

Aus dem Institut für Medizinische Statistik
(Prof. Dr. sc. hum. T. Friede)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Methodologische Aspekte bei Placebo-
kontrollierten randomisierten
Crossover-Studien zu chronischen
Schmerzerkrankungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Benedikt Heinrich Werny

aus

Paderborn

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. T. Friede

Ko-Betreuer: Prof. Dr. S. Straube

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. T. Friede

Ko-Referent: Prof. Dr. M. Pfingsten

Datum der mündlichen Prüfung: 18.03.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Methodologische Aspekte bei Placebo-kontrollierten randomisierten Crossover-Studien zu chronischen Schmerzerkrankungen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Paderborn, den 21.06.2019

.....
(Unterschrift)

Hinweis:

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden zum Teil in der Publikation „A systematic review identifies shortcomings in the reporting of crossover trials in chronic pain conditions.“ im Journal of Clinical Epidemiology veröffentlicht (Straube et al. 2015).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung	1
1.1 Definition „chronischer Schmerz“	3
1.2 Schmerzerkrankungen.....	4
1.2.1 Kopfschmerz	4
1.2.2 Rückenschmerz	5
1.2.3 Tumorschmerz.....	6
1.2.4 Neuropathische Schmerzsyndrome	7
1.3 Messung von Schmerzen.....	8
1.3.1 Visuelle Analogskala.....	8
1.3.2 Numerische Ratingskala.....	9
1.3.3 Verbale Ratingskala	9
1.3.4 Fazit zur Messung der Schmerzintensität.....	10
1.4 Klinische Studien	11
1.4.1 Randomisierte kontrollierte Studien.....	11
1.4.2 Ausgewählte Studiendesigns.....	12
1.4.2.1 Parallelstudien	12
1.4.2.2 AB/BA-Crossover-Studiendesign	13
1.4.2.3 Unterschied zwischen Crossover-Studien und Parallelstudien	14
1.4.3 Systematische Übersichtsarbeiten	16
1.4.4 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).....	17
1.4.5 Begriffsbestimmung „Entblindung“	19
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung.....	20
2. Materialien und Methoden	21

2.1 Ziel der Untersuchung	21
2.2 Datenerfassung	21
2.2.1 Literaturrecherche	21
2.2.2 Studienauswahl.....	23
2.2.3 Oxford Quality Scale.....	23
2.3 Vergleichende Analyse: Berichterstattung im Abstract und Volltext	25
2.3.1 Datenerhebung	25
2.3.2 Zeittrendbeobachtung.....	25
2.3.3 Zeittrendberechnung.....	26
2.4 Statistisches Verfahren zur Entblindung	27
2.4.1 Analyse der Studienfeatures im Abstract und restlichen Volltext	27
2.4.2 Studienauswahl.....	27
2.4.3 Datenerfassung	28
2.4.4 Angleichen der Ausgangswerte.....	28
2.4.5 Berechnung der Werte nach einzelnen Perioden.....	28
2.5 Statistische Berechnungen.....	31
2.5.1 Hypothesenüberprüfung	31
2.5.2 Scatterplot.....	31
2.5.3 t-Test und p-Wert	32
2.5.4 Einstichproben-t-Test	33
2.5.5 Bland-Altman-Plot	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Ergebnisse Literatursuche	35
3.2 Bewertung nach Oxford Quality Scale.....	35
3.3 Vergleich des Informationsgehaltes zwischen Abstract und Volltext	36
3.3.1 Berichterstattung: Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und Ergebnisse nach Perioden.....	36
3.3.2 Berichterstattung nach Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts	37

3.3.3 Zeittrendberechnung der Berichterstattung von Studienfeatures in Abstracts.....	39
3.4 Therapieeffekte in den einzelnen Perioden	40
3.4.1 Studienausswahl.....	40
3.4.2 Statistische Überprüfung der Hypothese.....	40
3.4.3 Subgruppenanalysen.....	43
3.4.3.1 Subgruppenanalyse zu Schmerzerkrankungen.....	43
3.4.3.2 Subgruppe: Schmerzskalen	46
3.4.3.3 Subgruppe: Rescue-Medikation	47
3.4.3.4 Subgruppe: Länge der Behandlungsperioden	49
4. Diskussion	51
4.1 Diskussion der Berichterstattung	51
4.1.1 Literaturrecherche/Auswahl der Studien.....	51
4.1.2 OQS als Beurteilungskriterium	52
4.1.3 CONSORT-Statement.....	52
4.2 Unerwünschte Entblindung in randomisierten klinischen Crossover-Studien.....	56
4.2.1 Zugänglichkeit von Informationen.....	56
4.2.2 Unterscheidung: Erste Periode und zweite Periode	57
4.2.3 Subgruppenanalyse.....	58
4.2.3.1 Verzerrung anhand der einzelnen Schmerzerkrankungen.....	58
4.2.3.2 Subgruppe: Schmerzskalen	58
4.2.3.3 Subgruppe: Rescue-Medikation	59
4.2.3.4 Subgruppe: Periodenlänge.....	59
5. Zusammenfassung.....	60
6. Anhang	61
6.1 Liste der 108 eingeschlossenen Studien.....	61
6.2 Publikation	68
7. Literaturverzeichnis.....	76

