung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (Stand 2011)

- 1 Definition und Epidemiologie**
- 2 Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie**
 - Risikofaktoren und -indikatoren
 - Screening-Untersuchungen
 - Screening-Intervalle
- 3 Basisdiagnostik**
 - Basisdiagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie
 - Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie
- 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen**
 - Weiterführende Diagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie (u. a. Schmerzdiagnostik, Differenzialdiagnostische Abgrenzung)
 - Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie (u. a. Diagnostik der kardialen Autonomen Diabetischen Neuropathie, der ADN am Gastro- und Urogenitaltrakt und weiterer klinischer Manifestationen einer ADN)
- 5 Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention**
 - Therapieziele
 - Allgemeine Behandlungsstrategien
 - Prävention
 - Verlaufskontrollen
- 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen**
 - Spezifische Therapiemaßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie (u. a. medikamentöse, nichtinvasive-nichtmedikamentöse und invasive Schmerztherapie)
 - Spezifische Therapiemaßnahmen bei kardialer Autonomer Diabetischer Neuropathie (u. a. Modulation des autonomen Tonus, symptomatische Therapien)
 - Spezifische Therapiemaßnahmen bei ADN am Gastrointestinaltrakt (u. a. kausale Therapie, symptomatische Therapie)
 - Spezifische Therapiemaßnahmen bei ADN am Urogenitaltrakt (u.a. Therapie bei diabetischer Zystopathie, Harnwegsinfektionen, Erektile Dysfunktion)
- 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität**
 - Komorbidität mit psychischen Erkrankungen (u. a. Depression, Alkoholabhängigkeit)
 - Somatische Komorbiditäten (u. a. Schmerzen, Sexualität)
 - Lebensqualität
- 8 Rehabilitation und Schulung**
 - Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes und Neuropathie
 - Besonderheiten der Rehabilitation
 - Ernährungsmedizin/Diätetik
 - Gesundheitsbildung und Psychosoziale Betreuung
 - Sozialmedizinische Aspekte
- 9 Perioperative Betreuung**
 - ADN im perioperativen Verlauf

- Diagnostische Hinweise auf eine ADN im perioperativen Setting
- Diagnose- und Therapieoptionen

10 Versorgungskoordination

11 Qualitätsindikatoren

Folgende inhaltliche Festlegungen wurden bereits in der ersten konstituierenden Sitzung getroffen: Das Kapitel zur weiterführenden Diagnostik soll detaillierter als in den bisherigen Leitlinien behandelt werden. Wichtige Schritte sollen möglichst in grafischen Algorithmen veranschaulicht werden. Dabei sollen insbesondere die spezifische Zielsetzung der jeweiligen Verfahren benannt und eine Eingrenzung auf die wichtigsten Verfahren angestrebt werden. Das Kapitel zu den spezifischen therapeutischen Maßnahmen soll medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen umfassen. Zur medikamentösen Schmerztherapie sollen eine systematische Literaturrecherche und eine Evidenzaufbereitung erfolgen. Bei der Therapie sollen die Lebensqualität und die sozialmedizinische Betreuung des Patienten berücksichtigt werden. Im weiteren Erstellungsprozess der NVL wurde festgelegt, den sozialmedizinischen Aspekten ein eigenständiges Kapitel zu widmen.

Den Empfehlungen und klinischen Algorithmen der Kapitel liegen spezifische Fragestellungen zugrunde, welche zu Beginn des NVL-Erstellungsprozesses festgelegt und im Verlauf der NVL-Entwicklung durch den Expertenkreis der Leitlinie ergänzt wurden. Die Fragestellungen orientierten sich in erster Linie auch an den im Kapitel 7 genannten Quelleitlinien. Einige Themenschwerpunkte wurden jedoch gar nicht oder nur unzureichend in diesen Leitlinien abgebildet, wodurch zu den Kapiteln 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen, 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität, 8 Rehabilitation und Schulung verstärkt offene Fragestellungen zu bearbeiten waren.

In Tabelle 4 sind die in dieser NVL adressierten Fragestellungen dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht der den Empfehlungen und klinischen Algorithmen der NVL zugrundeliegenden Fragestellungen (im Laufe des Leitlinien-Erstellungsprozesses ergänzt)

Kapitel	Fragestellungen
Kapitel 1	<p>Definition und Epidemiologie</p> <p>Wie wird eine diabetische Neuropathie definiert und klassifiziert?</p> <p>Welche Organsysteme können von einer diabetischen Neuropathie betroffen sein und welche Symptome lassen sich unterscheiden?</p> <p>Wie häufig tritt eine diabetische Neuropathie auf?</p>
Kapitel 2	<p>Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie</p> <p>Welche Risikofaktoren für eine diabetische Neuropathie sind bekannt?</p> <p>Wie lässt sich eine diabetische Neuropathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes frühzeitig erkennen?</p> <p>Wann und wie häufig sollte auf eine diabetische Neuropathie gescreent werden?</p> <p>Welche speziellen Screening-Tests stehen für eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie und eine autonome diabetische Neuropathie zur Verfügung?</p>
Kapitel 3	<p>Basisdiagnostik</p> <p>Welche Maßnahmen gehören zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie oder eine autonome diabetischen Neuropathie, welche im hausärztlichen Bereich durchgeführt werden sollten?</p> <p>Wann gilt der Verdacht einer diabetischen Neuropathie als bestätigt?</p> <p>Wann sollte ein Patient an einen spezialisierten Arzt/an ein spezialisiertes Zentrum für eine weiterführende Diagnostik überwiesen werden?</p>
Kapitel 4	<p>Weiterführende Diagnostik</p> <p>Welche Maßnahmen gehören zur weiterführenden Diagnostik einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie oder einer autonomen diabetischen Neuropathie im fachspezifischen Versorgungsbereich?</p> <p>Welche Indikationen gibt es für eine weiterführende Diagnostik?</p> <p>Bei welchem Facharzt bzw. in welcher spezialisierten Einrichtung werden die speziellen weiterführenden Untersuchungen und Tests angeboten?</p>

Kapitel	Fragestellungen
Kapitel 5	<p>Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention</p> <p>Welche Rolle spielt eine kausale Therapie bei diabetischer Neuropathie?</p> <p>Welche allgemeinen Behandlungsstrategien gibt es zur Prävention und Verzögerung der Progression einer diabetischen Neuropathie?</p> <p>Zu welchen lebensstilmodifizierenden Maßnahmen sollten die Patienten mit diabetischer Neuropathie beraten werden?</p>
Kapitel 6	<p>Spezifische therapeutische Maßnahmen</p> <p>Welche medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen gibt es für Schmerzen bei einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie oder für Symptome bei einer autonomen diabetischen Neuropathie?</p> <p>Welche Indikationen liegen für eine symptomorientierte Therapie vor?</p> <p>Welche Nebenwirkungen oder Risiken sollten bedacht werden?</p>
Kapitel 7	<p>Psychosoziale Aspekte und Komorbidität</p> <p>Welche Komorbiditäten sind häufig bei Patienten mit diabetischer Neuropathie?</p> <p>Wie sollte die Diagnostik und Therapie von Komorbiditäten aussehen?</p> <p>Wann sollte an einen fachärztlichen Kollegen/spezialisierten Arzt überwiesen werden?</p>
Kapitel 8	<p>Rehabilitation und Schulung</p> <p>Bei welchen Konstellationen sollte Menschen mit diabetischer Neuropathie eine Rehabilitation angeboten werden?</p> <p>Welche Besonderheiten der Rehabilitation sind bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie und/oder bei autonomer diabetischer Neuropathie zu beachten?</p> <p>Welche sozialmedizinischen Aspekte sind bei Menschen mit Diabetes zu berücksichtigen?</p>
Kapitel 9	<p>Perioperative Betreuung</p> <p>Welche Komplikationen sind durch das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie im perioperativen Verlauf zu beachten?</p> <p>Welche präoperativen Maßnahmen bei elektiven Eingriffen sind zur Detektion einer autonomen diabetischen Neuropathie durchzuführen?</p>
Kapitel 10	<p>Versorgungskoordination und Schnittstellen</p> <p>Welcher Versorgungsbereich ist für die Grund- und Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zuständig?</p> <p>Welche Schnittstellen sind zwischen den verschiedenen Versorgungsbereichen zu beachten?</p> <p>Bei welchen Indikationen sollten Menschen mit Diabetes an Spezialisten und/oder spezialisierte Einrichtungen überwiesen werden?</p> <p>Wie kann die Versorgung von Menschen mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie und autonomer diabetischer Neuropathie in klinischen Algorithmen veranschaulicht werden?</p>

7 Quellen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [3] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [5] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Erarbeitung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter **aufbereitete Evidenzdarlegungen aus nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien** zu berücksichtigen, in denen die konsentierten Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

7.1 Systematische Leitlinienrecherche

Die systematische Leitlinienrecherche erfolgte im September 2007 und umfasste in deutsch oder englisch verfasste und veröffentlichte Leitlinien. Hauptsächlich wurde systematisch nach Leitlinien und HTA-Berichten in der Literaturdatenbank Pubmed gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Begriffe zur Erkrankung orientierten sich an den Bezeichnungen des ICD 10 sowie den in anderen Recherchen üblichen Begriffskombinationen und -abkürzungen. Die in Pubmed verwendeten MeSH-Begriffe waren: „Diabetic Neuropathies“[Mesh], „Peripheral Nervous System Diseases“[Mesh], „Guidelines“[Mesh] und „Practice Guidelines“[Mesh].

Neben der Pubmed-Recherche erfolgte eine Suche in fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken nach weiteren, nicht in Pubmed veröffentlichten, themenrelevanten Leitlinien.

Tabelle 5: Verwendete Suchbegriffe im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche in Pubmed

	englisch	deutsch
Dokumenttyp	Guideline/s Practice Guideline/s, consensus development conferences Recommendation/s standard statement/s good clinical practice/s	Leitlinie/n, Standard/s, Empfehlung/en, Richtlinie/n
Erkrankung	Diabetes mellitus Peripheral Nervous System Diseases [MeSH] pain neuropathic pain painful neuropathy central pain pain symptoms painful polyneuropathies postherpetic neuralgia PHN PPN	Diabetes mellitus Sensomotorische periphere Neuropathie Neuropathischer Schmerz
Maßnahmen	pharmacological treatment	Medikamentöse Behandlung

Die vollständige Suchstrategie sowie die Trefferzahlen der Pubmed-Recherche können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Leitlinienrecherche in Pubmed (Datum: 30.09.2007)

#10	Search ((#8) AND (#7)) AND (#5) Limits: published in the last 5 years, Humans, Practice Guideline, Guideline, English, German	11
#9	Search ((#8) AND (#7)) AND (#5)	372
#8	Search ((#6) OR (#3)) OR (#4)	115.081
#7	Search diabetes mellitus	235.907
#6	Search "Diabetic Neuropathies"[Mesh]	12.163
#5	Search (#1) OR (#2)	251.014
#4	Search "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh]	91.935
#3	Search neuropathies[TIAB] OR neuropathy[TIAB] OR polyneuropathy[TIAB] OR polyneuropathies[TIAB]	41.363
#2	Search guideline*[TIAB] OR recommendation*[TIAB] OR consensus*[TIAB]	216.271
#1	Search Guidelines[Mesh] OR Practice Guidelines[Mesh]	62.608

Trefferzahl insgesamt: 62.608; Relevante Treffer: 11

In Tabelle 7 und Tabelle 8 findet sich ein Überblick zu allen durchsuchten fachübergreifenden und fachspezifischen Datenbanken mit den entsprechenden Trefferzahlen.

Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche in fachübergreifenden Leitliniendatenbanken

Datenbankname	Trefferanzahl	Anzahl relevanter Treffer	Anzahl nach Dublettenkontrolle
AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality), USA	0	0	0
AMA (Alberta Medical Association), CDN	0	0	0
AMA (American Medical Association), USA	0	0	0
AMA (Australian Medical Association), AUS	0	0	0
ACPM (American College of Preventive Medicine), USA	0	0	0
AKDÄ (Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft), D	1	1	1
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften), D	20	7	7
British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines, USA	1	1	1
BÄK (Bundesärztekammer), D	0	0	0
Canadian Task Force on Preventive Health Care, CDN	0	0	0
CCGC (The Colorado Clinical Guidelines Collaborative), USA	2	1	1
CDC (Centers for Disease Control and Prevention), USA	0	0	0
CHSR (Centre for Health Services Research)/Univ. of Newcastle, GB	0	0	0
CPSM (College of Physicians & Surgeons of Manitoba), CDN	0	0	0
CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team)	0	0	0
DOH (Department of Health), GB	0	0	0
Equip	0	0	0
GAC (Guidelines Advisory Committee), CDN	19	2	2
G-I-N (Guidelines International Network), INT	4	0	0
Group Health Northwest, USA	155	0	0
Health Canada LCDCC (Laboratory Centre for Disease Control) STD-Guidelines, CDN	0	0	0
HCFA (Health Care Financing Administration), USA	0	0	0
HSTAT (Health Services Technology Assessment Texts), USA	3	0	0
Humana Quality Improvement, USA	0	0	0
ICSI (Institute for Clinical Systems Integration)	1	1	1
IHS (Institute of Health Sciences)/Univ. of Oxford, GB	0	0	0
CMI (Kaiser Permanente's Care Management Institute), USA	1	1	1
Medical Journal of Australia, AUS	0	0	0
Ministry of Health Singapore, SG	1	1	1
NZGG (New Zealand Guidelines Group), NZ	1	1	0
NGC (National Guideline Clearinghouse)	245	20	18
NHMRC (National Health and Medical Research Council), AUS	5	1	1
NICE (National Institute for Clinical Excellence), GB	5	0	0
NIH (National Institutes of Health), USA	0	0	0
NLH (National Library of Health), GB	5	3	3

Datenbankname	Trefferanzahl	Anzahl relevanter Treffer	Anzahl nach Dublettenkontrolle
NSW Health, AUS	0	0	0
Paralyzed Veterans of America, USA	0	0	0
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), GB	1	1	1
Universität Witten/Herdecke, D	0	0	0
Virtual Hospital, Univ. of Iowa, USA	0	0	0
VPQHC (Vermont Program for Quality in Health Care), CDN	1	1	1
WHO (World Health Organization)	0	0	0
Summe	471	42	39

Trefferzahl insgesamt: 471; Anzahl relevanter Treffer nach Dublettenkontrolle: 39

Tabelle 8: Ergebnisse der Recherche in fachspezifischen Leitliniendatenbanken

Datenbankname	Trefferanzahl	Anzahl relevanter Treffer	Anz. nach Dublettenkontrolle
Allgemeinmedizin			
AAFP (American Academy of Family Physicians), USA	1	1	1
AAP (American Academy of Pediatrics), USA	0	0	0
AAPM (American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation), USA	0	0	0
ABFM (Am. Board of Family Medicine), USA	0	0	0
ACP (American College of Physicians), USA	2	1	1
AGS (American Geriatrics Society), USA	1	1	1
RACGP (Royal Australian College of General Practitioners), AUS	1	1	1
RCGP (Royal College of General Practitioners), GB	1	1	1
RCP (Royal College of Physicians of London), GB	0	0	0
Royal New Zealand College of General Practitioners, NZ	0	0	0
Diabetologie, Stoffwechsel und Ernährung			
AADE (American Association of Diabetes Educators)	0	0	0
American Diabetes Association	5	5	0
American Dietetic Association	0	0	0
American Healthways	1	1	1
Australian Diabetes Society	0	0	0
British Diabetes Association/Diabetes UK	0	0	0
Deutsche Diabetes Gesellschaft	1	1	1
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga)	0	0	0
IDF (International Diabetes Federation, Europe)	1	1	1
Neurologie			
AAN (American Academy of Neurology)	3	3	2
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	1	1	0
EFNS (European Federation of Neurological Societies)	2	0	0

Datenbankname	Trefferanzahl	Anzahl relevanter Treffer	Anz. nach Dublettenkontrolle
Schmerzen			
AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons), USA	0	0	0
AAPM (American Academy of Pain Medicine), USA	0	0	0
APS (American Pain Society), USA	0	0	0
Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	0	0	0
Summe	20	17	10

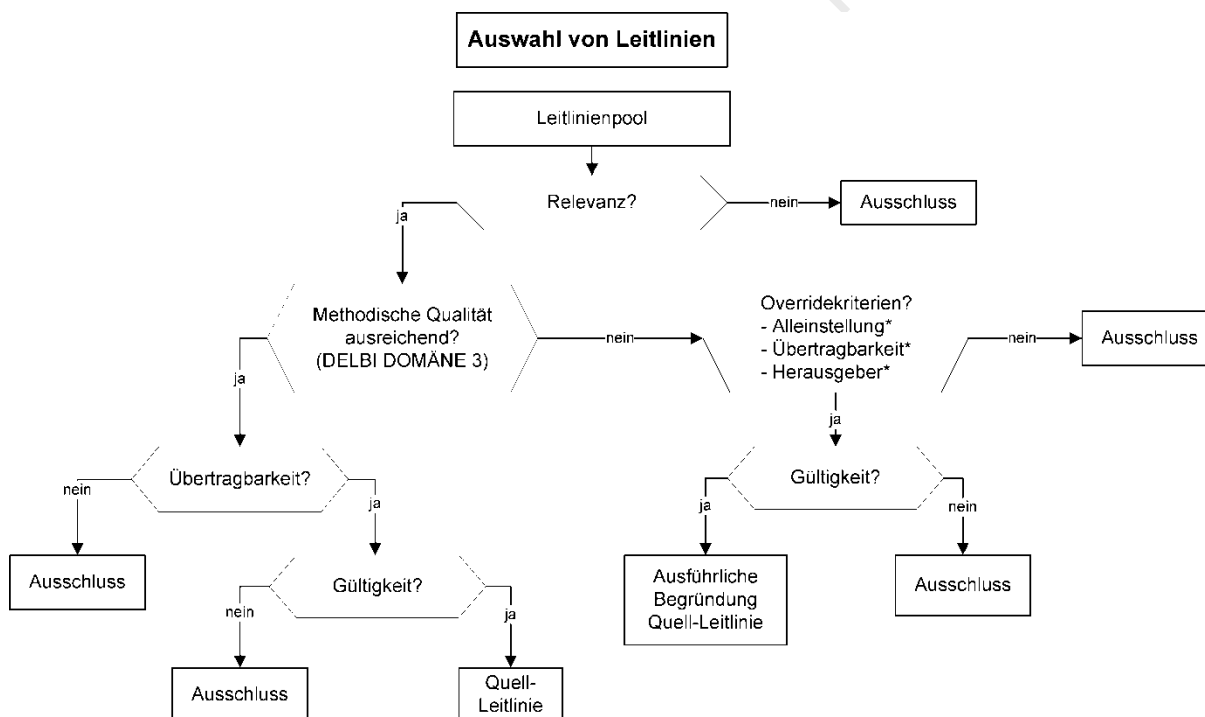
Trefferanzahl insgesamt: 20, Anzahl relevanter Treffer nach Dublettenkontrolle: 10

Die systematische Recherche in Pubmed ergab 11 Treffer zum Thema diabetische Neuropathie, die Recherche in fachübergreifenden oder fachspezifischen Datenbanken 60 Treffer. Insgesamt wurden demnach nach Dublettenkontrolle 71 Treffer auf Titel- und Abstractebene nach Ihrer Relevanz und Aktualität überprüft.

7.2 Auswahl der Quell-Leitlinien

Die Auswahl der Quell-Leitlinien erfolgte nach a priori festgelegten Kriterien in drei Schritten (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Kriterien für die Auswahl von Leitlinien



- * Bei unzureichender Methodik können Leitlinien ganz oder in Teilen verwendet werden, wenn
- die Leitlinie evtl. methodisch nicht anders zu erstellen ist;
 - die Leitlinie nicht interessengeleitet sind;
 - die Leitlinie von in Deutschland anerkannten Institutionen herausgegeben wurde und sie in der öffentlichen Diskussion von Bedeutung ist;
 - keine internationale Leitlinie zur Verfügung steht.

Schritt 1: Sichtung der Leitlinientitel und verfügbaren Kurzbeschreibungen (Abstracts) nach folgenden Einschluss-Kriterien:

- a. Relevanz der Leitlinie für das NVL-Thema aufgrund von
 - Themensetzung,
 - Fragestellungen und
 - Zielen der Leitlinie;
- b. Anwendbarkeit und Übertragbarkeit der Empfehlungen der Leitlinie auf das deutsche Gesundheitssystem möglich:
- c. Veröffentlichung der Leitlinie in deutscher oder englischer Sprache.

Bereits im ersten Schritt wurde die Annahme der Expertengruppe der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter bestätigt, dass insgesamt nur eine begrenzte Anzahl an nationalen und internationalen Leitlinien speziell zum Thema der diabetischen Neuropathie vorliegt. Trotz des komplexen Krankheitsbilds der diabetischen Neuropathie wird diese Folgeerkrankung selten ausführlich in separaten Modulen abgehandelt, sondern vor allem in kurzen Unterkapiteln von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Typ-1- und/oder Typ-2-Diabetes.

Nach Durchsicht der Volltexte fanden sich insgesamt acht nationale und internationale Leitlinien, welche in eigenständigen Modulen die Diagnostik und Therapie der diabetischen Neuropathie ausführlicher behandelten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche identifizierte potentiell relevante Leitlinien

Herausgeber	Titel, Erscheinungsjahr
Englisch	
American Diabetes-Association (ADA), USA	Diabetic Neuropathies - A statement by the American Diabetes Association, 2005 [11]
American Diabetes Association (ADA), USA	American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes, 2005 sowie Updates ¹ [12; 13]
	Consensus Guidelines: Assessment, Diagnosis, and Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain, 2006
	International Guidelines on the Out-patient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1998
International Diabetes Federation (IDF), Europa	Global Guideline for Type 2 Diabetes: International Diabetes Federation - Clinical Guidelines Task Force; Chapter 16: Nerve damage, 2005
European Federation of Neurological Societies (EFNS), Europa	EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, 2006
Deutsch	
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutschland	Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, 2005 [14]
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutschland	Praxis-Leitlinien Diabetische Neuropathie [15]

¹ Verschiedene Updates der Position Statements der ADA wurden im Laufe des NVL-Entwicklungsprozesses publiziert. Es erfolgte ein kontinuierliches Update der Referenzen und ein Abgleich der Empfehlungen in der NVL.

Schritt 2: Sichtung der Volltexte und Anhänge der Leitlinien nach folgenden Einschluss-Kriterien:

a. Methodische Güte der Leitlinie

- Evidenzbasierung (Empfehlung-Evidenz-Verknüpfung, Herkunft der Evidenz transparent) und/oder
- Konsensbasierung (formalisiert?)

b. Spezial-Fälle

- Urheber-, Herausgeber- und/oder federführende Organisationen der Leitlinie sind überregional bedeutend,
- Leitlinien, die nach informierter Beurteilung keine klare Evidenzbasierung oder Konsensusbasierung aufweisen, aber aufgrund ihrer medizinischen Bedeutung der Empfehlungen dennoch als mögliche „second-line“ Quelle weiter bereitgehalten werden sollen.

Schritt 3: Qualitätsbewertung der Leitlinien mithilfe der Domäne 3 des DELBI-Instruments [9] in zwei Schritten:

- Erstellung von jeweils zwei unabhängigen Bewertungen der Leitlinie;
- Diskussion der Unstimmigkeiten in der Bewertung und Konsentierung für eine gemeinsame Endbewertung.

Bei ausreichender Punktzahl/ausreichender methodologischer Qualität der Leitlinie wurde diese als Quell-Leitlinie eingestuft.

Die Ergebnisse wurden in einer Leitliniensynopse zusammengestellt. Diese Synopse enthielt alle potentiell relevanten Leitlinien und deren Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung der folgenden Kriterien: Evidenzbasierung, systematische Literaturrecherche und Leitlinienadaptation an Quell-Leitlinien sowie diabetische Neuropathie als Kapitel oder eigenständiges Leitlinienmodul. Diese Leitliniensynopse kann bei der Leitlinien-Redaktion eingesehen werden.

In der 1. Sitzung des Expertenkreises der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter vom 24. Januar 2007 wurde anhand der Ergebnisse der Synopse festgelegt, die deutsche evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ aus dem Jahre 2004 aufgrund ihrer Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem und der nachvollziehbaren Evidenzbasierung als Quell-Leitlinie zu verwenden. Dies wurde durch die AWMF unterstützt. Weitere internationale Leitlinien wie beispielsweise die Position Statements der American Diabetes-Association (ADA) werden aufgrund ihrer umfangreichen Abhandlung der Versorgung von Menschen mit Diabetes ebenfalls als Quell-Leitlinien herangezogen. Der Expertenkreis wurde in dieser Sitzung gebeten, bei Kenntnis weiterer relevanter Leitlinien, diese zur Verfügung zu stellen. Es wurden unter anderem explizit als mögliche Referenz-Leitlinien genannt: die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum neuropathischen Schmerz sowie eine der Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Die methodische Qualität der deutschen evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ aus dem Jahre 2005 lag im mittleren Bereich (siehe DELBI-Bewertung in Anhang 3). Die Stellungnahmen (engl. Position Statements) der American Diabetes-Association (ADA) enthielten zwar Evidenzbewertungen, aus denen jedoch keine Empfehlungen abgeleitet wurden. Aus diesem Grunde wurden sie analog zu S1-Leitlinien als Expertenmeinungen angesehen und keiner DELBI-Bewertung unterzogen. Trotz der limitierten methodischen Güte spielen sie in der diabetologischen Fachwelt eine wichtige Rolle. Keine der oben genannten Leitlinien erreichte demnach eine hohe methodische Güte, doch aufgrund des dringenden Bedarfs einer aktualisierten Leitlinie zum Thema entschied sich die Expertengruppe der NVL, die evidenzbasierte Leitlinie der DDG sowie die Stellungnahmen der ADA als Quell-Leitlinien zu verwenden, in jedem Kapitel jedoch kritisch zu prüfen, ob die dargestellte Evidenz neu zu bewerten, und dafür eine erneute systematische Recherche durchzuführen ist.

Nachstehend genannte Leitlinien wurden als Quell-Leitlinien eingestuft:

- Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, z. B. „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ (2004) [14];
- Position Statements der American Diabetes Association (ADA), z. B. „Standards of Medical Care in Diabetes“ (2010 und 2011) [12; 13] und „Diabetic Neuropathies“ (2005) [11].

Für einzelne Themenbereiche wurden weitere **Referenz-Leitlinien** berücksichtigt. Die entsprechenden Zitate wurden in den jeweiligen Kapiteln der NVL aufgeführt und sollen hier nur auszugsweise zusammengefasst werden:

- **Kapitel 4.2.2 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt:** S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen, 2007 [16]; Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 2005 [17];
- **Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen:** Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2008 [18]; Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie [19];
- **Kapitel 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität: Praxis-Leitlinie:** „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [20].

7.3 Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [21], am Methodenreport des NVL-Programms [3] und an weiteren Projekten zur Leitlinien-Adaptation [22-26] sowie an Domäne 8 des DELBI [27].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel wurden die weiter oben aufgeführten Leitlinien als Quell- oder Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich, wurden Leitlinien-Synopsen zu spezifischen Fragestellungen erstellt. Die Leitlinien-Synopsen dienten zur vergleichenden Gegenüberstellung der Empfehlungen aus den Quell-Leitlinien. Die Empfehlungen wurden dabei mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft.

Für die NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wurden zu folgenden Themen Leitliniensynopsen erstellt:

- Ausgewählte Inhalte zur Diagnostik und Therapie der diabetischen Neuropathie (Gegenüberstellung der Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft¹ und der American Diabetes Association²);
- Ausgewählte Inhalte zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie (Gegenüberstellung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie³ und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 1).

Wenn erforderlich, wurde zusätzlich zu den Quell-Leitlinien ergänzende Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder zusätzliche systematische Literaturrecherchen durchgeführt.

7.4 Ergänzende systematische Literaturrecherchen zu speziellen Unterthemen

Zu folgenden priorisierten Themen wurden ergänzende systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Nutzen von Screening-Tests bei autonomer diabetischer Neuropathie;
- Nutzen medikamentöser Therapieoptionen bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie.

Systematische Literaturrecherche zum Screening

Die im Januar 2008 durchgeführte, systematische Recherche nach Screening-Tests für eine autonome diabetische Neuropathie fand keine relevanten Treffer, so dass keine Evidenzbewertung durchgeführt werden konnte. Im Hintergrundtext der NVL wurde auf die fehlende Evidenz verwiesen. Suchstrategie, Suchbegriffe und Trefferzahlen können beim ÄZQ angefragt werden.

¹ Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, 2005 [14]

² American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes, 2011 [13]

³ Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [18]

Systematische Literaturrecherche zu medikamentösen Therapieoptionen bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie

Aufgrund der unzureichenden und teilweise inkonsistenten Darstellung der medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie in den Quell-Leitlinien hat sich die Leitliniengruppe im Rahmen des Entwicklungsprozesses entschieden, eine ergänzende systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung zu diesem Thema durchzuführen.

Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken **Medline, The Cochrane Library und DIMDI-HTA**. Die Suchstrategie bezog sich allgemein auf eine Therapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie.

Tabelle 10: Verwendete Suchbegriffe im Rahmen der systematischen Recherche zur Therapie bei diabetischer Neuropathie

	englisch	deutsch
Erkrankung	Diabetic Neuropathies [MESH]	Diabetische Neuropathie
Maßnahmen	Therapeutics [MESH]	Medikamentöse Behandlung

Tabelle 11: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Literaturrecherche in Medline über Pubmed (Datum: 01.03.2009)

#9	Search (#5) AND (#6) Limits: English, German, All Adult: 19+ years	1383
#8	Search (#5) AND (#6) Limits: English, German, davon 476 Reviews	2382, davon 476 Reviews
#7	Search (#5) AND (#6)	2711
#6	Search "Therapeutics"[Mesh]	2492368
#5	Search (#4) OR (#3)	17581
#4	Search "Diabetic Neuropathies"[Mesh]	13147
#3	Search (#1) AND (#2)	10964
#2	Search neuropath*[TIAB]	64766
#1	Search diabet*[TIAB]	279511

Anzahl Treffer in PubMed: **1777**

Tabelle 12: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Literaturrecherche in The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Datum: 01.03.2009)

#2	(neuropath*):ti,ab,kw and (diabet*):ti,ab,kw and (therap*):ti,ab,kw (für The Cochrane Central Register of Controlled Trials)	622
#1	(neuropath*):ti,ab,kw and (therap*):ti,ab,kw	112

Anzahl Treffer in The Cochrane Central Register of Controlled Trials: **622**

Tabelle 13: Übersicht der recherchierten Datenbanken und Trefferzahlen innerhalb der Cochrane Database (Datum: 01.03.2009)

Datenbank	Anzahl Treffer
Cochrane Database of Systematic Reviews	49
Database of Abstracts of Reviews of Effects	25
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (siehe Tabelle 12)	622
Cochrane Methodology Register	1
NHS Economic Evaluation Database	29
About The Cochrane Collaboration	0
Gesamt Cochrane Database	734

Anzahl Treffer in Cochrane Databases gesamt: **734**

Die Suche in der DIMDI-HTA Datenbank ergab keine zusätzlichen Treffer, so dass zusammenfassend eine Trefferzahl von 2511 in allen recherchierten Datenbanken erzielt wurde. Nach Dublettenkontrolle verringerte sich die Anzahl auf 1402 Treffer.

Die verbleibenden 1402 Treffer wurden einer themenspezifischen Sichtung unterzogen, so dass 815 Treffer zum Thema medikamentöse Therapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie identifiziert werden konnten. Es wurde vorrangig nach aggregierter Evidenz gesucht. Auf Abstract- und Volltextebene wurden die Treffer nach folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

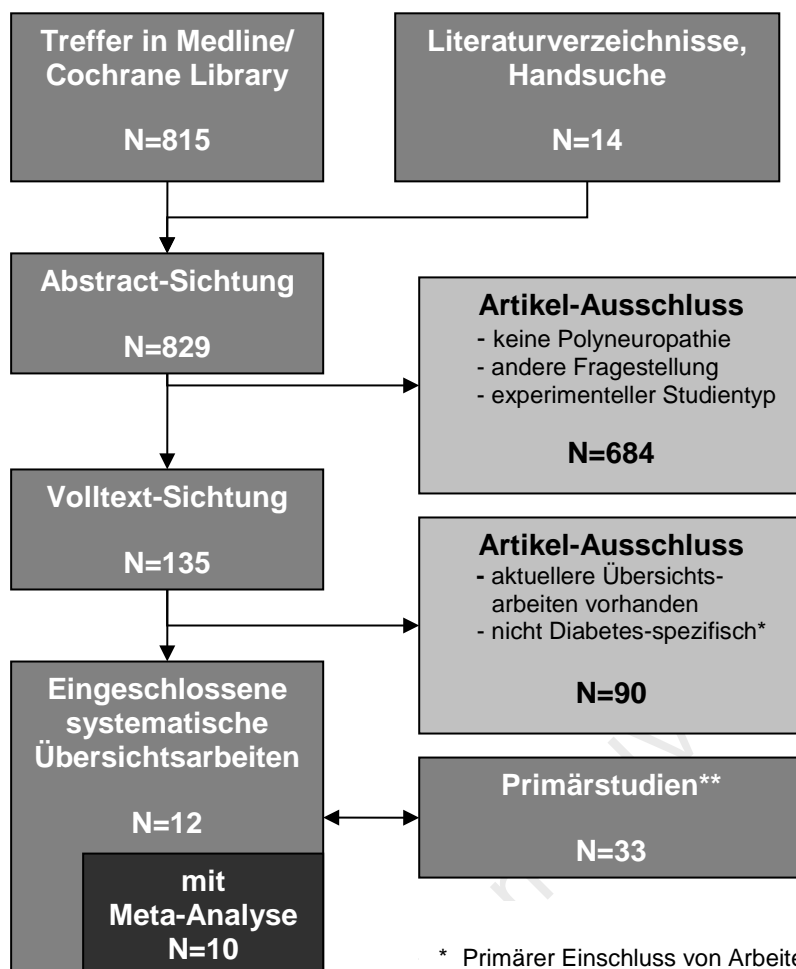
Einschlusskriterien:

- Studientyp: Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien, randomisiert-kontrollierte Cross-Over-Interventionsstudien;
- Studienpopulation: Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer diabetischen Neuropathie (primär), bei fehlender Evidenz zu bestimmten Wirksubstanzen Ausweitung auf Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer schmerzhaften Neuropathie anderer Ätiologie, z. B. alkoholbedingter Neuropathie (sekundär);
- Untersuchte Wirksubstanzen: trizyklische Antidepressiva, Duloxetin, Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Venlafaxin, Carbamazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramaten, Valproat, Zonisamid, Pregabalin, Gabapentin, Opioide, Tramadol, Alpha-Liponsäure, Cannabinoide, Vitamin B1, Capsaicin-Salbe, Lidocain-Pflaster, traditionelle nichtsteroidale Antiphlogistika, selektive Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol.

Ausschlusskriterien:

- Studientyp: experimenteller Studientyp, Beobachtungsstudien, Expertenmeinungen, Fallberichte;
- Studienpopulation: Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-bedingten Neuropathie, Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre);
- unvollständige Studiendaten, nur Abstract vorliegend, keine deutsche oder englische Publikationssprache.