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
D	Differenz zwischen zwei Werten
H_0	Nullhypothese
H_1	Alternativhypothese
IASP	International Association for the Study of Pain
IHS	International Headache Society
M	Steigung einer Geraden
NRS	numerische Ratingskala
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OQS	Oxford Quality Scale
OR	Odds-Ratio
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VAS	visuelle Analogskala
VRS	verbale Ratingskala
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Visuelle Analogskala	8
Abbildung 2: Numerische Ratingskala	9
Abbildung 3: Schema einer Parallelstudie	12
Abbildung 4: Schema einer Crossover-Studie	14
Abbildung 5: Flowchart zu Suchergebnissen.....	22
Abbildung 6: Schema Oxford Quality Scale.....	24
Abbildung 7: Schema der Differenz zwischen Verum und Placebo der 1. Periode.....	29
Abbildung 8: Schema der Differenz zwischen Verum und Placebo der 2. Periode.....	29
Abbildung 9: Anzahl der Studien in der Berichterstattung von Studienfeatures	37
Abbildung 10: Berichterstattung zwischen Abstract und Volltext in den Zeiträumen 1990 - 2008 und 2009 - 2016.....	38
Abbildung 11: Anzahl der Publikation nach Erscheinungsjahr	39
Abbildung 12: Randomisierung nach Erscheinungsjahr	39
Abbildung 13: Schmerzdifferenzen der 1. und 2. Periode	41
Abbildung 14: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode	42
Abbildung 15: Schmerzdifferenzen der 1. und 2. Periode bei neuropathischen Schmerzen/Neuralgien.....	44
Abbildung 16: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei neuropathischen Schmerzen/Neuralgien	45
Abbildung 17: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien mit einheitlichen Schmerzskalen.....	46
Abbildung 18: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien ohne Zusatzmedikation	47
Abbildung 19: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien mit Zusatzmedikation.....	48
Abbildung 20: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien bei Studien mit einer Länge von mehr als 14 Tage.....	49
Abbildung 21: Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien bei Studien mit einer Länge von weniger als 14 Tagen ...	50
Abbildung 22: Publikation	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verbale Ratingskala	9
Tabelle 2: CONSORT-Tabelle.....	17
Tabelle 3: Datenbewertung im Abstract und Volltext	25
Tabelle 4: Liste der 108 eingeschlossenen Studien.....	61

1. Einleitung

Die Auseinandersetzung mit Schmerz gehört seit jeher zu einem sehr zentralen Themenbereich der Medizin. Schmerzprävention und Schmerzbewältigung sind bis heute aktuelle Themen der medizinischen Versorgung. In Deutschland leiden 3,25 Millionen Menschen unter chronischem Schmerz (Korzilius 2016).

Klinische Studien zum Thema Schmerz beziehen sich meist darauf, das Phänomen Schmerz unter Berücksichtigung verschiedenster Fragestellungen zu erfassen, um auf dieser Basis behandlungsrelevante Entscheidungen zu treffen. Schmerz tritt in verschiedenen Erscheinungsformen auf: als akuter und/oder chronischer Schmerz, seelischer und/oder körperlicher Schmerz oder als Empfindungsstörung. Der Schmerz kann verschiedene Ursachen haben und unterschiedliche Organe bzw. Gewebe betreffen (Kröner-Herwig 2011).

Für das ärztliche Handeln sind Forschungen zum Thema Schmerz u. a. für die Entwicklung neuer Medikamente bzw. für die Schmerztherapie von großer Bedeutung. So sind die Informationen aus publizierten Studien ein wichtiges Element bei der Entscheidung für eine bestimmte Behandlung. Die Abstracts der Publikationen geben einen ersten Einblick in relevante Studienergebnisse. Sie sind ähnlich dem Volltext aufgebaut, geben allerdings nur eine erste Einführung in die Themenstellung der zugrunde liegenden Fragestellung(en) und Methode(n) und fassen die Ergebnisse zusammen. Sie sind insbesondere dann nützlich, wenn der Volltext, z. B. aufgrund von Lizenzgründen, nicht frei zur Verfügung steht. In der vorliegenden Arbeit wird die Auswahl der zu analysierenden Studien anhand des Abstracts vorgenommen. Informationen zum Studiendesign im Abstract sind insofern wichtig, dass sie unmittelbaren Einfluss auf die Ergebnisse und deren Interpretation haben.

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer vergleichenden Analyse zu überprüfen, wie aussagekräftig ein Abstract im Vergleich zum Volltext ist. Anhand ausgewählter Kriterien, wie z. B. Randomisierung, Nebenwirkungen, Doppelverblindung etc., soll überprüft werden, ob und inwiefern diese Merkmale bei der Berichterstattung in Abstract und Volltext berücksichtigt werden. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass Informationen zu diesen Kriterien im Sinne einer aufschlussreichen Berichterstattung vorhanden sein sollten.

Im Weiteren werden die Studien dazu verwendet zu überprüfen, ob eine randomisierte klinische Studie durch das Crossover-Studiendesign zu einer unerwünschten Entblindung und zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Ein wesentliches Merkmal einer Crossover-Studie besteht darin, dass jeder Proband zu unterschiedlichen Zeitpunkten die zu vergleichenden

Therapieansätze erhält und er als seine eigene Kontrollgruppe fungiert. Dadurch ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit möglich, und das Risiko eines Fehlers erster und zweiter Art bezüglich der statistischen Absicherung eines Behandlungseffekts wird vermindert. Dies stellt einen Vorteil im Vergleich zur Parallelstudie dar, da die beiden Behandlungsperioden unabhängig voneinander angesehen werden können (Wellek und Blettner 2012). Wie in der Forschungsarbeit von Friede und Straube (2015) und anderen Arbeitsgruppen (z. B. Hammack et al. 2002) beobachtet wurde, ist ein Unterschied in den Ergebnissen zwischen der ersten und zweiten Periode festzustellen, da ein Einfluss des Behandlungseffektes der ersten Periode auf den Behandlungseffekt der zweiten Periode nicht auszuschließen ist (Hammack et al. 2002; Straube et al. 2015). Dies konnte vor allem dann beobachtet werden, wenn sich die Ergebnisse zwischen Verum und Placebo in der zweiten Periode deutlich von denen der ersten Periode unterscheiden. Ausgehend von der Vermutung, dass es durch das Crossover zu verzerrten Ergebnissen kommen kann, ergibt sich die Fragestellung, inwiefern sich Crossover-Studien für Schmerzstudien überhaupt eignen.

1.1 Definition „chronischer Schmerz“

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) beschreibt Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis in Verbindung mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung“ (Larsen 2013, S. 824). Es wird zwischen chronischem und akutem Schmerz unterschieden. Ein akuter Schmerz kann wenige Sekunden bis einige Wochen anhalten und dient dem Körper als Warnsignal. Durch Beendigung des Schmerzreizes klingt der Schmerz in den meisten Fällen wieder ab (Larsen 2013).