Abbildung 3: Flow-Chart zur Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Evidenz mit Ausschlussgründen zum Thema Medikamentöse Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie



* Primärer Einschluss von Arbeiten zur diabetischen Polyneuropathie, nur sekundär Ausweitung auf Arbeiten zur Neuropathie anderer Ätiologie

8 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

8.1 Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz aus den Quell- und Referenz-Leitlinien

Die **Evidenzklassifizierung** der Quell-Leitlinien wurde unverändert übernommen, wenn die methodische Güte der Evidenzaufbereitung in den Quell-Leitlinien dem Expertenkreis nachvollziehbar erschien. Bereits früh im Erstellungsprozess der NVL wurde durch die Leitlinien-Gruppe entschieden, zum Thema der medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie die Empfehlungen auf Basis einer eigenen systematischen Literaturrecherche und Evidenzaufbereitung zu entwickeln.

Aufgrund der Heterogenität der drei in den Quell-Leitlinien verwendeten Evidenzklassifikationssysteme (siehe Tabelle 14) wurde in der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter bei der Adaptation der Empfehlungen aus den Quell-Leitlinien auf eine explizite Darstellung der Evidenzklassen/Evidenzlevel verzichtet.

Das in Tabelle 14 dargestellte Grundprinzip war jedoch im Allgemeinen für die Graduierung der Empfehlungen anwendbar (Ausnahme Kapitel zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie).

Tabelle 14: Überleitungstabelle

Evidenzklassen			Empfehlungsgraduierung
generelle Bedeutung	ADA (siehe Tabelle 16)	DDG (siehe Tabelle 15)	NVL (siehe Tabelle 18)
starke Evidenz	A	I	starke Empfehlung
moderate Evidenz	B	II	Empfehlung
schwache Evidenz	C	III	offen
sehr schwache Evidenz	E	IV	

Tabelle 15: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK) [modifiziert nach AHCP, 1992; SIGN, 1996]	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tabelle 16: Evidenzklassifizierung der Leitlinien der American Diabetes Association

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered including: <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis • Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered including: <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison to historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Im Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie wurde eine eigene Evidenzbewertung durch das ÄZQ und die Leitlinien-Gruppe durchgeführt. Dafür wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Colleague International Network (SIGN) gewählt (siehe Tabelle 17). Die Evidenzklassifizierung des SIGN erlaubt eine Beurteilung von Studien der Evidenzklasse 1 und 2 im Hinblick auf ihr Risiko, eine systematische Verzerrung und damit einen systematischen Fehler zu beinhalten (Bias). Diese Klassifizierung wurde deshalb für die eigene Evidenzbewertung der systematisch recherchierten Primärstudien, systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen herangezogen und in Evidenztabelle aufgeführt (siehe Anhang 4).

Folgendes methodisches Vorgehen wurde bei der Evidenzbewertung angewandt:

Entsprechend den definierten Einschlusskriterien wurden nur Studien und Übersichtsarbeiten in die Evidenzbewertung eingeschlossen, die als Minimum ein Evidenzlevel 1- erreichten. Qualitativ schlechtere Studien wurden ausgeschlossen. Begründet wird dieses Vorgehen mit der zugrundeliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung von pharmakologischen Therapieoptionen. Allein für die Medikamenten-Zulassung werden bereits randomisiert kontrollierte Studien verlangt, so dass die Aufnahme von Beobachtungsstudien nicht akzeptabel erschien.

Vorrangig wurden systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen bewertet. Entsprechend ihrer methodischen Güte und dem vorhandenen Bias-Risiko wurde ein Evidenzlevel vergeben (1++, 1+, 1-).

Besonderes Augenmerk wurde auf die Beschreibung der Qualität der, in die systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen eingegangenen, Primärstudien gelegt. War die methodische Güte der Primärstudien nicht ausreichend gut beschrieben, erfolgte eine erneute separate Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien und das Evidenzlevel wurde ebenfalls in den Evidenztabelle festgehalten.

Primärstudien, die zusätzliche Informationen über die systematischen Übersichtsarbeiten hinaus lieferten, wurden ebenso berücksichtigt und methodisch bewertet wie Primärstudien bei fehlender Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zu bestimmten Wirksubstanzen. Entsprechend den Einschlusskriterien wurden nur kontrollierte Interventionsstudien als Primärstudien (RCT, kontrollierte Cross-Over-Studien) akzeptiert.

Abschließend erfolgten eine zusammenfassende Einschätzung des „body of evidence¹“ sowie die Diskussion der Ergebnisse im Expertenkreis der Leitlinie. In einem „considered judgement²“ wurden entsprechende Empfehlungen formuliert und der Empfehlungsgrad festgelegt.

Tabelle 17: Evidenzklassifizierung nach SIGN

Levels of Evidence (SIGN)	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with very low risk confounding or bias and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with low risk confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with high risk confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

¹ Gesamtheit der verfügbaren Evidenz („body of evidence“)

² Graduierung der Empfehlung hinsichtlich der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufbereiteten Evidenzen („considered judgement“).

8.2 Empfehlungsgraduierung

Die Empfehlungen dieser NVL basieren also einerseits auf den adaptierten Empfehlungen der Quell-Leitlinien oder andererseits auf dem Ergebnis systematischer Recherchen.

Wenn die Leitlinien-Gruppe bestimmte inhaltliche Aspekte für bedeutsam erachtete, aufgrund fehlender Studien zum Thema aber keine literaturgestützten Empfehlungen vergeben konnte, beruhen die Empfehlungen auf Expertenmeinung (siehe Tabelle 17).

Die in der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter verwendeten **Empfehlungsgrade** orientieren sich, wie im aktuellen Methoden-Report zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [3], an der Einteilung nach GRADE [28; 29]. Zur besseren Unterscheidung zwischen Positiv- und Negativempfehlungen werden auf- und abwärtsgerichtete Pfeilsymbole verwendet.

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurde darauf geachtet, dass sie möglichst handlungsorientiert und leicht verständlich sind und sich ihre Empfehlungsgrade bereits durch die Wahl der Hilfsverben ausdrückt, z. B. „soll“ für eine starke positive Empfehlung/„soll nicht“ für eine starke negative Empfehlung bei einer überflüssigen oder obsoleten Maßnahme (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

In der Regel sollte der Evidenzgrad die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) bestimmen. Eine mittlere Evidenz sollte demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen.

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt jedoch neben der zugrunde liegenden Evidenz auch weitere Aspekte wie z. B. [2]:

- ethische Verpflichtungen;
- klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien;
- Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse;
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und
- die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag (z. B. unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen).

Die Stärke der Empfehlungen (Empfehlungsgrade) wurde durch die Mitglieder der Leitlinien-Gruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt. Aufgrund der oben genannten Aspekte, die in die Festlegung des Empfehlungsgrades zusätzlich mit einbezogen werden, kann es zu einem Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für das Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades werden in den Hintergrundtexten der Empfehlungen dargelegt.

Bei der Festlegung der Empfehlungsstärke zum Thema der Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie wurden folgende Kriterien orientierend zur Entscheidungsfindung verwendet:

Tabelle 19: Orientierender Entscheidungskatalog zur Graduierung der positiven Empfehlungen zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie

Evidenz	Beurteilung/Graduierung	Empfehlungsgrad/ Formulierung
Starke positive Evidenz	<p>Zugelassene Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine systematische Übersichtsarbeit/ Meta-Analyse angemessener Fallzahl mit einem sehr geringen oder einem geringen Bias-Risiko (Evidenzlevel 1++ bis 1+) mit positivem Wirksamkeitsnachweis, basierend auf Primärstudien guter bis sehr guter methodischer Qualität (Evidenzlevel 1+). • Mehrere qualitativ hochwertige RCT (Evidenzlevel 1++) mit positivem Wirksamkeitsnachweis. • Die Ergebnisse aus verschiedenen, methodisch gleichwertigen Studien bzw. verschiedenen, methodisch gleichwertigen systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen mussten bzgl. der Effektstärke und -richtung konsistent sein. • Keine gravierenden Nebenwirkungen limitierten die Behandlung. 	<p>A (positiv)/ „soll eingesetzt werden“</p>
Moderate positive Evidenz	<p>Zugelassene Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse mit bestehendem Biasrisiko (Evidenzlevel 1-) mit positivem Wirksamkeitsnachweis, basierend auf Primärstudien guter methodischer Qualität (Evidenzlevel 1+). • Wenige qualitativ hochwertige RCT (Evidenzlevel 1++ bis 1+) mit positivem Wirksamkeitsnachweis. • Die Ergebnisse aus verschiedenen, methodisch gleichwertigen Studien bzw. verschiedenen Meta-Analysen waren bzgl. der Effektstärke nicht konsistent. • Keine gravierenden Nebenwirkungen limitierten die Behandlung. <p>Hinweis: In dieser Bewertungsgruppe findet sich eine geringfügige Abweichung vom methodischen Vorgehen bei SIGN. SIGN schließt systematische Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen mit einem bestehenden Biasrisiko aus. In unserer Bewertung wurden diese Arbeiten in begründeten Fällen eingeschlossen, da die Studienbasis zur medikamentösen Schmerztherapie bei diabetischer Neuropathie sehr limitiert ist. Aufgrund der Bedeutung von Schmerzen für die Lebensqualität der Patienten mit diabetischer Neuropathie hatte sich die Leitlinien-Gruppe für dieses Vorgehen entschieden. Im Einleitungstext zum Kapitel wird auf die limitierte Studienlage hingewiesen und festgehalten, dass man bei der medikamentösen Therapie bei sensomotorischer diabetischer PNP von großer Unsicherheit bzgl. der analgetischen Wirksamkeitsergebnisse ausgehen muss.</p>	<p>B (positiv)/ „sollte eingesetzt werden“</p>
Schwache positive Evidenz	<p>Zugelassene Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen mit positivem Wirksamkeitsnachweis, basierend auf Primärstudien geringer methodischer Qualität (Evidenzlevel 1-). • RCTs angemessener Fallzahl von eher geringer methodischer Qualität mit positivem Wirksamkeitsnachweis. • Keine gravierenden Nebenwirkungen limitierten die Behandlung. <p>Hinweis: In dieser Bewertungsgruppe findet sich eine geringfügige Abweichung vom methodischen Vorgehen bei SIGN. SIGN schließt systematische Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen mit einem bestehenden Biasrisiko aus. In unserer</p>	<p>0 (positiv)/ „kann eingesetzt werden“</p>

Evidenz	Beurteilung/Graduierung	Empfehlungsgrad/ Formulierung
	Bewertung wurden diese Arbeiten in begründeten Fällen eingeschlossen, da die Studienbasis zur medikamentösen Schmerztherapie bei diabetischer Neuropathie sehr limitiert ist. Aufgrund der Bedeutung von Schmerzen für die Lebensqualität der Patienten mit diabetischer Neuropathie hatte sich die Leitlinien-Gruppe für dieses Vorgehen entschieden. Im Einleitungstext zum Kapitel wird auf die limitierte Studienlage hingewiesen und festgehalten, dass man bei der medikamentösen Therapie bei sensomotorischer diabetischer PNP von großer Unsicherheit bzgl. der analgetischen Wirksamkeitsergebnisse ausgehen muss.	

Tabelle 20: Orientierender Entscheidungskatalog zur Graduierung der negativen Empfehlungen zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie

Empfehlungsgrad/ Formulierung	Beschreibung	Kriterien
A/ „soll nicht“	Starke Empfehlung	Fehlender Wirksamkeitsnachweis plus <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines Schadens.
B/ „sollte nicht“	Empfehlung	Fehlender Wirksamkeitsnachweis plus <ul style="list-style-type: none"> • bekannte gravierende Nebenwirkungen, • bekannte Medikamenteninteraktionen, • Risiken.
0/ „kann nicht empfohlen werden“	Offen	Unsicherer Wirksamkeitsnachweis ohne weitere Einschränkungen wie bedeutende Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen, Risiken.

8.3 Darstellung von Handlungsoptionen

Verschiedene Handlungsoptionen werden u. a. mit Hilfe von Algorithmen dargestellt, die auf einer einheitlichen Syntax beruhen [30; 31] (Übersicht der verwendeten Symbole: siehe Anhang 2 [7; 32]). So wurden durch die Leitlinien-Gruppe vor allem in den Kapiteln zur Diagnostik (Kapitel 3 und 4) klinische Algorithmen entwickelt und abgestimmt, welche zusammenfassend und einfach anwendbar die wichtigsten Untersuchungen/Tests der Basis- und Weiterführenden Diagnostik darstellen und den Übergang zwischen den Versorgungsebenen deutlich machen. Des Weiteren wurde im Kapitel 6 ein klinischer Algorithmus zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie erarbeitet, der die einzelnen Optionen darstellt und den Empfehlungsgrad aufführt.

Im Kapitel 10 zum Thema Versorgungskoordination und Schnittstellenmanagement wurden Versorgungsalgorithmen durch das ÄZQ entwickelt, welche in der Leitlinien-Gruppe diskutiert, angepasst und abgestimmt wurden. Diese Algorithmen geben einen Überblick über wichtige Nahtstellen zwischen der hausärztlichen Versorgungsebene und den fachspezifischen Versorgungsebenen (z. B. Neurologe, Schmerztherapeut, Kardiologe, Gastroenterologe, Urologe) sowie spezialisierten Einrichtungen.

Diese Algorithmen sind als Praxishilfe für die bessere Implementierung der NVL-Empfehlungen gedacht und können eventuell nach Evaluation zu klinischen Behandlungspfaden ausgebaut werden.

8.4 Konsensuskonferenz: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse

Die Mehrzahl der in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurde in zwei Konsensuskonferenzen (01. und 02.02.2010) von der NVL-Konsensgruppe besprochen und formal abgestimmt. Die Abstimmung erfolgte anhand der Methodik des nominalen Gruppenprozesses, der durch den folgenden Ablauf gekennzeichnet ist:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts und
- Gelegenheit für Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung,
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatoren, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung,
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen,
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte,
- endgültige Abstimmung.

Die Konsensuskonferenzen wurden durch Frau Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF) und Herrn Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger (ÄZQ) moderiert. Teilnehmer und Stimmberechtigte der Konsensuskonferenzen sowie deren Fachgesellschaft-Zugehörigkeit können Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 21: Teilnehmer und Stimmberechtigte der Konsensuskonferenz am 01.02.2010 und 02.02.2010

Fachgesellschaft	Teilnehmer	Stimmberechtigter
DEGAM	Abholz, Wilm	Wilm
DGAI	Ellger	Ellger
DDG	Haslbeck, Landgraf	Haslbeck
DGRW	Hübner, Prange	Hübner
DGVS	Layer, Keller	Keller
DGSS	Maier	Maier
DGK	-	-
DGN	Neundörfer	Neundörfer
DGU	Pannek	Pannek
AkdÄ	Prange, Spranger	Prange
FKDS	-	-
VDBV	Haller	Haller
12 Fachgesellschaften		10 Stimmen

Das Ergebnisprotokolle der Sitzungen sowie die schriftlichen Abstimmungen und erzielten Ergebnisse können beim ÄZQ angefordert werden. In allen Fällen konnte ein Konsens (einheitliche Abstimmung > 75% erzielt werden).

9 Entwicklung von Qualitätsindikatoren

Die Entwicklung von NVL-Qualitätsindikatoren basiert auf den Vorschlägen des Expertenkreises „Qualitätsindikatoren für NVL“. Auf der Grundlage des QUALIFY-Instruments entwickelte dieser Expertenkreis eine Methodik für die Erarbeitung von vorläufigen Qualitätsindikatoren (QI), für die noch keine Datengrundlage vorhanden ist. Eine ausführliche Darstellung dieser Methodik findet sich im Manual Qualitätsindikatoren [4]. Entsprechend dieser Methodik wurden die starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A), welche den Zielen der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter entsprachen, von zwei unabhängigen Personen zur Einschätzung der potentiellen Messbarkeit am ÄZQ begutachtet. Im Ergebnis wurden Vorschläge für ratenbasierte QI entwickelt. Diese Kennzahlen bestehen aus Zähler und Nenner.

Die möglichen Qualitätsindikatoren wurden mit nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren – identifiziert durch eine Suche in einer spezifischen Datenbank (National Quality Measures Clearinghouse) und weiteren potentiellen Quellen für Qualitätsindikatoren (Leitlinien, Disease-Management-Programme, nationale Qualitätsindikatorenprojekte) – in einer Synopse zusammengestellt und abgeglichen. Die potentiellen QI wurden durch den

Expertenkreis der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter in einem mehrstufigen Verfahren nach folgenden fünf Kriterien bewertet:

1. Bedeutung für das Versorgungssystem;
2. Risiko für Fehlsteuerung;
3. Klarheit der Definition;
4. Stärke der Indikatorempfehlung (Evidenzklasse der zugrunde liegenden Literatur + Expertenkonsens);
5. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung.

Darüber hinaus fand eine Deskription von drei weiteren Kriterien statt:

6. Risikoadjustierung;
7. Implementierungsbarrieren;
8. Datenverfügbarkeit.

Für die NVL Diabetes wird ein Gesamtindikatorenset erarbeitet. In der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wird nur auf jene Qualitätsindikatoren eingegangen, welche spezifisch für die Erkrankung der diabetischen Neuropathie stehen. Eine Dopplung von Qualitätsindikatoren über mehrere NVL-Diabetes-Module soll vermieden werden.

In Tabelle 22 sind alle starken Empfehlungen („soll“ oder „soll nicht“) aufgeführt, zu denen nach Bearbeitung, Bewertung und Abstimmung im Konsensusverfahren Qualitätsindikatoren festgelegt worden sind. An der Sitzung zur Konsentierung der Qualitätsindikatoren nahmen Vertreter aus 11 Fachgesellschaften teil, so dass 11 Stimmen in die Abstimmung eingingen.

Tabelle 22: Starke Empfehlungen, aus denen Qualitätsindikatoren entwickelt wurden

Empfehlung	Stimmen (Konsens)	Datum	abstimmende Fachgesellschaften/ Organisationen
2-1	9/11 (81 %)	17.05.2011	DGAI, DDG, VDBD, DGRW, DGN, AkdÄ, FKDS, DEGAM, DGK, DGIM, DGSS
6-38	9/11 (81 %)		

In Tabelle 23 sind jene starken Empfehlungen aufgeführt, zu denen letztendlich keine Qualitätsindikatoren entwickelt werden konnten oder sollten. Empfehlungen können bereits bei primärer potentieller Umsetzung in ratenbasierte Kennzahlen als nicht messbar eingestuft werden (G1), bei der schriftlichen Bewertung der Kriterien von den Autoren als unzureichend abgelehnt werden (G2) oder aber aufgrund der Diskussion im finalen Konsensprozess (G3) abgelehnt werden. Der Zeitpunkt der Ablehnung (G1-G3) ist hinter jeder Empfehlungsnummer angegeben.

Tabelle 23: Starke Empfehlungen, aus denen keine Qualitätsindikatoren entwickelt wurden

Empfehlung	Ausschlussgrund	Empfehlung	Ausschlussgrund	Empfehlung	Ausschlussgrund
2-2	G2	6-3	G3	6-53	G1
2-3	G2	6-4	G2	6-56	G1
3-1	G1	6-6	G1	6-58	G1
3-2	G1	6-13	G2	6-61	G1
3-3	G3	6-15	G2	6-62	G1
3-4	G1	6-16	G3	6-63	G1
3-5	G1	6-19	G2	6-64	G1
3-6	G2	6-20	G2	6-65	G1
3-9	G1	6-23	G1	6-74	G2
4-4	G1	6-27	G2	6-78	G1
4-6	G1	6-42	G2	7-4	G1
4-8	G1	6-44	G2	8-1	G2
4-13	G1	6-45	G1	8-6	G1
5-1	G3	6-48	G1	9-2	G2

Empfehlung	Ausschlussgrund	Empfehlung	Ausschlussgrund	Empfehlung	Ausschlussgrund
5-2	G1	6-49	G1		
5-3	G1	6-50	G1		
6-2	G1	6-52	G3		

(G1 = als nicht messbar eingestuft, G2 = nach Bewertung durch den Expertenkreis als unzureichend eingestuft und abgelehnt, G3 = im Konsensusprozess als unzureichend eingestuft oder keinen Konsens erreicht und daher abgelehnt)

Folgende Gründe führten zu einer Ablehnung des jeweiligen Qualitätsindikators im Rahmen des Konsensusprozesses:

Die Qualitätsindikatoren zu den **Empfehlung 3-3 und 5-1** wurden vom Expertenkreis abgelehnt und gestrichen, da sie nicht als spezifisch für eine diabetische Neuropathie gelten. Eine Streichung der Indikatoren wurde daher zu 100% Übereinstimmung konsentiert.

Zum Qualitätsindikator der **Empfehlung 6-3** konnte im Expertenkreis kein Konsens erreicht werden, da die vollständige Nennung und Festlegung von Komorbiditäten bei diabetischer Neuropathie für die Operationalisierung des Indikators schwierig erschien. Zahlreiche Ausnahmen lassen sich nicht operationalisieren.

Der Qualitätsindikator zur **Empfehlung 6-16** wurde vom Expertenkreis abgelehnt und gestrichen, da der Wirkstoff Zonisamid bei diabetischer Neuropathie nur als Off-Label-Use gegeben werden darf. Die Bedeutung von Zonisamid in der klinischen Praxis wird daher im Expertenkreis als gering eingeschätzt, so dass es keinen Bedarf für einen spezifischen Qualitätsindikator gibt. Die Streichung des Indikators wurde daher mit 80% Übereinstimmung konsentiert.

Der Qualitätsindikator zur **Empfehlung 6-52** wurde vom Expertenkreis abgelehnt und gestrichen, da die Evidenzgrundlage für diese Empfehlung unzureichend war.

10 Externe Begutachtung

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wurde der Entwurf in einem öffentlich zugänglichen Diskussionsforum drei Monate lang für Kommentierungen bereitgestellt.

Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens (Konsultationsphase) wurde über die Träger und die beteiligten Fachgesellschaften in ihren jeweiligen Bereichen bekannt gegeben.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretungen verschiedener Interessengruppen oder auch individuelle Beiträge wurden vom 21.09.2010 bis 21.12.2010 durch die NVL-Redaktion gesammelt, an den Expertenkreis zur Stellungnahme weitergeleitet und in einer vorbereitenden Telefonkonferenz (27.01.2011) sowie in einer abschließenden Sitzung (17.05.2011) hinsichtlich des Änderungsbedarfs im Leitlinien-Entwurf beraten.

Insgesamt sind von 10 Personen/Institutionen etwa 90 Kommentare zu verschiedenen Themen eingegangen (siehe Tabelle 24). Nähere Informationen zu den kommentierenden Personen/Institutionen und den Inhalten der Kommentare können auf Anfrage beim Redaktionsteam der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (nvl@azq.de) eingesehen werden.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Kommentare aus der Konsultationsphase

Kommentare zum Thema
Allgemein
Redaktionelle Anmerkungen (Rechtsschreibung, Orthographie, Literaturverknüpfungen)
Therapeutische Konsequenz diagnostischer Maßnahmen
Wahl der Symbole bei Negativempfehlungen (Pfeile nach unten)
Screening
Umfang der Screening-Untersuchungen
Diagnostik
Messung der Magenentleerung
Indikation für eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss schwerwiegender struktureller Herzerkrankungen
Tests/Untersuchungen zur Diagnostik einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie
Tests/Untersuchungen zur Diagnostik einer autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt
Allgemeine Behandlungsstrategien
Beleg für Nutzen einer normnahen Blutglukoseeinstellung
Spezifische therapeutische Maßnahmen
<u>Abschnitt Sensomotorische diabetische Polyneuropathie</u> Überweisungskriterien für die Schmerztherapie Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade zu den medikamentösen Therapieoptionen Evidenzbewertung und Empfehlungsstärke zu chirurgischen Maßnahmen bei diabetischer Neuropathie ohne nachgewiesenem Engpass-Syndrom Empfehlungsgrad bei den nicht-medikamentösen, nicht-invasiven Therapieoptionen
<u>Abschnitt KADN</u> Modulation des autonomen Tonus und aufgeführter Medikamente
<u>Abschnitt ADN am Gastrointestinaltrakt</u> Empfehlungsformulierungen zum Thema „unkomplizierte Gallenblasendysfunktion“ Empfehlungsformulierung zum Spritz-Ess-Abstand
<u>Abschnitt ADN am Urogenitaltrakt</u> Einschätzung von Harnwegsinfekten bei Menschen mit Diabetes
Psychosoziale Aspekte und Komorbidität
<i>Keine Kommentare</i>
Rehabilitation und Schulung
Erwähnen von ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen Indikationsstellung für Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und zum IMET Begrifflichkeiten im Kapitel zur Begutachtung der Erwerbsfähigkeit Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Rentenversicherung
Versorgungskoordination und Schnittstellenmanagement
Durch das DMP vorgeschriebene Qualifikationen des koordinierenden Arztes

11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wurde im August 2011 verabschiedet. Die Gültigkeit der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 18. November 2011 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (www.versorgungsleitlinien.de).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung.

Hinweis zu internetbasierten Informationen

Im Internet frei verfügbare Dokumente und Informationen wurden im Literaturverzeichnis entsprechend gekennzeichnet und mit einem Referenzdatum versehen: [cited: *Datumsangabe als Jahr, Monat, Tag*].

Die zugehörige Internetadresse (URL) wurde vollständig unter „Available from:“ angegeben.

Beispiel:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. 2003 [cited: 2015 Jan 22]. Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>

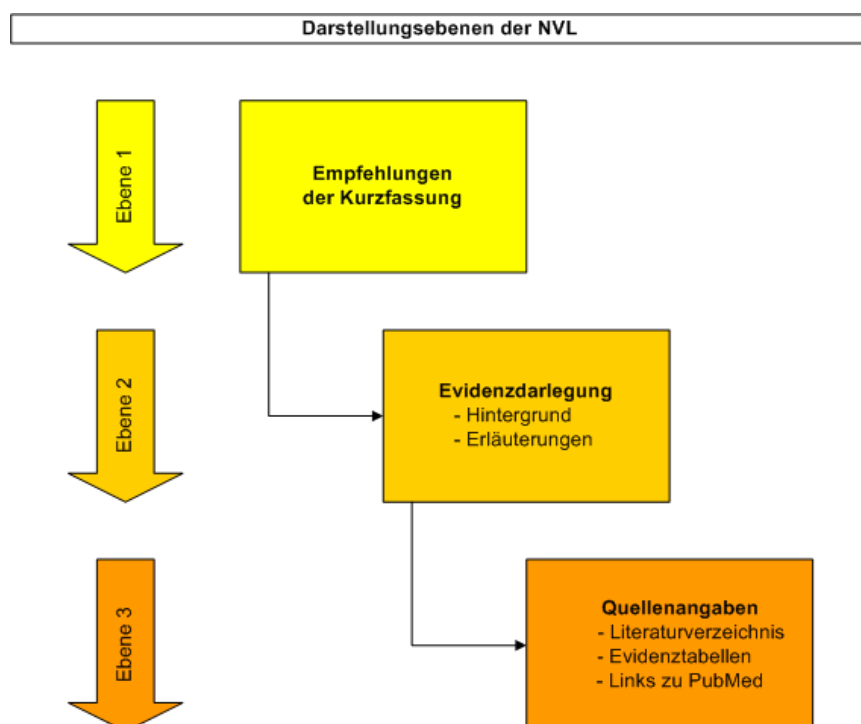
12 Darstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Die Bestandteile einer NVL sind entsprechend dem jeweiligen Thema dem Leitlinienreport zu entnehmen. Konstant vorhanden sind immer eine Langfassung mit Literaturnachweis, eine Kurzfassung, Implementierungshilfen (wie Kitteltaschenversionen, Praxishilfen), eine PatientenLeitlinie zur NVL und der Leitlinienreport.

Die Internetpräsentation wird auf drei Ebenen organisiert (siehe Abbildung 4):

1. Ebene: entspricht den Empfehlungen;
2. Ebene: enthält darüber hinaus die Diskussion und Begründung der Empfehlungen im Hintergrundtext
3. Ebene: verlinkt zusätzlich auf die den Empfehlungen zugrunde liegenden Quellen.

Abbildung 4: Darstellungsebenen der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter



13 Anwendung, Verbreitung

Die Verbreitung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter liegt in der Verantwortung der HerausgeberInnen.

Folgende Verbreitungswege werden angestrebt:

1. Die elektronische Version der Leitlinie steht auf dem gemeinsamen Internetauftritt von BÄK/KBV und AWMF im ÄZQ www.versorgungsleitlinien.de zur Verfügung. Hier ist der Zugriff auf alle drei Ebenen der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter unentgeltlich möglich.
2. Eine Zusammenfassung mit den wesentlichen Schlüsselempfehlungen wird als Mitteilung der Herausgeber in Druckform im Deutschen Ärzteblatt publiziert.
3. Eine Kurzfassung mit den wesentlichen Schlüsselempfehlungen wird über die Fachgesellschaften verbreitet. Auf den Internetseiten der an der NVL beteiligten Fachgesellschaften wird auf den Link des ÄZQ www.versorgungsleitlinien.de hingewiesen.
4. Die durch das Patientengremium erstellte Patienten-Leitlinie zur NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wird im Anschluß an die Veröffentlichung der NVL-Langfassung erstellt und steht dann ebenfalls auf der gemeinsamen Internetseite zur Verfügung. Ihre Verbreitung wird durch das Patientengremium unterstützt.

Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Die unten aufgeführten Maßnahmen sowie die Verfügbarkeit im Internet sollen die Voraussetzungen für eine Implementierung schaffen:

- Publikation als "Leitlinien-Set" (Kurzfassung + Kitteltaschenversion + Patientenversion);
- Publikation der Zusammenfassung der Empfehlungen im Deutschen Ärzteblatt (Ausgabe Januar 2012);
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften;
- Informationen an maßgebliche Einrichtungen wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (wegen zukünftiger DMPs) und an das AQUA (Qualitätsindikatoren);
- Einrichtung von CME-Fortbildungen in Zeitschriften zur zertifizierten ärztlichen Fortbildung.

14 Evaluation

Die Evaluierung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter hinsichtlich ihres Einflusses auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung, das Erreichen der Versorgungsziele, den Ressourcenverbrauch und die Kosteneffektivität wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Evaluierung sind Leitlinien-bezogene Qualitätsindikatoren. Dabei sollen soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren genutzt werden.

Im Rahmen des Entwicklungsprozesses der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wurden Qualitätsindikatoren aus den Empfehlungen entwickelt (siehe dazu Kapitel 9 Entwicklung von Qualitätsindikatoren).

15 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Die Koordination und methodische Unterstützung der Leitlinien-Entwicklung wurde im Rahmen des "Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien" finanziert. Träger waren die Bundesärztekammer, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten wurden von den beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Expertenarbeit erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar.

Seit Juni 2010 findet die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten bei der Erstellung der NVL Anwendung [33]. Alle Mitglieder der Leitlinien-Entwicklungsgruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter gegenüber den Herausgebern schriftlich offen gelegt (Formular siehe Anhang 1). Da der Expertenkreis der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter bereits 2006 seine Leitlinien-Arbeit begonnen hat, werden die Ergebnisse des Verfahrens nicht veröffentlicht. Bei dem im Rahmen der NVL-Entwicklung durchgeführten Abstimmungsprozess (Nominaler Gruppenprozess) waren ausschließlich die herausgebenden Fachgesellschaften abstimmungsberechtigt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen, die an der Erstellung der NVL Neuropathie bei Diabetes und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren	6
Tabelle 2: Kapitelübersicht zur NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (Stand 2011)	9
Tabelle 3: Gliederung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (Stand 2011)	12
Tabelle 4: Übersicht der den Empfehlungen und klinischen Algorithmen der NVL zugrundeliegenden Fragestellungen (im Laufe des Leitlinien-Erstellungsprozesses ergänzt)	13
Tabelle 5: Verwendete Suchbegriffe im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche in Pubmed	15
Tabelle 6: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Leitlinienrecherche in Pubmed (Datum: 30.09.2007)	15
Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche in fachübergreifenden Leitliniendatenbanken	16
Tabelle 8: Ergebnisse der Recherche in fachspezifischen Leitliniendatenbanken	17
Tabelle 9: Im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche identifizierte potentiell relevante Leitlinien	19
Tabelle 10: Verwendete Suchbegriffe im Rahmen der systematischen Recherche zur Therapie bei diabetischer Neuropathie	22
Tabelle 11: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Literaturrecherche in Medline über Pubmed (Datum: 01.03.2009)	22
Tabelle 12: Suchstrategie und Trefferzahlen der systematischen Literaturrecherche in The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Datum: 01.03.2009)	22
Tabelle 13: Übersicht der recherchierten Datenbanken und Trefferzahlen innerhalb der Cochrane Database (Datum: 01.03.2009)	22
Tabelle 14: Überleitungstabelle	25
Tabelle 15: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen	25
Tabelle 16: Evidenzklassifizierung der Leitlinien der American Diabetes Association	25
Tabelle 17: Evidenzklassifizierung nach SIGN	26
Tabelle 18: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)	27
Tabelle 19: Orientierender Entscheidungskatalog zur Graduierung der positiven Empfehlungen zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie	28
Tabelle 20: Orientierender Entscheidungskatalog zur Graduierung der negativen Empfehlungen zur medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie	29
Tabelle 21: Teilnehmer und Stimmberechtigte der Konsensuskonferenz am 01.02.2010 und 02.02.2010	30
Tabelle 22: Starke Empfehlungen, aus denen Qualitätsindikatoren entwickelt wurden	31
Tabelle 23: Starke Empfehlungen, aus denen keine Qualitätsindikatoren entwickelt wurden	31
Tabelle 24: Zusammenfassung der Kommentare aus der Konsultationsphase	33

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablaufschema Übersicht zur Patientenbeteiligung	11
Abbildung 2: Kriterien für die Auswahl von Leitlinien	18
Abbildung 3: Flow-Chart zur Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Evidenz mit Ausschlussgründen zum Thema Medikamentöse Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie	24
Abbildung 4: Darstellungsebenen der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter	35

Gültigkeit abgelaufen - NVL in Überprüfung

Anhang

Anhang 1: Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten für die Autoren der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Erklärung von möglichen Interessenkonflikten für Mitglieder der Expertengremien im gemeinsamen Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF

Präambel

Mitglieder von Expertengremien im gemeinsamen Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF sollen im Rahmen dieser Tätigkeit mögliche Interessenkonflikte darlegen.

Die Experten handeln mit der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung wird beim Leiter des ÄZQ hinterlegt.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen.

Erklärung

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leiter des ÄZQ abgegeben. Der Leiter des ÄZQ sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Bitte machen Sie konkrete Angaben zu folgenden Punkten:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
o nein o ja, welche?
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
o nein o ja, welche?
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
o nein o ja, welche?
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie (Angaben sind nur bei Beträgen > 50.000 € pro Einzeltitel erforderlich)
o nein o ja, welche?
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren
o nein o ja, welche?
6. Relevante Änderungen sind dem Leiter des ÄZQ zeitnah und schriftlich mitzuteilen. Bei Mitgliedschaft in einem weiteren Expertengremien im Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien ist die Erklärung erneut abzugeben.
7. Für weitere Verbindungen zwischen Mitgliedern von Expertengremien im gemeinsamen Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien und der Industrie (z. B. Einnahmen anlässlich Industrie gesponserter Veranstaltungen, Annahme von Geld- und/oder Sachspenden, finanzielle Unterstützung von Kongressteilnahmen bzw. der Ausrichtung von medizinischen Fachkongressen) gilt der von verschiedenen Verbänden im Oktober 2000 veröffentlichte "Gemeinsame Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern" (Anlage).
8. Bei einem möglichen Interessenkonflikt entscheidet der Leiter des ÄZQ nach Beratung über notwendige

Maßnahmen wie Ausschluss von Diskussion und Abstimmung bei bestimmten produktbezogenen Fragestellungen oder Themenbereichen und ggf. über eine Beendigung der Mitgliedschaft.