Chronische Schmerzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie länger als drei bis sechs Monate anhalten und länger bestehen, als für die Heilung einer Erkrankung zu erwarten wäre (Wetsch et al. 2014).

Auch rezidivierende Schmerzen zählen zu den chronischen Schmerzen. Bei chronischem Schmerz verliert der Schmerz seine Warnfunktion, da das Schmerzempfinden nicht mehr auf eine drohende Schädigung hinweist (Kröner-Herwig 2011; Wetsch et al. 2014). Häufig ist die Schmerzursache unbekannt (Kröner-Herwig 2011).

Die Prävalenz chronischer Schmerzerkrankungen mit assoziierten körperlichen und psychisch-sozialen Beeinträchtigungen liegt in der deutschen Bevölkerung (> 15 Jahre) bei 3,8 Million Personen. Die Prävalenz mit assoziierten körperlichen, seelischen und sozialen Beeinträchtigungen liegt bei 1,6 Million (Häuser et al. 2013).

Der internationale Vergleich weist viele unterschiedliche Prävalenzen für chronische Schmerzen auf. Diese reichen von 12 % bis 30 % (Breivik et al. 2006).

1.2 Schmerzerkrankungen

1.2.1 Kopfschmerz

Kopfschmerz bezeichnet einen Schmerzzustand, welcher sich auf Schädel, Gesicht oder die oberen Halsweichteile bezieht. Kopfschmerzen sind in der Bevölkerung eine häufige Schmerzerkrankung. Die Schmerzen können in akuter oder chronischer Form vorliegen (Göbel 2012).

Chronischer Kopfschmerz wird laut der „*International Headache Society*“ (IHS) definiert als Schmerzzustand, der häufiger als 15 Tage innerhalb eines Monats auftritt (Silberstein et al. 2005).

Die IHS unterscheidet zwischen 14 verschiedenen Arten von Kopfschmerzen (Bischoff und Traue 2004). Zu den drei häufigsten Kopfschmerzarten zählen Migräne, Spannungs- und Clusterkopfschmerzen (Göbel 2012).

Bei Kopfschmerzen werden primäre und sekundäre Formen unterschieden. Bei primären Kopfschmerzen handelt es sich um Formen wie Migräne oder Spannungskopfschmerz. Eine organische Ursache für den primären Kopfschmerz ist weitestgehend unbekannt. Der sekundäre Kopfschmerz bezieht sich auf Schmerzerkrankungen, welche auf ein Trauma oder eine Gefäßerkrankung zurückzuführen sind (Göbel 2012).

In der Epidemiologie nehmen Migräne und Spannungskopfschmerzen einen hohen Stellenwert ein. Wie eine große populationsbasierte epidemiologische Studie des Deutschen Kopfschmerz Konsortiums zeigte, beträgt die Prävalenz der episodischen Migräne 13 %. Die Prävalenz des Spannungskopfschmerzes ist mit 12 % mit der der Migräne vergleichbar. Die Prävalenz chronischer Kopfschmerzen beträgt 3 % (Yoon et al. 2012). Die dänische Studie von Vos et al. (2012) geht von einer Jahresprävalenz bei Migräne von 25 % aus (Vos et al. 2012; Obermann et al. 2013).

Die Prävalenz des Clusterkopfschmerzes ist im Vergleich zur Prävalenz der Migräne und des Spannungskopfschmerzes deutlich geringer (0,1 - 0,2 %) (May et al. 2016).

Bei Migräneanfällen und Spannungskopfschmerzen verweist die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft auf eine medikamentöse Behandlung von nichtsteroidalen Antirheumatika (ASS, Ibuprofen) oder Nichtopioid-Analgetika (Paracetamol). Bei Medikamentenmissbrauch kann es zu Nebenwirkungen wie Magen- und Darmblutungen bis hin zu Nierenversagen kommen. Als nicht-medikamentöse Therapie werden Entspannungsübungen empfohlen (Diemer und Burchert 2002; Straube et al. 2007).

Bei Clusterkopfschmerzen sind Triptane, Lidocain sowie die Sauerstofftherapie Mittel der Wahl (May et al. 2016).

1.2.2 Rückenschmerz

Der Rückenschmerz wird nicht als eigenständige Krankheit, sondern als ein Symptom gesehen, das nach seiner Lokalisation differenziert (Raspe 2012). Rückenschmerzen lassen sich in spezifische und nicht-spezifische bzw. unspezifische Formen unterscheiden. Bei der spezifischen Form handelt es sich um Rückenschmerzen, bei denen eine körperliche Ursache, wie z. B. ein Bandscheibenvorfall oder eine Entzündung, bekannt ist (Diemer und Burchert 2002). Hierbei treten am häufigsten Schmerzen im unteren Lendenwirbelsäulenbereich auf (Schmidt et al. 2011).

Bei den nicht-spezifischen Rückenschmerzen ist die Ursache meist unbekannt (Raspe 2012). Etwa 20 % aller Rückenschmerzen werden der spezifischen, 80 % der unspezifischen Form zugeordnet (Wachter 2012; Raspe 2012).

In den westlichen Industrieländern haben Rückenschmerzen eine hohe Prävalenzrate (Wachter 2012; Raspe 2012) und zählen zu den häufigsten chronischen Schmerzerkrankungen des Erwachsenenalters (Schmidt et al. 2011). Laut Breivik et al. (2006) gaben 18 % der Befragten Schmerzen im unteren Rückenbereich und 24 % unspezifische Rückenschmerzen an (Breivik et al. 2006). Im deutschen Gesundheitssystem verursachen Rückenschmerzen Kosten in Höhe von 9 Milliarden Euro (Marschall et al. 2018).