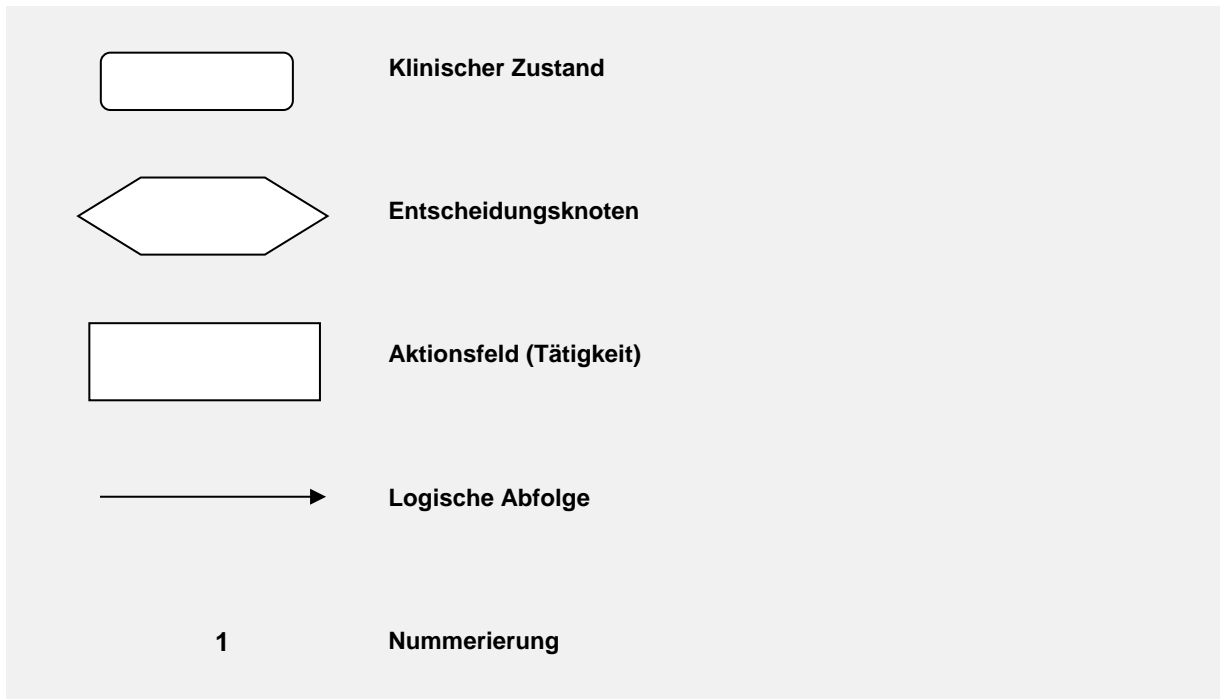
9. Ist ein Mitglied mit der unter Punkt 8 genannten Maßnahme durch den Leiter des ÄZQ nicht einverstanden, so kann es über den Präsidenten der Bundesärztekammer, den Präsidenten der AWMF oder den Vorstandsvorsitzenden der KBV um eine endgültige Entscheidung bitten, die von den vorgenannten Personen und dem Leiter des ÄZQ einvernehmlich getroffen werden muss.

Ich habe diese Regelung zur Kenntnis genommen und erkläre, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen.

Name/Anschrift (Stempel)

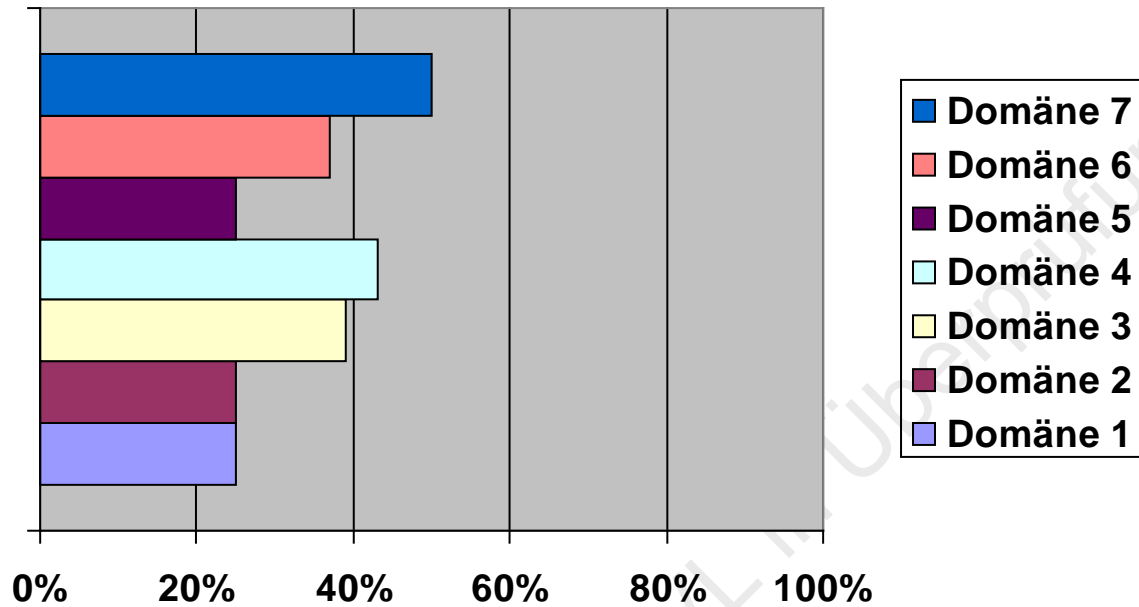
Datum, Unterschrift

Anhang 2: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen



Gültigkeit abgelaufen - NV

Anhang 3: Delphi-Bewertung der evidenzbasierten S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2-Diabetes



Anhang 4: Evidenztabellen

Antidepressiva

NSMRI (trizyklische Antidepressiva)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
Meta- analyse	Wong et al. 2007 [34]	Patienten mit schmerzhaft- er diabetischer PNP - Placebo-kontrollierte kli- nische Studien (Einschlusskriterien: ran- domisierte Studien mit ei- nem 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 Al- location 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 Konfiden- zintervall - kleine Fallzahlen (N=61) - Einschluss von 3 älteren klinischen Studien, von de- nen 2 vom selben Autor sind	1-
Meta- analyse	Saarto et al. 2007 [35] [36]	Patienten mit neuropa- thischem Schmerz ver- schiedener Ätiologie (diabetische PNP, pos- therpetische Neuralgie, Tri- geminusneuralgie, zentral- nervöser Schmerz, HIV- Neuropathie, etc.) - Einschluss von RCTs und Cross-Over-Studien (1. Teil vor Cross-over)	AD (Imipramin, Desipramin Nortriptylin, Flu-phenazin Amitriptylin) vs Placebo	Subgruppenanalyse zur diabetischen PNP: Primäres Outcome: Patientenanzahl mit moderater Schmerzreduktion oder besser (Berechnung der NNT) Wirksamkeit: In 5 klinischen Studien kleiner Fallzahl wurden die Anti- depressiva 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.	Studienqualität der Ein- zelstudien: Biesbroek 1995: QS=4, A Dallocchio 2000: QS=2, B Gomez-Perez 1985: 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	- RR mit breitem Konfidenz- intervall - kleine Fallzahlen - keine Angaben zu Verträglichkeit oder Si- cherheit der Medikation - Zusammenfassung von Wirksubstanzen zu Wirkstoffklassen	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
		<p>- Einschluss von 5 Studien zur AD-Behandlung bei diabetischen PNP</p> <p>Sample: N = 177 (Metaanalyse zur AD-Therapie bei diabetischer PNP)</p>		<p>NNT=1,3 (95 % KI: 1,2-1,5).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Verträglichkeit: keine Angaben</p>	<p>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</p>		
RCT (Amitriptylin vs Lamotrigin)	Jose et al. 2007 [37] (Indien)	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Doppelblinde RCT mit Cross-Over</p> <p>Studiensample: N = 53</p> <p>Studiendauer: 14 Tage</p>	Amitriptylin vs Lamotrigin	<p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lamotrigin: 41 % good improvement in pain, 13 % moderate improvement and 15 % mild improvement - Amitriptylin: 28 % good improvement, 11 % moderate and 33 % mild improvement. <p>Keine statistisch signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>Verträglichkeit:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Cross-over-Design - 1-wöchige Wash-out-Phase - zentrale Randomisierung und Allocation concealment gegeben - adäquate Verblindung - Fallzahlberechnung 	<p>- Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline nicht nachvollziehbar, da keine Angaben der Kriterien pro Gruppe</p>	1+

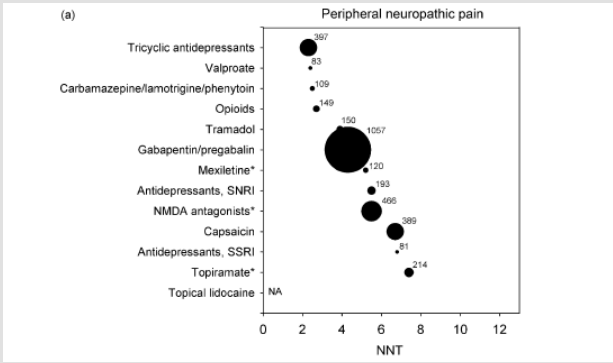
Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
				<p>- Anzahl unerwünschter Ereignisse: 33 von 44 (75 %) der insgesamt berichteten unerwünschten Ereignisse lagen in der Amitriptylin-Gruppe und 11/44 (25 %) in der Lamotrigin-Gruppe.</p> <p>- Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse: Amitriptylin: 19/30; Lamotrigin: 8/29,</p> <p>- 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 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.</p>			
RCT mit Cross- Over	Sindrup et al. 2003 [38]	Patienten mit schmerzhafter PNP (Ätiologie nicht benannt)	Venlafaxin 225 mg Imipramin 150 mg	Wirksamkeit: Primäres Outcomes: Summierter Pain Score (brennender Schmerz, Druckschmerz, Tiefenschmerz): Venlafaxin < Place-	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - computergenerierte Randomisierung	- keine Wash-out Phase	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau (SIGN)
(3 Studien- phasen)		<p>Studiensample: N = 40</p> <p>Patienten-charakteristika: PNP-kompatible Symptome >6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosesicherung der PNP durch eine Nervenleitmessung - mittlere Schmerz-Rate von 4 Punkten auf einer 0-10 Punkte Skala <p>Studiendauer: Studie mit 3 Cross-Over nach jeweils 4 Wochen (insgesamt 3 Studienphasen)</p>	Placebo	<p>bo (P = 0,004); Imipramin < Placebo (P = 0,0005); Venlafaxin vs Imipramin (P = n.s.).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Nebenwirkungen: keine stat. signifikanten Gruppenunterschiede, jedoch zeigten die Interventionsgruppen numerisch häufiger Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Häufige Nebenwirkungen: Imipramin: Mundtrockenheit und Schwitzen; Venlafaxin: Müdigkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Allocation Concealment - adäquate Verblindung - Fallzahlberechnung - LOCF Methode 		

Neuere Antidepressiva

SSRI

Studientyp	Autoren, Jahr	Studiencharakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
Syst. Review	Finnerup et al. 2007 [39]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneuralgie, HIV-Neuropathie, gemischter neuro-	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>	<ul style="list-style-type: none"> - systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuelleren Studien 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien - keine Angabe der eingegangenen Studienanzahl pro Neuropa- 	1-

Studientyp	Autoren, Jahr	Studiencharakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
		<p>pathischer 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>		<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>Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.</p>	<p>thieforn</p> <p>- Angaben zur Heterogenität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material)</p>	
RCT mit Cross-Over	Otto et al. 2008 [40]	<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> <p>- Diagnosesicherung der PNP durch elektrophysiologische Tests</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</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie mit 2-wöchiger Wash-Out-Phase</p> <p>- computergenerierte Randomisierung mit Allocation Concealment</p> <p>- adäquate Verblindung</p> <p>- Fallzahlberechnung</p>	<p>- Keine ITT Analyse?</p> <p>- Keine Vergleichbarkeit der gruppen zu Baseline aufgrund fehlender detaillierter Angaben</p> <p>- Studie unterpowert</p>	1-

Studientyp	Autoren, Jahr	Studiencharakteristika / Patientenmerkmale	Interventionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
		oder QST - Alter zwischen 20 und 80 Jahren - mittleres Schmerz-Rating von 4 Punkten auf einer 0-10 Punkte Skala Studiendauer: Studie mit 3 Cross-Over nach 6 Wochen		Ereignisse ab. Das Rating der unerwünschten zeigte aber keinen signifikanten Gruppenunterschied. - häufigste unerwünschte Ereignisse waren z.B. Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall und Bauchbeschwerden.			

Duloxetin

Studientyp	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 [41]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP oder Fibromyalgie oder chronischen Schmerzen - Placebo-kontrollierte randomisierte und quasi-randomisierte Studien	Duloxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Duloxetin 120 mg/Tag vs Placebo	Subanalyse zur schmerzhaften diabetischen PNP Primäres Outcome: 50%ige Schmerzverbesserung Sekundäre Outcomes: SF-36 Lebensqualität (physisch, mental, körperlicher Schmerz) 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, I ² =18% 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). 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.	- systematische Recherche in PAPAS, CENTRAL, MEDLINE, Embase Studienqualität: Raskin et al. 2005 Goldstein et al. 2005 Wernicke et al. 2006 (methodisch hochwertige Studien, allein die Parameter „incomplete outcome data addressed“ und „free of selective reporting“ waren nicht gegeben bzw. nicht beurteilbar.)		1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
				<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 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). 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. 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 [34]	<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</p>	<p>Duloxetin 60 mg oder</p> <p>Duloxetin 120 mg vs Placebo</p>	<p>Primäres Outcome: 50% Schmerzreduktion 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:</p>	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006	- kleine Fallzahlen	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Jadad-Score >2)		<p>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>Duloxetine 120 mg versus Placebo: 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. Re- view	Finnerup et al. 2007 [39]	<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>	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 Liten- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		→ uneinheitliche Daten zwischen Text und Tabellen					
RCT	Goldstein et al. 2005 [42]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=457</p> <p>Patientencharakteristika: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit täglich auftretenden Schmerzsymptomen seit mind. 6 Monaten aufgrund einer diabetischen PNP bei Typ-1 oder Typ-2-Diabetes - Diagnosesicherung durch MNSI-Score>3. - durchschnittlicher Schmerzscore gemessen über 24 Stunden von > 4 (11-</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. 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 Schmerzscore 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> <p>Verträglichkeit: Studienabbruchrate aufgrund UE: 13,2 % unter Duloxetine 60 mg/d, 19,5% unter Duloxetine 120 mg/d vs 5,2% unter Placebo: statistisch</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- computergenerierte Randomisierungsnummer</p> <p>- Allocation Concealment</p> <p>- Fallzahlberechnung</p> <p>- ITT-Analyse</p>	<p>- 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).</p> <p>- keine unabhängige Studie (Eli Lilly)</p>	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Punkte Likert-Skala) Studiendauer: 12 Wochen		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 [43]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample N=348 (ITT) Patienten-merkmale: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit bilateraler peripherer Neuropathie aufgrund eines Typ-1 oder Typ-2-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 Blutzuckereinstellung - keine nach DSM-IV-Kriterien bestehende	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 Schmerzabnahme unter Duloxetin 60 mg 1x/d oder Duloxetin 60 mg 2x/d im Vgl. zu Placebo auf allen drei beschriebenen Scores Protocol-specified response ($\geq 30\%$ 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 Vgl. zu Placebo (38,94%) Sekundäre Outcomes: Discontinuation-rate due to AE: 4,3%, 12,1% vs 2,6% At least one Treatment emergent adverse events: Duloxetin 60 mg 1x/d (61,2%), Duloxetin 60 mg 2x/d (62,9%), Placebo 49,1%) (p=0,086 vs Placebo) SAE: insgesamt 10 Patienten (2,9%), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte-Phase-III-Studie - computer-generierte Randomisierungsnummer - Allocation Concealment - Gruppen zu Baseline vergleichbar - Fallzahlberechnung - ITT-Analyse	- keine unabhängige Studie (Lilly)	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Axis-1-Störung - keine Baseline- Unterschiede zwischen den Grup- pen Studiendauer: 12 Wochen		Zusammenfassend: Im Vergleich zu Placebo reduzierte Duloxetin in beiden Dosie- rungen im Vergleich zu Placebo signifikant besser den Schmerz be- reits ab der 2. Behandlungswoche und über die 12 weiteren Wo- chen 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 an- haltende Response über die Zeit. Duloxetin in beiden Dosierungen wurde von den meisten Patienten gut vertragen.			
RCT	Wernicke et al. 2005 [44]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=334 Patientenmerkmale - Männer/Frauen \geq 18 Jahre mit täglich auf- tretenden Schmerzsymptomen seit mind. 6 Monaten aufgrund einer diabetischen PNP bei Typ-1 oder Typ-2- Diabetes - Diagnosesicherung durch MNSI-Score \geq 3. - durchschnittlicher Schmerzscore ge- messen über 24 Stunden von \geq 4 (11- Punkte Likert-Skala) Studiendauer:	Duloxetin 60 mg QD Oder Duloxetin 60 mg BID vs Placebo	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 an- haltend über 12 Wochen. Zwischen den genannten Duloxetin- Dosierungen kein stat. signifikanter Unterschied. Response (30%ige Schmerzreduktion): Stat. signifikant höhere Patientenanzahl in beiden Duloxetingruppen im Vergleich zu Pla- cebo (Duloxetin 60 mg QD $p = 0,003$; Duloxetin 60 mg BID $p < 0,001$). 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 Out- comes, außer der im HAMD-17 Score und im Score der Dynamic Allodynia. Verträglichkeit: Studienabbruchrate aufgrund UE: 14,92 % unter Duloxetin 60 mg/d, 17,9% unter Duloxetin 120 mg/d vs 7,4% unter Placebo; si- gnifikanter Unterschied nur zwischen Duloxetin 60 mg BID vs. Pla- cebo ($p = 0,025$). UE: Die UE Schwindel und Obstipation traten stat. signifikant häufi- ger in der Duloxetin 60 mg/d-Gruppe auf im Vergleich zu Placebo. Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Asthenie, erektile Dys-	-doppelblinde, randomi- sierte, Placebo-kontrollierte Studie - adäquate computergene- rierte 1:1:1 Randomi- sierung (- adäquates Allocation Concealment - Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline	- keine unabhängige Studie (Lilly)	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		13 Wochen		<p>funktion 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 [44] (Erhaltungphase zu Akutstudie von Raskin et al. 2005)	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=293 (Completer aus Studie Raskin et al. 2005)</p> <p>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 Blutzuckereinstellung - keine nach DSM-IV-Kriterien bestehende</p>	<p>Duloxetin 60 mg BID N=197 vs Standardtherapie</p> <p>(definiert als Therapie, welche im Auge des Patienten und des Investigators den höchsten Benefit hat) N=96</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 (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.</p> <p>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</p> <p>Zusammenfassend: In dieser Erhaltungstherapiestudie lagen die Studienabbruchraten</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 Gruppen, Ausnahme: Baseline-Unterschied zwischen Verhältnis Männer/Frauen pro Gruppe (Signifikanzen nicht angegeben)</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Axis-I-Störung Studiendauer: 52 Wochen		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.			
RCT Open- Label	Raskin et al. 2006 [45]	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 Auftreten von Schmerz seit mind. 6 Monate, - stabile Blutzuckereinstellung (HbA1C $\leq 12\%$ zum Screening) - keine aktuelle Diagnose einer Manie, Bipolaren Störung, Psychose oder Substanz-Missbrauch oder	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	- 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 Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Abhängigkeit zu irgendeinem Zeitpunkt - multizentrisch in Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile Taiwan Studiendauer: 6 Monate		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 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 [46]	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