Für die Behandlung von akuten und chronischen Rückenschmerzen gibt es eine Vielzahl von nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten, bspw. Akupunktur, Bewegungs-therapie, Rückenschule, Massagen etc. Zur medikamentösen Therapie eignen sich nichtsteroidale Antirheumatika, wie ASS, oder nichtopioide Schmerzmittel, wie Paracetamol (Bundesärztekammer et al. 2015; Raspe 2012). Gleichwohl ist der Gebrauch von Opioiden bei nichtmalignen Schmerzerkrankungen nicht unproblematisch (Werber und Schiltenswolf 2015). Gupta und Atcheson (2013) empfehlen, je nach Fall, eine individuell begründete niedrige Dosierung, keinesfalls aber die Anwendung als Standardtherapie (Gupta und Atcheson 2013). Auch Fritz et al. (2018) kommen zu dem Ergebnis, dass die gleichzeitige Verschreibung von Opioiden mit zusätzlichen evidenzbasierten Schmerzbehandlungen, wie z. B. Physiotherapie, geeignet ist, um das Risiko von Langzeit-Opioidtherapie und Fehlmissbrauch zu vermeiden (Fritz et al. 2018).

1.2.3 Tumorschmerz

Tumorschmerz bezeichnet ein Schmerzempfinden, das durch die Tumorerkrankung selbst, durch therapieassoziierte Nebenwirkungen oder Komplikationen hervorgerufen werden kann (Eggebrecht und Falckenberg 2011; Weißgerber und Bokemeyer 2007).

Die Schmerzsymptomatik ist abhängig von der Tumordiagnose und von dem entsprechenden Krankheitsstadium. Während Systemerkrankungen, wie Leukämien oder Lymphome, selten Schmerzzustände auslösen, treten diese bei soliden Tumoren, wie bspw. primären Knochentumoren, häufiger auf. Hierbei muss weiter unterschieden werden, ob die Schmerzen erst durch eine Metastasierung oder durch das lokale Wachstum des Tumors ausgelöst werden (Hankemeier et al. 2004; Eggebrecht und Falckenberg 2011).

Etwa 50 - 80 % der Tumorpatienten geben Schmerzen an. Der Anteil der tumorbedingten Schmerzerkrankungen liegt bei etwa 60 - 90 % (Weißgerber und Bokemeyer 2007). Im fortgeschrittenen Tumorstadium treten bei 70 – 80 % der Fälle mittlere bis starke Schmerzen auf (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). In der Terminalphase der Tumorerkrankung werden Schmerzen in 80 - 90 % beklagt (Hankemeier et al. 2004). Etwa 10 - 25 % der Schmerzerkrankungen werden durch die Therapie verursacht. Ein Beispiel dafür ist die durch Chemotherapie assoziierte Polyneuropathie (Weißgerber und Bokemeyer 2007).

Es gibt verschieden Ansätze zur Schmerzreduktion. Bereits durch die Behandlung des Tumors – durch Operationen, Radiatio und/oder Chemotherapie – kann häufig eine Schmerzlinderung erreicht werden (Hankemeier et al. 2004; Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Da Schmerzen bei Tumorpatienten unterschiedliche Ursachen haben, empfiehlt die S3-Leitlinie sich bei der Schmerztherapie am Stufenplan der WHO zu orientieren. Dieses Stufenschema richtet sich nach der Schmerzintensität und schlägt die Anwendung von Analgetika, wie nichtsteroidale und steroidale Antirheumatika, vor. Grundsätzlich sind beim Einsatz von Schmerzmedikamenten Nebenwirkungen und Komplikationen zu beachten (Leitlinienprogramm Onkologie 2015; Weißgerber und Bokemeyer 2007). Straube et al. (2014) weisen darauf hin, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit im zeitlichen Verlauf einer Behandlung nicht unproblematisch sind. Opioide, wie z. B. Codein, weisen eine gute Wirksamkeit auf und können insbesondere in Kombination mit anderen Analgetika gute Ziele in der Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen erreichen. Jedoch kann es bei Opioiden nach kurzer Zeit zu Nebenwirkungen, wie Obstipation, kommen, weshalb einige Patienten die Therapie absetzen (Straube et al. 2014). Hier ist eine Prophylaxe mit Opioidantagonisten empfehlenswert (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Bei einem längeren Gebrauch kann es zu einer

Gewöhnung und Nachlassen der Wirkung kommen. Auch ist das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit zu beachten (Straube et al. 2014).

1.2.4 Neuropathische Schmerzsyndrome

„Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion im somatosensorischen System auftreten“ (Wasner 2012, S. 2). Sie unterscheiden sich von anderen chronischen Schmerzen, da die „neuronalen Strukturen prinzipiell intakt“ (Wasner 2012, S. 2) sind. Ein Beispiel für neuropathische Schmerzen sind die Post-Zoster-Neuralgie, Trigeminusneuralgie, der Phantomschmerz wie auch postoperative oder traumatische neuropathische Schmerzen (Wiffen et al. 2013).

Chronisch-neuropathische Schmerzen werden in zwei Kategorien unterteilt. Zur ersten Kategorie gehören Schmerzen, bei denen unter Gewebstraumen die peripheren und zentralen neuronalen Strukturen weiterhin intakt sind. Dazu zählen chronische Entzündungsschmerzen, Viszeral- oder Kopfschmerzen und viele Tumorschmerzen. Nachgewiesen ist, dass diese Art von Schmerzen reversibel sind, sie werden auch als Nozizeptorschmerz bezeichnet (Baron und Jänig 2001).

Zur zweiten Kategorie gehören Schmerzerkrankungen, die auf einer Schädigung der Neuronen beruhen. Ursachen können eine Minderversorgung der Nerven (z. B. bei Diabetes mellitus) oder eine mechanische wie auch eine virale Schädigung des peripheren oder zentralen Nervs sein. Durch die plastische Veränderung der zentralen und peripheren Nerven können diese irreversibel geschädigt sein (Baron und Jänig 2001).

Die Prävalenz neuropathischer Schmerzen liegt bei etwa 7 %, wobei diese je nach Land variieren kann: In Österreich beträgt sie 3 % (Gustorff et al. 2008), in Frankreich 7 % (Bouhassira et al. 2008) und in Großbritannien bis zu 8 % (Torrance et al. 2006).

Im Gegensatz zu gewöhnlichen Schmerzerkrankungen ist bei neuropathischen Schmerzen eine Behandlung mit konventionellen Analgetika nicht effektiv. Hier eignen sich zur Schmerzlinderung Antidepressiva (Wasner 2012; Wiffen et al. 2013). Bei starken Schmerzen ist auch die Anwendung von Opioiden möglich (Wasner 2012). In vielen Ländern wird die Verwendung von Opioiden aufgrund der Diskrepanz zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen kritisiert (Häuser et al. 2014).

1.3 Messung von Schmerzen

Ausprägungsgrade von Schmerzen lassen sich mit Hilfe von Schmerzska­len erfassen. Sie kommen sowohl im klinischen Alltag als auch in der medizinischen Forschung zum Einsatz. Es wird zwischen verbaler Ratingskala (VRS), visueller Analogskala (VAS) und numerischer Ratingskala (NRS) unterschieden.

Die einzelnen Verfahren eignen sich zur Beurteilung von akutem und chronischem Schmerz. Die Schmerzska­len der jeweiligen Verfahren zielen darauf ab, in einer für den Patienten leicht verständlichen Form die Schmerzintensität möglichst schnell und präzise zu erfassen (Basler 2011).

1.3.1 Visuelle Analogskala

Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich typischerweise um einen 10 cm langen Messstreifen zur Erfassung der Schmerzintensität. Die Endpunkte sind mit „kein Schmerz“ (0) und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ (10 oder 100) gekennzeichnet. Die Patienten schätzen in diesem Intervall ihre Schmerzintensität ein und vermerken sie entsprechend auf der Skala. Die Schmerzstärke wird anschließend mittels Lineal abgelesen und als numerischer Wert notiert (Basler 2011).

Da die VAS als ein „valides und zuverlässiges Messinstrument“ (Basler 2011, S. 335) gilt, wird sie bei der Schmerzmessung angewendet.

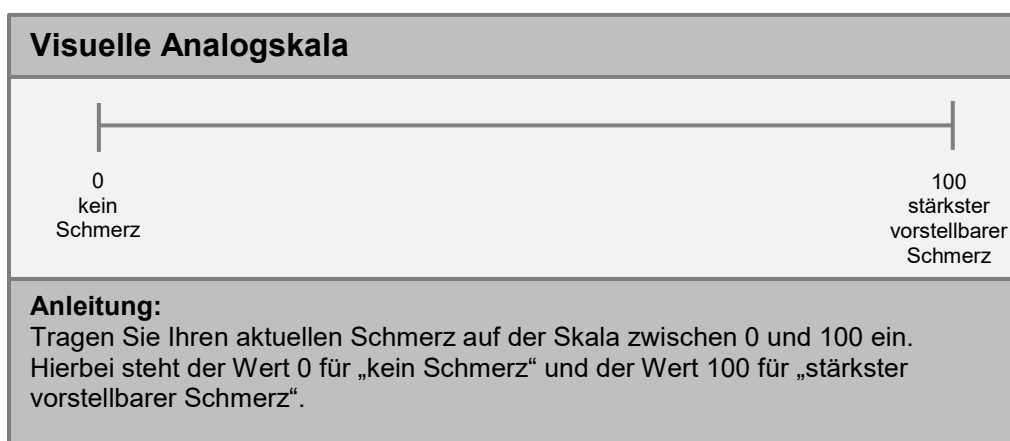


Abbildung 1: Visuelle Analogskala in Anlehnung an Basler (2011). Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

1.3.2 Numerische Ratingskala

Die numerische Ratingskala (NRS) ähnelt der VAS. In einer Zahlenreihe von 0 bis 10 bzw. 100 ordnen Probanden ihr Schmerzempfinden einem Wert zu: 0 steht dabei für „kein Schmerz“, 10 bzw. 100 für den „maximal vorstellbaren Schmerz“.

Die Werte lassen sich direkt ablesen und benötigen zur Einschätzung der Schmerzintensität keine weiteren Hilfsmittel. Ebenso wie die visuelle Schmerzskala weist auch die numerische Schmerzskala eine hohe Validität auf (Basler 2011).

Numerischen Ratingskala												
kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
Anleitung: Bitte kreuzen Sie den Wert an, der Ihren Schmerz im Moment am besten beschreibt. Hierbei steht der Wert 0 für „kein Schmerz“ und der Wert 10 für „stärkster vorstellbarer Schmerz“.												

Abbildung 2: Numerische Ratingskala in Anlehnung an Basler (2011). Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

1.3.3 Verbale Ratingskala

Die verbale Ratingskala (VRS) ist durch Begriffe definiert, welche die verschiedenen Schmerzintensitäten angeben. Das jeweilige Schmerzerleben wird entsprechend der vorgegebenen Benennungen von den Probanden eingeschätzt. Dabei können unterschiedliche verbal definierte Abstufungen genutzt werden (siehe Tab. 1). Die Validität der VRS ist vergleichbar mit der der VAS und der NRS. Zudem zeichnet sich die VRS durch eine leichte Verständlichkeit für die Probanden aus (Basler 2011).

Tabelle 1: Verbale Ratingskala, Schmerzskaletenmuster in Anlehnung an Basler (2011). Die Verwendung der Tabelle erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

Verbale Ratingskala		
4 Abstufungen	kein – leicht – mäßig – stark	Anleitung: Welcher der Begriffe beschreibt Ihren aktuellen Schmerz am besten?
5 Abstufungen	kein – wenig – mittel – stark – sehr stark	
6 Abstufungen	kein – gering – mäßig – mittel – stark – sehr stark	

1.3.4 Fazit zur Messung der Schmerzintensität

Schmerzskalen bieten eine Möglichkeit, die Schmerzintensität bei Patienten objektiv zu erfassen und zu dokumentieren. Die Beurteilung der Schmerzintensität ist eine Voraussetzung für eine adäquate Schmerztherapie. Durch eine entsprechende Schmerztherapie kann das Risiko der Schmerzchronifizierung reduziert werden.