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Stu- dien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
------------	------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---	---	-------------------------------	--------------------

Studientyp	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 [39]	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 [47]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Studiensample: N=244</p> <p>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.</p> <p>Studiendauer: 6 Wochen</p>	Venlafaxin (ER) (75 mg und 150-225 mg) vs Placebo	<p>Wirksamkeit:</p> <p>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.</p> <p>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 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-</p>	<p>- doppelblinde, Block-randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- Fallzahlberechnung</p> <p>- adäquate Verblindung</p> <p>- ITT-Analyse</p> <p>- Baseline-Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezgl. des Alters (n.s.) → post-hoc-Analyse zeigte keinen Einfluss des Geschlechts auf das Outcome</p>	- keine genaue Beschreibung von Art der Randomisierung und Allocation Concealment	1+

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
				Veränderung (AV Block 1.Grades, ventrikuläre ES, Vorhofflimmern)			
Randomeisierte Cross-Over-Studie	Sindrup et al. 2003 [38]	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 Fallzahlberechnung) - nach Drop-out: N=33 - keine detaillierten Angaben zu Baselinecharakteristika der Gruppen	1-

Antikonvulsiva

Studientyp	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 [34]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP - Placebo-kontrollierte klinische Studien (Einschluss-kriterien: randomisierte Studien mit einem Placebo-Vergleichs-arm, Fallzahl N>10 und ein Jadad-Score >2)	1) tradition. Antikonvulsiva (Lamotrigin, Sodium Valproat, Carbama-zepin) 2) Antikonvulsiva der neueren Generation (Ox-	Primäres Outcome: 50% Schmerzreduktion Sekundäre Outcomes: 30% Schmerzreduktion und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 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 I ² =14,7%. 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 I ² =0%. 2) Antikonvulsiva der neueren Generation	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane, EMB reviews-AP Journal Club bis 2006 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	- kleine Fallzahlen	1-

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Literaturbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz-Niveau
			carba-zepin, Pregabalin, Gabapentin) vs Placebo	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 I ² =0%. 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 I ² =0,8%.	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)		

Carbamazepin

Studientyp	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 [34] Finnerup et al. 2007 [39]			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 [48]	Patienten mit einer peripheren diabetischen PNP (schmerzhaft und nicht schmerzhaft) Studiensample: N=30 Patienten-merkmale: -Patienten mit sensorischer (soma-	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	- 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 Be-	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		tischer) Neuropathie gesichert durch neurologische Untersuchungsmethoden, keine Abklärung bzgl. motorischer Störungen oder viszeraler Neuropathie -> 1 Monat bestehende Symptome (Schmerzen, Parästhesien) von moderater bis schwerer Intensität		- 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		fragung graduiert von 0 (keine Symptome) und 5 (maximale Zunahme der Symptome) - keine Trennung zwischen primären und sekundären Outcomes - keine statistischen Berechnungen, keine p-Werte	
Cross- Over Stu- die	Wilton et al. 1974 [49]	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 (Carbamazepin) 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Syst. Re- view	Finnerup et al. 2007 [39]	Schmerzhafte PNP verschiedener Ätiolo- gie		Identifizierte eine Studie im Parallelgruppendesign → Eisenberg et al. 2001	Siehe oben Seite 4		1-
2 RCT (Lamo- trigin)	Vinik et al. 2007 [50]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>- doppelblinde, ran- domisierte, Placebo- kontrollierte Studie</p> <p>Sample: N=720 (ITT) Studie 1: N=360 Studie 2: N=360</p> <p>Patienten-merkmale: - Männer/Frauen > 18 Jahre mit symmetris- cher peripherer Neu- ropathie aufgrund eines Typ-I oder Typ- II-Diabetes - diabt. Neuropathie assoziiierter Schmerz für mind. 6 Monate, aber <5 Jahre - mean weekly pain score ≥ 4 auf einer 11 Punkte numme- rischen Skale, - Hämoglobin A1C≤ 11, stabile Blut-</p>	<p>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</p>	<p>Ergebnisse wurden für beide Studien zusammengefasst be- richtet: 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. Stu- die 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 Erhal- tungsphase. Lamotrigin 200 mg unterschied sich zu keinem Studienzeitpunkt in seiner Wirkung von Placebo. Verträglichkeit: Sekundäre Outcomes: Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, welche zum Studienab-</p>	<p>- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo.- kontrollierte Studie - 1:1:1:1 zentrale Rando- misierung und Allocation concealment</p>	<p>- keine detaillierten An- gaben zu absoluten Za- hlen/Studienergebnisse</p>	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<p>zuckerkontrolle</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>bruch 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 [51]	<p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>Sample: N(Gesamt, ITT)=213</p> <p>Patientenmerkmale: - Ambulante Patienten - Männer/Frauen ≥12 Jahre mit Diagnose eines neuropathischen Schmerzsyndroms</p>	<p>flexible Dosis an Lamotrigin mit 200g/d, 300g/d oder 400g/d (in Komb. mit anderem Schmerz-medikament)</p> <p>N=111 vs Placebo N=109</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primäre Outcomes: Mean change in pain intensity score from baseline to week 14: kein stat. signifikanter Unterschied in der Schmerzreduktion in der Lamotrigin-Gruppe im Vgl. zu Placebo (p=0,67)</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)</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie</p> <p>- Fallzahlberechnung</p> <p>- ITT-Analyse</p>	<p>- Art der Randomisierung und Allocation Concealment nicht beschrieben</p> <p>- Patienten erhielten eine flexible Dosis - 200, 300 oder 400g/d Lamotrigin neben bereits bestehender Schmerzmedikation (siehe Einschlusskriterien)</p> <p>- gemeinsame Auswertung aller Dosierungen</p> <p>- Studie untersucht verschiedene Neuropathie-Formen (siehe Einschlusskriterien),</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<p>aufgrund einer diabetischen peripheren Neuropathie, Postherpetischen Neuralgie, traumatischen/chirurgischen Nervenverletzung, unvollständiger Rückenmarksschädigung, Trigemineuralgie, Multiple Sklerose oder HIV-assoziierte periphere Neuropathie</p> <ul style="list-style-type: none"> - mittlerer wöchentlicher Schmerzintensität ≥ 4 (Numerische 11-Punkte Skale) - 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>Studiendauer: 14 Wochen</p>		<p>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>- 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
RCT	Eisenberg et al. 2001 [52]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=53 Patienten (primäres Outcome) N=46 (sekundäre Outcomes)</p> <p>Patienten-merkmale: - Diagnose eines Diabetes mellitus und einer peripheren PNP - periphere PNP ≥ Monaten Schmerzintensität mindestens 4 von 11 Punkten auf einer numerischen Schmerz-Skala</p> <p>Studiendauer: 1 Woche – Screening 8 Wochen – verblindete Studienphase und 2 Wochen Nach- behdlg.</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 Schmerzreduktion 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 vorzeitig abbrechen - in der Lamotrigingruppe wurde Ausschlag als UE beobachtet, in der Placebogruppe Durchfall Nachbehandlungsphase</p>	<p>- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - computergenerierte Randomisierung - adäquate Doppelverblindung - Fallzahlberechnung (80% Power)</p>	<p>- kleine Fallzahl (Fallzahl wurde nur knapp erreicht, für die sekundären Outcomes wurden noch weniger Patienten untersucht) - keine Angaben zum Allocation Concealment - Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen in Diabetesdauer</p>	1-

Topiramate

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
syst. Re- view	Finnerup et al. 2007 [39]	<p>Patienten mit neu- ropathischem Schmerz verschiede- ner Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhaftes PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneuralgie, HIV-Neuropathie, gemischter neuropa- thischer Schmerz)</p> <p>Studienlage gesamt: Pregabalin (7 Stu- dien)</p> <p>Antiepileptika (Prega- balin, Gabapentin und Topiramate) (41 Stu- dien)</p> <p>(randomisierte, Pla- cebo-kontrollierte Studien mit mind. >10 Patienten)</p> <p>Topiramate (3 Studien mit insgesamt 1259 Patienten)</p>	<p>Gabapentin / Pregabalin / Topiramate vs Placebo</p> <p>Topiramate bis zu einer maximalen Dosis von 400 mg/d vs Placebo</p>	<p>Subgruppenanalyse für schmerzhaftes 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/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 Polyneu- ropathieformen): 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>Topiramate (über alle schmerzhaften Polyneuropathieformen, N=1259 Patienten, Dosen > 400 mg): keine stat. signifikanten Schmerzlinderung, daher keine Berech- nung einer NNT NNH (Studienabbruch)=6,3 (95% CI: 5,1-8,1)</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse:</p>	<p>- systematische Recherche in Medline, Embase, Co- chrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weite- ren, aktuelleren Studien</p> <p>Studien in der Publikation nicht separat aufgeführt.</p>	<p>- keine Darstellung und Qualitätsbewertung der Einzelstudien</p> <p>- keine Angabe der ein- gegangen Studienanzahl pro Neuropathieform</p> <p>- Angaben zur Heteroge- nität der Studien in der Publikation nicht aufgeführt (Verweis auf zusätzliches Material)</p> <p>- teilweise weite Konfi- denzintervalle</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
				<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 Sodium

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Syst. Re- view	Wong et al. 2007 [34]			Identifizierten eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie →Kocher et al. 2004			
RCT	Kocher et al. 2004 [53]	Patienten mit schmerzhafter	Valproat Sodium vs	Wirksamkeit: Outcomes:	- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo-	- keine Fallzahlberech- nung	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
	(Indien)	diabetischer PNP Sample: N=43 Patientenmerkma-le: - Patienten mit ≥ 6 Monaten bestehen- den Diabetes mellitus und fest eingestellten Diabetes mit Insulin oder oralen Anti- diabetika - Patienten zeigen tä- glich auftretenden neuropathischen Schmerz von mindes- tens moderater Inten- sität und dies seit mehr als 3 Monaten - gemessene Schmerzintensität von > 4 auf einer visuellen Analogska- la Studiendauer: 3 Monate	Placebo	- signifikant stärkere Veränderung in den Scores (SF-MPQ, VAS, PPI) von Baseline zu Endpunkt nach 3 Monaten, keine si- gnifikanten Veränderungen in diesen Scores während derselben Zeitspanne in der Placebogruppe - nach 3 Monaten: keine signifikante Veränderungen in der mo- torischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit zwischen den Gruppen Verträglichkeit: - von 22 Patienten zeigte sich bei 2 Patienten Übelkeit, 1 Be- nommenheit - ein Patient musste aufgrund von veränderten Leberwerten die Studie vorzeitig abbrechen	kontrollierte Studie	- keine adäquate Ran- domisierung (konsequente Zuteilung der Patienten) und keine Angaben zum Allocation Concealment - geringe Baseline- Gruppenunterschiede	

Oxcarbamazepin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
RCT	Dogra et al. 2005 [54]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Sample: N=146</p> <p>Patienten-merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 50 Einheiten über 4 von 7 Tagen vor Randomisierung (2 Wochen) - stabile Blutzuckereinstellung <p>Studiendauer: 16 Wochen</p> <p>Phase vor Randomisierung: 2 Wochen</p> <p>Doppelblinde Behandlungs-phase: 16 Wochen (Titrations-</p>	<p>Oxcarbazepin 1800 mg/d N=69</p> <p>vs</p> <p>Placebo N=77</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): 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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>NNT (50%ige Schmerzreduktion): Oxcarbazepin NNT=6,0.</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Patients GATE (global assessment of therapeutic 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - 1:1 zentrale Randomisierung (Novartis) mit Allocation Concealment - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		phase 2 Wochen; Er- haltungphase 14 Wochen, 2 Wochen Follow-up) und Open- label-Phase: 52 Wo- chen		(Vitalparameter, EKG, neurologische Untersuchungen)			
RCT	Beydoun et al. 2006 [55]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=347</p> <p>Patienten-merkmale: - 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 wäh- rend der Vorrando- misierungsphase (2 Wochen) - stabile Blutzuck- ereinstellung</p> <p>Studiendauer:</p>	<p>Oxcarbazepin 600 mg/d N=83</p> <p>Oxcarba- 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>Wirksamkeit: Primäre Outcomes: Pain severity: Change in mean visual analog scale (VAS) score from baseline to endpoint (last week of the double-blind treatment): kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Oxcarbazepingruppen zu Placebo; allein die Oxcarbazepin 1200 mg/d Gruppe sowie die Oxcarbazepin 1800 mg/d Gruppe zeig- ten einen Trend zu einem stat. signifikanten Unterschied (P=0,101 und P=0,096).</p> <p>Completer-Analyse: stat. signifikante Besserung in der Oxcar- bazepin 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: 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 Patientenanzahl 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>- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo- kontrollierte Studie - 1:1:1:1 zentrale Rando- misierung (Novartis) mit Al- location Concealment - adäquate Verblindung - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung - keine Baseline- Unterschiede zwischen den Gruppen</p>	<p>- keine unabhängige Stu- die (gesponsort von No- vartis) - hohe Dropout-Raten - keine weitere analge- tische Therapie war er- laubt (außer Acetamino- phen, SSRI, Benzodia- zepine (außer Clonaze- pam))</p>	1+ (Studien sind von gleichen Studien- gruppen durchge- führt, 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		16 Wochen (4 Wochen Titrations- phase und 12 Wo- chen Erhaltungsthe- rapie)		Studienabbruch aufgrund UE: höhere Raten an Studienab- brecher 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 Studienab- brüche ereigneten sich während der Titrationsphase. Die meis- ten UE, welche zum Studienabbruch führten, waren: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Constipation, Fatigue, Ataxie, Kopfschmerz, Somnolenz, Tremor, Diarrhoe, Verwirrtheit. NNH: Oxcarbazepin 600 mg/d: NNH=24,4; Oxcarbazepin 1200 mg/d: NNH=6,2; Oxcarbazepin 1800 mg/d: NNH=2,9.			
RCT	Grosskopf et al. 2006 [56]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Studiensample: N=141 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 Jahren andauernd - VAS score bei mind. 50/100 Einheiten zum Screening und dur- chschnittlicher Schmerzscore von 50	Oxcarbazepin 1200 mg/d N=71 vs Placebo N=70	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. significanten Gruppenunterschiede (27,9% Schmerzreduktion in der Oxcarbazepin-Gruppe im Ver- gleich zu 31,1% in der Placebogruppe. Sekundäre Outcomes: GATE: keine stat. significanten Gruppenunterschiede bezüglich Therapieeffekt, Schlafqualität-Fragebogen und Lebensqualität. Verträglichkeit: Häufigsten UE (≥10% der Patienten): Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen. Die meisten ereigneten sich in der Titrations- phase und waren von milder bis moderater Schwere. Studienabbruchrate aufgrund UE: 25,4% in der Oxcarba- zepin-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 Ver- gleich zu 2 Patienten in der Placebogruppe.	- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo- kontrollierte Studie - 1:1 Randomisierung - ITT-Analyse - keine Baseline- Unterschiede zwischen den Gruppen	- keine unabhängige Stu- die (gesponsort von No- vartis) - keine genaueren Anga- ben zu Randomisierung und Allocation Conceal- ment sowie Art der Ver- blindung - kaum Angaben zu sta- tistischen Analysen	1+ (Studien sind von gleichen Studien- gruppen durchge- führt, 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Einheiten über 4 von 7 Tagen vor Rando- misierung (2 Wochen) - stabile Blutzuck- erein-stellung Studiendauer: 16 Wochen					

Weitere nichtselektive Natriumkanalblocker

Lidocain

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Syst. Re- view	Sindrup et al. 1999 [57]	Patienten mit neu- ropathischem Schmerz verschiede- ner Ätiologie (diabetische PNP, postherpetische Neu- ralgie, Schmerz aufgrund von Ner- venver-letzungen, Schmerzen nach Schlaganfall, Tri- geminusneural-gie etc.) Studienlage gesamt: (randomisierte, Pla-	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 Re- cherchedurchführung - ausschließlich Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP Studien Lidocain (deskrip- tiv): Kastrup et al. 1987	- keine Angaben zur Re- cherche-Durchführung - keine Angaben zur Stu- dienqualität - geringe Studienanzahl pro Wirksubstanz - breite Konfidenzinter- valle	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		cebo-kontrollierte Studien)					