Die eingesetzten Schmerzskalen weisen eine hohe Validität und Sensitivität auf. Sie sind schnell und einfach zu nutzen und wenig fehleranfällig. Der Einsatz von Schmerzskalen ist allerdings bei Patienten mit fehlender Compliance oder auch bei Verständnisschwierigkeiten problematisch. Um die Werte retrospektiv vergleichen zu können, ist es empfehlenswert, vor Beginn einer Studie eine geeignete Skala auszuwählen und für die weiteren Messungen beizubehalten (Basler 2011).

1.4 Klinische Studien

Klinische Studien dienen der experimentellen Prüfung einer medizinischen Intervention und zielen auf den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungsverfahren (z. B. Medikament, Therapieform). Der Begriff wird auch als Oberbegriff für verschiedene Studiendesigns verwendet. Dabei gilt die randomisierte kontrollierte Studie als „Goldstandard“ (Windeler 2008, S. 663) für die Beurteilung von Therapien bzw. Interventionen in der evidenzbasierten Medizin (Windeler 2008; Hammer et al. 2009).

1.4.1 Randomisierte kontrollierte Studien

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) werden angewendet, um (patienten-)relevante Forschungsfragestellungen im Rahmen von Untersuchungen zu klären (Hammer et al. 2009; Kabisch et al. 2011). Sie sind in der Arzneimittelentwicklung Grundlage behördlicher Zulassungsentscheidungen und dienen dem Vergleich von Test- und Kontrollgruppen unter standardisierten Bedingungen. Die zufällige Zuteilung (Randomisierung) von Patienten zu einer (Behandlungs-)Gruppe ist ein zentrales Merkmal dieses Studiendesigns. Auf diese Weise wird eine idealerweise identische Verteilung der Gruppe erreicht (Strukturgleichheit) (Kabisch et al. 2011). Durch die zufällige Verteilung der Probanden soll vermieden werden, dass durch „Störgrößen“ (Bias) das Ergebnis verzerrt wird (Hammer et al. 2009; Kabisch et al. 2011). Randomisierte kontrollierte Studien eignen sich für viele experimentelle Studien, jedoch nicht für jede klinische Fragestellung. Auch ist eine Randomisierung kein Garant für Strukturgleichheit oder für fehlerfreie Studien (Hammer et al. 2009; Kabisch et al. 2011).

1.4.2 Ausgewählte Studiendesigns

1.4.2.1 Parallelstudien

Das Parallelstudiendesign ist ein Testverfahren, das verschiedene Therapien miteinander vergleicht (Schumacher und Schulgen 2002). In Parallelstudien werden Patientengruppen in zwei oder mehr Gruppen unterteilt. Es wird zwischen Studien- und Kontrollgruppe unterschieden mit dem Ziel, die Effekte einer Therapie (Intervention) zwischen den Gruppen deutlich zu machen (Christen 2007; Kabisch et al. 2011).

Probanden in der Kontrollgruppe erhalten dabei zeitgleich entweder eine etablierte Standardtherapie oder ein Placebo (Richens 2001; Christen 2007; Kabisch et al. 2011). Sie verbleiben bis zum Abschluss der Studie in der jeweiligen Therapiegruppe (Wink und Otte 2010).

Ein Beispiel für eine Parallelstudie ist folgende Konstellation: Die erste Gruppe (A) erhält die zu testende Substanz, das Verum, die Zweitgruppe erhält die Alternativtherapie, z. B. ein Placebo. Zum Ende der Studie kann verglichen werden, ob die Therapie der Gruppe A bessere Ergebnisse erzielt hat als die der Gruppe B (Wink und Otte 2010).

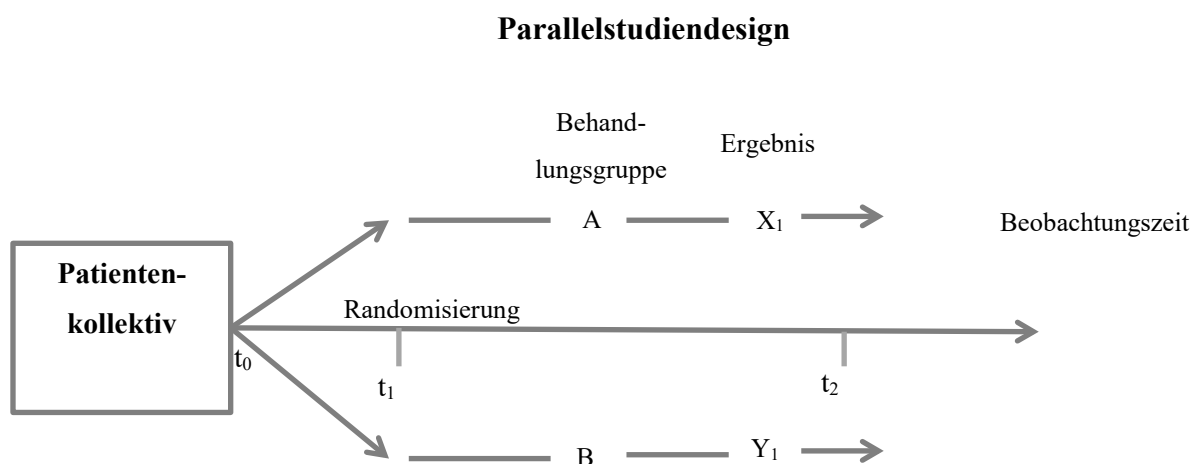


Abbildung 3: Schema einer Parallelstudie in Anlehnung an Wellek und Bettler (2012). Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteblatts.

1.4.2.2 AB/BA-Crossover-Studiendesign

Die nachstehenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf ein zwei Studienphasen beschränktes Crossover-Studiendesign. Das AB/BA-Crossover-Studiendesign ist ein wissenschaftliches Testverfahren, das bei RCT-Studien angewendet wird. Das Grundprinzip einer Crossover-Studie ist, dass der Proband zu unterschiedlichen Zeitpunkten beide Therapieansätze erhält (z. B. Medikament A in der ersten Therapiesequenz, Medikament B in der zweiten Therapiesequenz). Daraus ergibt sich eine unmittelbare Vergleichbarkeit und der Proband wird zu seiner eigenen Kontrollperson (Schumacher und Schulgen 2002).

Bei einem Crossover-Verfahren werden die Probanden vor Beginn der Studie zufällig in zwei oder mehr Gruppen unterteilt. Dabei erhält die eine Gruppe (A) die zu testende Therapie, das Verum, und die andere Gruppe (B) die alternative bzw. Placebo-Therapie. Nach Ablauf der Sequenz/Periode wechseln die Probanden in die jeweils andere Therapiegruppe (Crossover). Jetzt erhalten die Probanden der Gruppe (A) die alternative Therapie/das Placebo und die Patienten der Gruppe (B) das Verum. Nach Abschluss der ersten Periode schließt sich meistens eine Wash-out-Phase an. Dadurch soll eine mögliche Depotwirkung der Medikamente der ersten Periode verhindert werden (Ausstrahlungseffekt bzw. „Carryover-Effekt“) (Wellek und Blettner 2012).

Beim Carryover-Effekt ist auf die unterschiedliche Halbwertszeit der Medikamente zu achten (Eliminationshalbwertszeit). Halbwertszeit meint die Zeitspanne, in der nur noch die Hälfte des Wirkstoffes verfügbar ist. Nach der doppelten Zeitspanne ist nur noch ein Viertel der Anfangsdosis vorhanden. Man unterscheidet dabei zwischen einer biologischen und physikalischen Halbwertszeit. Die physikalische Halbwertszeit ist die Reduktion der Wirkung/Dosis durch den physikalischen Zerfall. Die biologische Halbwertszeit ist von der Metabolisierung im Gewebe abhängig (Harten 2014). Bei Nierenerkrankungen oder bei einer Leberzirrhose werden Medikamente langsamer eliminiert. So verlängert sich die Halbwertszeit und das Medikament bleibt länger aktiv (Graefe 2011).

Diese Wirkweisen sind zu Beginn der Studie mit zu berücksichtigen. Die Wash-out-Phase ist entsprechend lang genug zu planen. Nach etwa fünf Halbwertszeiten ist davon auszugehen, dass die Wirkstoffmenge um 97 % eliminiert wurde (Graefe 2011).

Nach der Wash-out-Phase wird die zweite Sequenz fortgesetzt: Die Dauer und die Bedingungen der zweiten Periode sind mit der ersten Periode identisch (Richens 2001; Wellek und Blettner 2012).

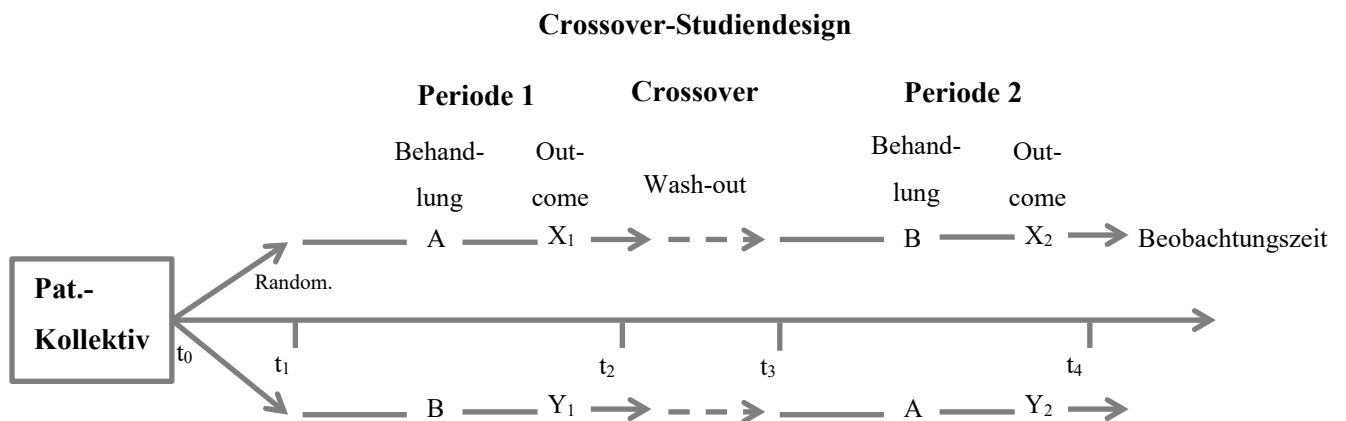


Abbildung 4: Schema einer Crossover-Studie in Anlehnung an Wellek und Bettler (2012). Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteblatts.

1.4.2.3 Unterschied zwischen Crossover-Studien und Parallelstudien

Bei Crossover-Studien erhalten die Patienten beide Therapien zu unterschiedlichen Sequenzen. In den Parallelstudien hingegen verbleiben Probanden in ihrer Gruppe und erhalten nur eine der beiden Therapieoptionen.

Beim Vergleich beider Studiendesigns zeigen sich jeweils Vor- und Nachteile. Ein Vorteil der Crossover-Studie ist, dass nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Probanden erforderlich ist, um ein vergleichbares, aussagekräftiges Ergebnis wie in einer Parallelstudie zu erhalten (Christen 2007; Held 2010). Im Rahmen der Studie werden pro Proband zwei Messungen durchgeführt, wodurch die Probanden ihre eigene Kontrollgruppe darstellen und eine größere Trennschärfe (Power) erzielt wird (Wellek und Blettner 2012).

Bei der Durchführung von Signifikanztests in Bezug auf statistische Absicherung eines Behandlungseffekts, verringert sich durch die größere Trennschärfe die Gefahr des Auftretens von Fehlern erster und zweiter Art (Wellek und Blettner 2012).