Mexiletin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Meta- Ana- lyse (Mexi-let-in)	Wong et al. 2007 [34]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Placebo-kontrollierte klinische Studien (Einschlusskriterien: 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. Re- view	Sindrup et al. 1999 [57]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (diabetische PNP, postherpetische Neuralgie, Schmerz aufgrund von Nervenverletzungen, Schmerzen nach Schlaganfall, Trigemini-neuralgie etc.) Studienlage gesamt:	Mexiletin vs Placebo Deskriptiv: Lidocain vs	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:	- keine Angaben zur Recherchedurchführung - ausschließlich Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP Studien Mexiletin (NNT-Berechnung): Oskarsson et al. 1997	- keine Angaben zur Recherche-Durchführung - keine Angaben zur Studienqualität - geringe Studienanzahl pro Wirksubstanz - breite Konfidenzintervalle	1-

		(randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien)	Placebo	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.	Studien Lidocain (deskriptiv): Kastrup et al. 1987		
--	--	--	---------	---	---	--	--

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 [58]	Subgruppenanalyse zur diabetischen Neuropathie: RCTs (4 Placebo-kontrollierte Studien, 2 Vergleichsstudien mit einer aktiven Substanz) Patientenanzahl: 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 (Dalocchio 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. Dalocchio 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.	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 Dalocchio 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+

				Simpson 2001 untersuchten weiterhin die Kombination bestehend aus Gabapentin und Venlafaxin im Vgl. zu Gabapentin und Placebo in einem „enriched“ 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 [59]	<p>Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie</p> <p>Sample: N=147</p> <p>Patientenmerkmale: Patienten mit einer diagnostizierten diabetischen PNP und schmerzhaften Symptomen in den distalen Extremitäten (seit mindestens 1-5 Jahren) Und einem durchschnittlichen Schmerz-Score von ≥ 4 am Tag (ADP), ermittelt anhand von Fragebögen 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) 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

Studientyp	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 [60]	Patienten mit Patienten mit akutem	Pregabalin 150 mg/Tag	Keine Unterscheidung in primäre und sekundäre Outcomes:	- systematische Literaturrecherche in Medline, Em-	Keine Unterscheidung primäre und sekundäre	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		und chronischem Schmerz verschiedener Ätiologie (postoperativ, diabetische PNP, Fibromyalgie, postherpetische Neuralgie, zentraler neuropathischer Schmerz) - doppelblinde, randomisierte klinische Studien (7 Studien zur schmerzhaften diabetischen PNP mit insgesamt 2086 Studienteilnehmer)	Pregabalin 300 mg/Tag Pregabalin 600 mg/Tag vs Placebo	<p>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, ≥ 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, ≥ 8 Wochen) RR=1,3 (1,1-1,5), NNT=6,8 (4,4-15)</p> <p>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, ≥ 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, ≥ 8 Wochen) RR=1,5 (1,3-1,8), NNT=6,3 (4,6-10)</p> <p>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 Responderaten und niedrigere NNT-Werte als eine mindestens 50%ige Schmerzlinderung (wirklicher Nutzen). 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): Die <u>NNH</u> für das Auftreten von mindestens 1 UE lag zwischen 6,1 und 6,6. Eine steigende Tagesdosis an Pregabalin führte zu ansteigen-</p>	<p>base, Cochrane CENTRAL bis Mai 2009</p> <p>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</p>	<p>Outcomes</p> <p>Studien unterschiedlicher Studienqualität</p>	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
				den unerwünschten Ereignissen wie Somnolenz und Schwindel, ebenso wie zu steigenden Studienabbrüchen aufgrund UE.			
Meta- Analyse	Wong et al. 2007 [34]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP	Pregabalin 600 mg/d und Pregabalin 300 mg/d vs Placebo	Wirksamkeit: Pregabalin 600 mg/d: OR ($\geq 50\%$ ige Schmerzreduktion) = 3,96 (95% CI: 2,5-5,55) Pregabalin 300 mg/d: OR = 3,95 (2,34-6,66) Verträglichkeit: Pregabalin 600 mg/d: OR (Studienabbrüche aufgrund UE) = 2,81 (1,13-7,04) Pregabalin 300 mg/d: OR = 2,23 (0,68-7,26)	- systematische Recherche in Medline, Embase, Co- chrane, 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 [61]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Doppelblinde, rando- misierte, Placebo- kontrollierte Studie über 13 Wochen Sample: N=140 Patienten-merkmale: Männer und Frauen im mittleren Alter von 58 J hauptsächlich Typ-2- Diabetiker (89-95%) mittlere Diabetes- dauer ca. 10,3 Jahre mittlere Dauer der schmerzhaften DPN ca. 4,5 Jahre	Pregabalin 600 mg/d (als 300 mg BID) N=82 vs Placebo N=58	Wirksamkeit/Verträglichkeit: 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) Sekundäre Outcomes zu Wirksamkeit: Response ($\geq 50\%$ reduction in mean pain score from baseline to endpoint): stat. signifikant bessere Response-Rate unter Pre- gabalin im Vgl. zu Placebo (49% vs 23%, p<0,001) Mean sleep interference score (11-point NRS): stat. signifikante Verbesserung von Schlafstörungen unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo (Diff. -1,08, p=0,0019) Primäre Outcomes zu Verträglichkeit: Nerve conduction (NC): keine stat. signifikanten Veränderungen der Messungen zur Nervenleitung Anzahl unerwünschter Ereignisse: Es zeigten sich mehr medikamentenassoziierte UEs unter Pre- gabalin im Vgl. zu Placebo. Die Inzidenz der am häufigsten auf- tretenden assoziierten UEs war höher unter Pregabalin im Vgl. zu Placebo, darunter sind zu nennen: peripheres Ödem, Schwindel, Gewichtszunahme, Somnolenz. Die maximale In-	- adäquate Methodik (dop- pelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Stu- die mit Allocation Con- cealment	- keine Fallzahlplanung - wenig Infos über stat. Analyseverfahren - Baseline-Unterschied bzgl. des Geschlechts zwischen beiden Grup- pen (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	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<p>mittlerer Schmerz-Score zu Baseline ca. 6,4</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer/Frauen > 18 Jahre mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes - mit HbA1C ≤ 11% - Dauer der schmerzhaften DPN ≥ 3 Monate - Short-Form McGill Pain Questionnäre (SF-MPQ) visual Analog Scale ≥ 40mm. - average daily pain score ≥ 4 über die letzten 7 Tage <p>Studiendauer: 13 Wochen</p>		<p>tensität 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 während der Studiedauer. Weiterhin schien kein Einfluss der Medikation auf die Blutzuckereinstellung zu bestehen.</p> <p>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 statistisch nachweisbaren Effekt auf die Nervenleitung in dieser Studie gezeigt.</p>			
RCT (Pregabalin)	Tölle et al. 2008 [62]	<p>Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP</p> <p>Randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Wochen</p> <p>Sample: N=395</p> <p>Patienten-merkmale:</p>	<p>Pregabalin 150 mg/d</p> <p>Pregabalin 300 mg/d</p> <p>Pregabalin 600 mg/d</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Wirksamkeit / Verträglichkeit:</p> <p>Primäre Outcomes:</p> <p>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)</p> <p>Response (≥50% reduction in pain scores): stat. signifikant höhere Response-Rate in der Pregabalin 600 mg/d Gruppe im Vgl. zu Placebo (p=0,036)</p> <p>NNT (Response): Pregabalin 600 mg/d, NNT = 6,3</p> <p>NNH (Studienabbruch aufgrund UE): Pregabalin 600 mg/d,</p>	- adäquate Methodik (doppelblind, Randomisierung)	<p>- keine Fallzahlplanung</p> <p>- keine Angabe zu Randomisierung und Allocation Concealment</p> <p>- 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</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 schmerzhaften DPN 3,7 – 4,4 Jahre - mittlerer Schmerz-Score zu Baseline ca. 6,4 <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer/Frauen ≥ 18 Jahre mit Diabetes Typ I oder II seit \geq Jahr und HbA1C $\leq 11\%$ - schmerzhafte, distal symmetrische sensorimotorische PNP seit ≥ 1 Jahr aufgrund eines Diabetes - Short-Form McGill Pain Questionäre (SF-MPQ) visual Analog Scale ≥ 40mm. - average daily pain score (NRS) ≥ 4 über die letzten 7 Tage <p>Studiendauer: 12 Wochen</p>		<p>NNH=10,3</p> <p>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 Preg 600, 12,9%. Studienabbruchrate aufgrund medikamentenassoziierter UE: 2,1% vs 3,0% vs 10,1% vs 10,9%</p> <p>Die häufigsten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse: Schwindel, periphere Ödeme, Somnolenz. Die meisten hatten eine milde bis moderate Schwere. Anzahl schwerer behandlungsassoziiierter UE: 1% vs 2% vs 4% vs 4%, es ereigneten 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. 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>		<p>und Pregabalin 150 mg/d Gruppe) - keine Angaben der Signifikanzen zu den niedrigeren Dosierungen von Pregabalin</p>	
RCT (Pre-	Freynga-gen	Patienten mit	Pregabalin Flexible Dosis	Wirksamkeit / Verträglichkeit:	- adäquate Methodik (dop-	- keine Angabe zu Ran-	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
ga-balin)	et al. 2005 [63]	<p>schmerzhafter diabetischer PNP oder chronischer postherpetischer Neuralgie</p> <p>Randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Wochen</p> <p>Sample: N=338</p> <p>Patienten-merkmale: - 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 ≥ 18 Jahre mit Diabetes Typ I oder II und $HbA1C \leq 11\%$ - schmerzhaftes, distal symmetrisches sensorimotorisches PNP seit ≥ 6 Monaten</p>	<p>(150, 300, 450 und 600 mg/Tag mit 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>Primäre Outcomes: stat. signifikant bessere Schmerzreduktion in der Gruppe mit fester Pregabalin-Dosis im Vgl. zu Placebo nach 1 Woche ($p=0,007$); signifikanter Effekt blieb über die 11 weiteren Wochen bestehen ($p < 0,001$) 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 ($p < 0,001$) 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 $\geq 7\%$ im Vergleich zum Baselinegewicht</p> <p>Zusammenfassend (Autoren):_Pregabalin 600 mg (verteilt auf</p>	<p>peblind, Randomisierung) - Fallzahlplanung</p>	<p>omisierung und Allocation Concealment</p>	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		grund eines Diabetes - Short-Form McGill Pain Questionnäre (SF-MPQ) visual Ana- log Scale ≥ 40 mm. Studiendauer: 12 Wochen		2 Dosen pro Tag) ist sicher, gut verträglich und signifikant Pla- cebo überlegen. Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität unter Pregabalin-Therapie. Pregabalin wurde in allen Dosierungen gut vertragen, mit wenigen Studienab- brüchen aufgrund UEs. Die häufigsten UEs waren Schwindel, peripheren Ödemen und Somnolenz.			
Gepoolte Analyse (ohne sys- tema- tische Suche)	Freeman et al. 2008 [64]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP - 7 doppelblinde, ran- domisierte, Placebo- kontrollierte Studien (Einschlusskriterien: randomisierte Studien mit einem Placebo- Vergleichs-arm, Fallzahl $N > 10$ und ein Jadad-Score > 2) Studiendauer: 5-13 Wochen Eine der eingeschlos- senen Studien unter- suchte auch Patien- ten mit einer pos- therpetischen Neural- gie. Allein Patienten, welche eine Festdo- sis an Pregabalin erhielten, wurden eingeschlossen –	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 Schmerzre- duktion und Dosis, der stärkste Effekt wurde für eine Dosierung von 600 mg/Tag beobachtet. Responder ($\geq 50\%$ und $\geq 30\%$ Reduktion der Schmerzlevel) wa- ren 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 bein- hältet die «0» und ist daher schwer zu interpretieren) Auch bzgl. sekundärer Outcomes wie die Verbesserung des Gesamt-Gesundheitszustandes wurden in den Pregabalingrup- pen mehr Patienten mit Verbesserungen gezeigt im Vergleich zu Placebo Die mittlere Zeitspanne bis zum Ansprechen auf eine Behan- dung 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 Ta- gen (Kaplan-Meier-Analyse) – Zeit bis zu einem Ansprechen auf die Therapie war in den Pregabalin-Gruppen signifikant schneller im Vgl. zu Placebo. Unerwünschte Ereignisse: TEAEs (treatment-emergent adverse events) waren do- sisabhängig. Die höchste Anzahl von Patienten mit TEAEs	7 RCTs: Lesser et al. 2004 Richter et al. 2005 Data on file Rosenstock et al. 2004 Tolle et al. 2007 Freyenhagen et al. 2005 Rosenstock et al. 2007	- keine systematische Literaturrecherche - keine Bewertung der Studienqualität der ein- zelnen Studien	Keine Be- wertung (kein systema- tischer Re- view)

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		28% der Gesamtko- horte).		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)			

Weitere Anticonvulsiva

Zonisamid

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
RCT	Atli et al. 2005 [65]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Sample: N=23 (ITT- Wirksamkeit) N=24 (ITT- Verträglichkeit, Si- cherheit) Patienten-merkmale: - 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	Zonisamid (mittlere Dosis: 540 mg/d) N=11 (ITT-Wirksamkeit) N=12 (ITT-Verträglichkeit und Sicherheit) Placebo N=12 (ITT-Wirksamkeit) N=12 (ITT-Verträglichkeit und Sicherheit)	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 ±19,0) im Vergleich zur Placebogruppe (Reduktion von 6,9±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 ±1,9) im Vergleich zur Placebogruppe (Reduktion von 0,60±1,4); der Unterschied zu Placebo erreichte keine stat. Signifikanz (P=0,18). Sekundäre Outcomes: Response (≥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 (≥50% reduction in pain score) als post-hoc-Analyse (Patientenpopulation, welche die Maintenance-Phase	Doppelblinde, randomo- sierte, Placebo- kontrollierte Pilotstudie Laut Autoren die erste dur- chgeführte doppelblinde, randomisierte klinische Studie zu Zonisamid zur Behandlung einer schmerzhaften PNP!	- keine genauen Anga- ben zur Art der Rando- misierung und Allocation Concealment - Fallzahl konnte nicht erreicht werden, daher war Studie unterpowert - Baseline-Unterschiede (jedoch nicht stat. signi- fikant) 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	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<p>Schmerzstärke von ≥ 40 mm auf VAS und/oder ≥ 4 auf einer Likert Skala</p> <p>Studiendauer: 12 Wochen (6 Wochen Titrationsphase und 6 Wochen Erhaltungstherapiephase), anschließend ein 2wöchiges Follow up.</p>		<p>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:</p> <p>Inzidenz behandlungsbedürftiger unerwünschter 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>			

Nicht-Opioide-Analgetika

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Nicht-rand. Studie	Cohen et al. 1987 [66]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP	NSAID Ibuprofen 600 mg 4x/d Oder	- signifikanter Schmerzrückgang in den Füßen im Vergleich zu Baseline nach 8 Wochenn unter beiden aktiven Substanzen ($p<0,01$) (gemessenen anhand eines Neuropathy-Scores, in		- einfach-verblindete, nicht-randomisierte Studie	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Studiensample: N=18	Sulinac 200 mg 2x/d Vs Placebo	dem die Selbstbeurteilungen der Patienten zu verschiedenen Subtypen der Dysäthesie aufsummiert eingingen.		- kleine Fallzahl - keine detaillierten Angaben zu Baseline-Vergleichbarkeit der Gruppen und Studienmethodik - Validität der Messverfahren fragwürdig	

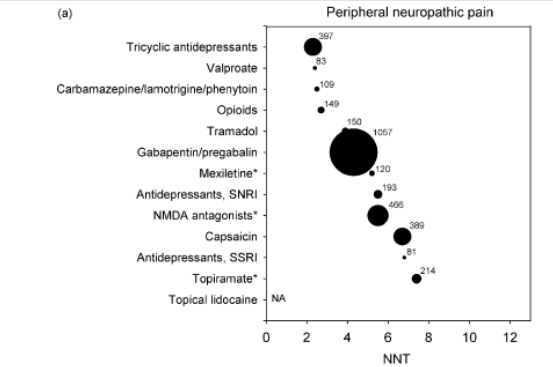
Opioide-Analgetika

Tilidin/Naloxon

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	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 Li- teraturbeleg	Methodische Limitatio- nen	Evidenz- Niveau
System. Review	Finnerup et al. 2007 [39]	Patienten mit neuropathischem Schmerz verschiedener Ätiologie (zentraler Schmerz, peripherer Schmerz, schmerzhafte PNP, postherpetischer Schmerz, periphere Nervenverletzung, Trigeminusneural-gie, HIV-Neuropathie, gemischter neuropathischer Schmerz) Studienlage gesamt:	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)	- systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central bis 2005 + Hinzunahme von 5 weiteren, aktuellen 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 Li- teraturbeleg	Methodische Limitatio- nen	Evidenz- Niveau
		8 Studien (Tabelle zu NNT) (randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit mind. >10 Patienten)		Tramadol vs Placebo (alle schmerzhaften Polyneuropathieformen): NNT=3,5 (2,4-6,4). NNH (Studienabbruch)=9,0 (95% CI: 6,0-17,5). Zusammenfassung der Ergebnisse:			
							
Meta- Analyse	Eisenberg et al. 2005 [67]	Patienten mit neuropathischem Schmerz nicht-maligner Ursache - randomisierte, kontrollierte Studien Studienanzahl gesamt: 22, unterteilt in Kurzzeitstudien (<24h) und Intermediärstudien (im Median 28 Tage,	Opiode 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 (Opiode 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)	- 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)	- 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 Li- teraturbeleg	Methodische Limitatio- nen	Evidenz- Niveau
		Range 8-56 Tage) Studiendauer: bis zu 8 Wochen		<p>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): 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 Ver- gleich zu Placebo gezeigt werden, insbesondere in Hinsicht ei- ner Reduktion spontan auftretenden neuropathischen Schmerzes.</p>	<p>Wu et al. 2002 (Jadad=5) Leung et al. 2001 (Jadad=4) Rabben et al. 1999 (Jadad=4) Delleijn 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 [68]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Sample: N=159	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: - keine signifikanten Gruppenunterschiede bzgl folgender Out- comes: physical functioning, general health, mental health subscales of the SF-36 Health Survey or in the seven subs- cales of the Rand Mental Health Inventory.</p>	<p>- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo- kontrollierte Studie - adäquate Verblindung - computergenerierte Block-Randomisierung und Allocation conceal- ment - ITT-Analyse - Fallzahlberechnung</p>	<p>- keine Baseline- Unterschiede zwischen den Gruppen, Ausnahme Männer/Frauen- verhältnis: in der Oxycod- on-Gruppe sind im Ver- hältnis mehr männliche Studienteilnehmer, in der Placebogruppe mehr weib- liche Studienteilnehmer - Patienten konnten Comedikation einnehmen (Antidepressiva, Anticon- vulsiva, etc.)</p>	1++

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Li- teraturbeleg	Methodische Limitatio- nen	Evidenz- Niveau
				Verträglichkeit: - größere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der CR Oxycodon Gruppe im Vgl. zu Placebo - häufige UE unter Oxycodon: Obstipation, Somnolenz, Übelkeit, Schwindel,			
RCT mit Cross-Over nach 4 Wochen ohne Washout-Phase	Watson et al. 2003 [69]	Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP Patienten-merkmale: - Patienten mit stabil eingestelltem Diabetes mellitus mit schmerzhafter, symmetrisch-distaler sensorischer PNP - mit mind. moderatem Schmerz im Bereich der unteren Extremitäten auf einer 5 Kategorien-Skala - mit seit mind. 3 Monaten 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	Oral CR Oxycodon 10 mg vs Placebo	Wirksamkeit: Primäre Outcomes: 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 Pain relief (6-point categorical scale): bessere Schmerzreduktion unter CR Oxycodon im Vergleich zu Placebo (P=0,0005). NNT (Patientenanzahl mit mindestens moderater Schmerzlinderung)=2,6	- doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie - adäquate Verblindung - computergenerierte Block-Randomisierung und Allocation concealment - ITT-Analyse	- keine Fallzahlberechnung - kleine Studienfallzahl - Weitere Medikation war erlaubt (Antidepressiva, Anticonvulsiva, Nicht-Opioiden) - 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 Li- teraturbeleg	Methodische Limitatio- nen	Evidenz- Niveau
RCT	Hanna et al. 2008 [70]	<p>Patienten mit diabetischer Neuro- pathie</p> <p>Sample: N=338</p> <p>Patienten-merkmale: - Patienten mit diabetischer Neuro- pathie seit mindes- tens 3 Monaten, dia- gnostiziert anhand eines MNSI-Score von $\geq 2,5$ zum Screening-Zeitpunkt - Patienten erhielten bereits auf die von Ihnen maximal tole- rierte Dosis an Gaba- pentin für mindestens 1 Monat stabil eingest- ellt, zeigten aber dennoch moderate bis schwere Schmerzsymptome (SF-BPI Score ≥ 5) - HbA1c $\leq 11\%$ zum Screening Zeitpunkt</p> <p>Studiendauer: 12 Wochen</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 Patien- ten erhielten < 1200 mg Ga- bapentin pro Tag, ca. 2/6 der Patienten eine Dosis zwischen 1200 und 1800 mg/Tag und ca. 1/6 der Pa- tienten > 1800 mg/Tag (vom Bewerter (ÄZQ) geschätzt)</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 ga- bapentin 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, randomi- sierte, Placebo- kontrollierte Studie - adäquate Randomi- sierung (interactive voice system) mit Allocation Concealment - adäquate Doppelver- blindung - Fallzahlberechnung</p>	<p>- nur wenige Parameter zur Baseline- Vergleichbarkeit, keine Angaben zu Schwere der Erkrankung, Dauer der Erkrankung im Vergleich</p>	1+

Tramadol

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Hollings- head et al. 2006 [71]	Patienten mit neuro- pathischem Schmerz verschiedener Ätiolo- gie - 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+

Cannabinoide

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Iskedjian et al. 2007 [72]	Patienten mit Schmerzen aufgrund einer Neuropathie oder einer Multiplen Sklerose - Einschluss von doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien	Behandlung mit Cannabidiol/THC buccal spray oder Cannabidiol oder Dronabinol vs Placebo	Wirksamkeit: Primäres Outcome: Unterschied auf der VAS (oder einer äquivalenten Skala) zwischen Baseline und Endpunkt: Unterschied der Effektivität (WMD) zugunsten der Cannabis-basierten Medikation im Vergleich zu Placebo=0,8 (P=0,029) Verträglichkeit: Studienabbruch aufgrund UE: keine Gruppenunterschiede (5,5% der Patienten unter Cannabis-basierter Therapie vs.	- 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	- keine Angaben, ob die Literaturrecherche systematisch durchgeführt wurde - wenige Angaben zu analytischen Verfahren - Ergebnisse teilweise schwer nachzuvollziehen - Studien nicht einzeln	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		Studienanzahl gesamt: 21 Studien (18 publi- zierte und 3 nicht- publizierte)		5,1% der Patienten unter Placebo)	der Studien (fiel negativ aus) - Verwendung des Ran- dom-Effects-Modell (ausschließlich) - Darstellung eines Funnel- Plots (Publikationsbias laut Autoren nicht nachgewie- sen)	mit Qualitätsbewertung aufgeführt	

Alpha-Liponsäure

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Ziegler et al. 2003 [73]	Patienten mit symp- tomatischer diabetis- cher PNP Sample: N=1258 - Einschluss von dop- pelblinden, randomi- sierten 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 Ver- gleich 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 Da- tenbank der VIATRIS GmbH, Frankfurt am Main - qualitative Mindestkrite- rien der Studien (Rando- misierung, Verblindung) - Einschluss von publizier- ten und unpublizierten Da- ten - ITT-Analyse Studien: ALADIN I ALADIN III SYDNEY NATHAN II (nicht veröf- flicht) → die SYDNEY-Studie	- keine Berechnung der Heterogenität der Stu- dien, keine Anpassung des stat. Modells - in den Einzelstudien teilweise sehr weite Konfidenzintervalle - systematische Re- cherche nur in der Da- tenbank von VIATRIS (laut Autoren liegen keine weiteren Studien- daten vor) - keine genaue Beschreibung der Stu- dienqualität (Art der Randomisierung, Ver- blindung etc.) - keine Aussagen zur Verträglich- keit/Sicherheit	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
					zeigte mit Abstand die bes- ten Wirksamkeitsergebnisse für eine Alpha-Liponsäure- Therapie		
RCT	Ziegler et al. 2006 [73]	<p>- Doppelblinde, ran- domisierte, Placebo- kontrollierte Studie über 5 Wochen - (Studienzentren in Russland und Israel)</p> <p>Patienten-merkmale: - 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 Polyneu- ropathie - TSS > 7,5 Punkte - NIS subscore for lower limbs (NIS LL) ≥ 2 Punkte - TSS-range < 3 Punk- te, mehr als 1 der 4 TSS-Symptome müssen kontinuierlich in den letzten 3 Mo- nate vorliegen.</p> <p>Studiendauer: 5 Wochen</p>	<p>ALA 600 mg/d (oral) N=45</p> <p>ALA 1200 mg/d (oral) N=47</p> <p>ALA 1800 mg/d (oral) N=46</p> <p>Placebo N=43</p>	<p>Wirksamkeit: Primäres Outcome: Veränderung im TSS nach 5 Wochen im Vergleich zu Base- line: stat. signifikante Reduktion im mittleren TSS-Score und in den Subscores „stechenden/lanzinierender Schmerz und bren- nender 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.</p> <p>Response-Rate ($\leq 50\%$ Reduktion im TSS-Score nach 5 Wo- chen): 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)</p> <p>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. si- gnifikanten Unterschiede zu Placebo konnten für die Nerven- leitgeschwindigkeit nachgewiesen werden.</p> <p>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</p> <p>Studienabbruchrate (gesamt): kein Studienabbruch in der ALA 600 Gruppe, 11% in der ALA 1200 Gruppe und 13% in der ALA 1800 Gruppe</p>	<p>- doppelblinde, randomi- sierte, Placebo- kontrollierte Studie über 5 Wochen mit einer Run-in Phase - Angabe von primären Endpunkten - ITT-Analyse - genaue Ein- und Ausschlusskriterien</p>	<p>- keine unabhängige Studie (gesponsort von MEDA Pharma)</p> <p>- kleine Fallzahl bei fe- hlender Fallzahlberech- nung - keine Angabe zur Art der Randomisierung und Allocation Con- cealment - geringe Baseline- Unterschiede hinsicht- lich Geschlecht, BMI und Behandlung mit oralen Antidiabetika</p>	1+

Vitamine

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Ang et al. 2008 [74]	Patienten mit einer peripheren PNP (diabetischer oder al- koholischer Ätiologie) Einschluss randomi- sierter und quasi- randomisierter kon- trollierter Studien Systematische Litera- turrecherche 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) so- wie keine stat. signifikante Verbesserung des Vibrationsempfin- dens (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 größe- ren Wirksamkeitseffekt in der Reduktion von Schmerz, beglei- tenden Störungen, Parästhesien und neuropathischen Begleit- symptomen 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 Vi- tamin-B Nutzen oder Schaden zeigt (Zhang 2005), kein Nach- weis 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, Kovrazhkina 2004). Zusammenfassend: Es gibt nur limitierte Daten aus randomi- sierten Studien zur Behandlung der peripheren Neuropathie mit Vitamin B und die Evidenz ist unzureichend, um über den Nut- zen oder Schaden einer Vitamin-B-Behandlung zu entscheiden.	- Durchführung einer sys- tematischen Recherche bis Ende 2005 - Qualitätsbewertung der klinischen Studien (Art der Randomisierung, Alloca- tion 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 Stu- dien nicht angegeben - keine strukturierte Darstellung der Er- gebnisse, keine Ta- bellen 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 Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
				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.			
RCT	Stracke et al. 2008 [75]	<p>Patienten mit einer diabetischen PNP</p> <p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie an 10 deutschen Studienzentren</p> <p>Patienten-merkmale: - Männer > Frauen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes - Alter zwischen 18 und 70 J - Diagnose einer distal-symmetrischen diabetischen Polyneuropathie seit mind. 3 Monaten mit einem NSS/NDS-Score >5 - stabiler HbA1c ≤ 9,5%</p> <p>Studiendauer: 6 Wochen</p>	<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: Primäres Outcome: 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) Sekundäre Outcomes: 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 keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in folgenden Outcomes: NDS-Score, Vibrationsempfinden keine stat. signifikante Veränderung des HbA1c im Laufe der 6 Wochen in keiner der Gruppen Verträglichkeit: 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</p>	<p>- Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 6 Wochen und anschließend einer 6monatigen Beobachtungsphase - mit Fallzahlberechnung - zentrale Randomisierung und Allocation Concealment - Identisches Placebo - keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen</p>	<p>- angestrebte Fallzahl konnte nicht erreicht werden (Studie unterpowered)</p>	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
				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 [76]	Patienten mit einer diabetischen PNP Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilot-Studie Patienten-merkmale: - Männer und Frauen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes und Polyneuropathie seit nicht länger als 2 Jahren - Alter zwischen 18-70 J Studiendauer: 3 Wochen	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: 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.	- 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 stat. Analyse auf ITT-Basis durchgeführt, keine Angabe eines Primären Outcomes	1-
RCT	Stracke et al. 1996 [77]	Patienten mit einer diabetischen PNP Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen Patienten-merkmale: - Männer und Frauen	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.	- 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	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Studienqualität und Lite- raturbeleg	Methodische Limita- tionen	Evidenz- Niveau
		<p>mit einem insulinpflichtigen Typ-1 und Typ-2-Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter zwischen 40 und 60 J - diabetische Polyneuropathie seit mind. 4 Monaten, aber nicht länger als 3 Jahre, mit mind. einem subjektiven Symptom und mind. 2 von 3 objektiven Kriterien einer Neuropathie <p>Studiendauer: 12 Wochen</p>		<p>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 Unterscheid zur Verumgruppe erreichte stat. Signifikanz (P=0,006)</p> <p>Verträglichkeit: Es konnten keine Nebenwirkungen, welche mit der Medikation in Zusammenhang stehen, gefunden werden.</p>		<p>nung</p> <ul style="list-style-type: none"> - geringe Studienfallzahl (N=24) - keine Angaben zu ITT - geringe Baseline-Unterschiede (Dauer des Diabetes) 	

Topische Therapien

Capsaicin

Studien- typ	Autoren, Jahr	Studien- charakteristika / Patien- tenmerkmale	Interven- tionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
Meta- Analyse	Mason et al. 2004 [78]	<p>Patienten mit chronischem Schmerz aufgrund einer Neuropathie verschiedener Ätiologie</p> <p>Sample: N=656 (Neuropathie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschluss von 16 doppelblinden, randomisierten Studien mit topischen Cap- 	<p>Topisches Capsaicin 0,0075%</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p>Wirksamkeit: Mittlere Response-Rate ($\leq 50\%$ Schmerzreduktion) nach 4 Wochen: Capsaicin: 57% vs Placebo: 42%; NNT=6,4 (95%CI: 3,8-21) Mittlere Response-Rate nach 8 Wochen: Capsaicin: 60% vs Placebo: 42%, NNT=5,7 (4,0-10)</p> <p>Verträglichkeit: In der Capsaicin-Gruppe traten statistisch signifikant mehr lokale unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu Placebo. Mehr Patienten aus der Capsaicin-Gruppe berichteten von mindestens</p>	<ul style="list-style-type: none"> - qualitative Mindestkriterien der Studien (Randomisierung, Verblindung) - systematische Recherche - ITT-Analyse <p>Studien: The Capsaicin Study Group. 1991 Bernstein et al. 1989</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keine Darlegung der Heterogenität der Studien - Zusammenfassung der Ergebnisse zu mehreren Neuropathieformen - keine genaue Beschreibung der Studienqualität (Art der Randomisierung, Verblindung etc.) 	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Studien- charakteristika / Patien- tenmerkmale	Interven- tionen	Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	Studienqualität und Litera- turbeleg	Methodische Limitationen	Evidenz- Niveau
		saicin 0,0075% über 8 Wo- chen bei chronischem Schmerz aufgrund einer Neuropathie verschiedener Herkunft - Datensuche in Daten- banken: u.a. Medline, Co- chrane, Embase		einem UE im Vergleich zu Placebo (54% vs 15%). NNH=2,5 (2,1-3,1). UEs, die zum Studienabbruch führten, berichteten 13% der Patienten in der Capsaicin-Gruppe im Vergleich zu 3% in der Place- bogruppe. NNH=9,8 (7,3-15,0). Bei 9% in der Capsacin Gruppe traten Hustenanfälle auf.	Chad et al. 1990 Watson et al. 1992 Low et al. 1995 Ellison et al. 1997 Watson et al. 1993 Biesbroeck et al. 1995 Winocur et al. 2000 McCleane et al. 2000 Paice et al. 2000.		

Gültigkeit abgelaufen - NVL

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. 2003 [cited: 2015 Jan 22]. Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60 <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdtd.pdf>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/mr-aufl-4-version-1.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000061
4. Altenhofen L, Blumenstock G, Diel F, et al. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2009 (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000174.
5. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, et al. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001;95(Suppl I):4-84.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/clearingberichte>
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
10. Auerswald U, Englert G, Nachtigäller C, et al. Arzt & Selbsthilfe: Im Dienste der Patienten. Dtsch Arztebl 2003;100(20):A-1332-8.
11. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(4):956-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793206>.
12. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2010. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S11-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042772>.
13. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2011. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S11-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193625>.
14. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Dt. Diabetes-Ges.; 2004.
15. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diabetische Neuropathie. DDG Praxis-Leitlinie. Aktualisierung 05/2007. Diabetologie 2008;3(Suppl 2):S134-40.
16. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. Z Gastroenterol 2007;45(9):971-1001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874360>.
17. Koop H, Schepp W, Muller-Lissner S, et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 2005;43(2):163-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700206>.
18. Diener HC, Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.

19. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Dt. Diabetes-Ges.; 2002.
20. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et al. Psychosoziales und Diabetes mellitus. Diabet Stoffw 2009;4(S2):S150-S156.
21. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001.
22. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
23. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, et al. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124>.
24. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.
25. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148(7):563-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378955>.
26. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18(3):167-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766601>.
27. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2016 Jan 04]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>
28. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
30. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
31. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Med Decis Making 1992;12(2):149-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.
32. Sitter H. Computerised clinical Algorithms with ALGO. A software package for development, evaluation and routine use of clinical algorithms. 1997 [cited: 2013 Aug 29]. Available from: <http://www.staff.uni-marburg.de/%7E%2Fsitter/flyer.html>
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2013 Aug 29]. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf
34. 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>.
35. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005454.
36. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD005454 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034979>.
37. Jose VM, Bhansali A, Hota D, et al. 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>.
38. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2003;60(8):1284-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707430>.
39. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, et al. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. MedGenMed 2007;9(2):36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955091>.
40. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. 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>.

41. 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>.
42. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116(1-2):109-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927394>.
43. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. 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/pubmed/16266355>.
44. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al. 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>.
45. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, et al. 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/pubmed/17014595>.
46. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. 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>.
47. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. 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/pubmed/15288411>.
48. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, et al. 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>.
49. 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>.
50. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al. 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/pubmed/17161535>.
51. Silver M, Blum D, Grainger J, et al. 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>.
52. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57(3):505-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502921>.
53. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al. 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>.
54. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. 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>.
55. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, et al. 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>.
56. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, et al. 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>.
57. 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>.
58. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005452 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034978>.
59. Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al. 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>.
60. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007076 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419>.

61. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, et al. 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>.
62. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al. 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>.
63. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, et al. 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>.
73. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. 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>.
74. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004573 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646107>.
75. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. 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>.
76. 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>.
77. 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>.
78. Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al. 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/pubmed/15033879>.