Da beim Crossover-Verfahren bei jedem Probanden mindestens zwei Versuchsperioden mit ggf. anschließender Auswaschphase durchgeführt werden müssen, spielt der Zeitfaktor eine größere Rolle. Hierdurch können höhere Kosten im Vergleich zur Parallelstudie entstehen (Wellek und Blettner 2012). Auch kann es durch die längere Studiendauer zu Compliance-Problemen bei den Probanden kommen (Herschel 2013). Ein weiterer Nachteil der Crossover-Studie liegt in der möglichen Depotwirkung eines Medikaments. Wie bereits beschrieben, ist vor Beginn der Studie auf die jeweilige Medikamentenhalbwertszeit zu achten, um das Risiko eines Carryover-Effekts gering zu halten. Bei einer anschließenden Wash-out-Phase kann das

Risiko eines Carryover-Effekts verringert bzw. sogar ausgeschlossen werden (Wellek und Blettner 2012). Auch muss die Metabolisierung, die von Erkrankungen abhängig sein kann, berücksichtigt werden. Demnach tragen Medikamente mit einer kurzen Halbwertszeit ein geringes Risiko des Carryover-Effekts (Graefe 2011).

Ebenso ist mit dem Carryover-Effekt nicht zu rechnen, wenn die Probanden ein Placebo in der ersten Periode erhalten haben (Richens 2001).

Bei Crossover-Studien kann es zudem zu einem Periodeneffekt kommen, wenn sich im Verlauf der Studie der Krankheitsstatus verändert oder eine Gewöhnung an die Behandlung entsteht. Da die Ausgangsbedingungen in der zweiten Periode nicht die gleichen wie zu Beginn der Studie sind, kann dies ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen in der ersten und zweiten Periode führen (Kulle 2001). Weil der Proband zwei Perioden durchlaufen muss, sind Erkrankungen mit kurzer Dauer nicht für das Testverfahren geeignet. Auch Therapien, die nach einmaliger Behandlung ausgeheilt sind, gelten als ungeeignet (z. B. chirurgische Eingriffe) (Kulle 2001; Held 2010; Gaus und Muche 2013).

Crossover-Studiendesigns eignen sich bei Studien, die eine eher kurzlebige Erkrankungsperiode aufweisen. Zudem sollte die Beobachtungsdauer von wenigen Wochen nicht überschritten werden, da erfahrungsgemäß die Motivation der Probanden bei einem mehrfachen Crossover sinkt. Crossover-Studiendesigns eignen sich für Studien, die sich mit der Behandlung von wenig progredienten chronischen Erkrankungen, wie chronische Bronchitis oder Migräneanfälle, beschäftigen (Herschel 2013).

1.4.3 Systematische Übersichtsarbeiten

In einem systematischen Review (systematische Übersichtsarbeit) werden zu einem bestimmten Thema, nach ausgewählten Relevanzkriterien, Inhalte und Ergebnisse von Primärstudien identifiziert, deren Qualität kritisch bewertet und die Ergebnisse in einer Sekundärstudie zusammengefasst (Kunz et al. 2009). Übersichtsarbeiten haben den Vorteil, dass sie einen „Überblick über die gesamte Bandbreite der Evidenz“ (Kunz et al. 2009, S. 2) zu einem gezielten Thema schaffen.

Von einer systematischen Übersichtsarbeit ist die Metaanalyse zu unterscheiden. Letztere ist ein wissenschaftliches statistisches Verfahren, um die Ergebnisse von Sekundärstudien quantitativ zusammenzufassen (Kunz et al. 2009). Durch die Metaanalyse wird die Aussagekraft der gesamten Ergebnisse im Vergleich zur Einzelstudie erhöht (Harms 2012; Greenhalgh 2015). Die Metaanalyse ist ggf. ein Teil des systematischen Reviews, jedoch nicht mit dem Review identisch (Greenhalgh 2015).

Dies ermöglicht dem Leser relevante Ergebnisse zu betrachten, ohne die Ergebnisse der verschiedenen Primärstudien formal zu vergleichen (Greenhalgh 2015).

1.4.4 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)

Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) ist eine Leitlinie für die Berichterstattung von randomisierten Studien im Parallelstudiendesign. Sie wurde 1996 eingeführt, um die Berichterstattung von randomisierten klinischen Studien, z. B. im Hinblick auf Vollständigkeit und Verständlichkeit, zu verbessern. Durch die Einhaltung dieser Standards soll die Gefahr von Fehlern und verzerrten Ergebnissen verringert werden (Moher et al. 2010; Pittler et al. 2011). Grundlage dafür sind eine 25-Punkte-Checkliste und Flussdiagramme, die als Leitlinien zur Erstellung und damit zur Verbesserung der Berichterstattung herangezogen werden sollen (Moher et al. 2005; Schulz et al. 2010).

Tabelle 2: CONSORT-Tabelle in Anlehnung an Schulz et al. (2011), übersetzt nach Pittler (2011). Die Verwendung der Tabelle erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags.

Checkliste CONSORT 2010		
Titel und Zusammenfassung		
	1a	Kennzeichnung im Titel als randomisierte Studie
	1b	Strukturierte Zusammenfassung von Studiendesign, Methoden, Resultaten und Schlussfolgerungen (siehe auch CONSORT für Abstracts (Hopewell et al. 2008a; Hopewell et al. 2008b))
Einleitung	2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie
	2b	Genauere Fragestellung oder Hypothesen
Methoden		
Studiendesign	3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell), einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen
	3b	Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z. B. Eignungskriterien) mit Gründen
Probanden/Patienten	4a	Eignungskriterien der Probanden/Patienten
	4b	Umgebung und Ort der Studiendurchführung
Intervention/Behandlung	5	Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann die Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen
Endpunkte	6a	Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte (früher „Zielkriterien“ genannt), einschließlich wie und wann sie erhoben wurden
	6b	Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe
Fallzahlbestimmung	7a	Wie wurde die Fallzahl berechnet?
	7b	Falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalysen und Abbruchkriterien
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlung	8a	Methode zur Generierung der Zufallszuteilung
	8b	Art der Randomisierung; Details jedweder Restriktionen (z. B. Blockbildung, Blockgröße)
Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge	9	Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz (z. B. sequenziell nummerierte Behälter) und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung
Durchführung	10	Wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu?
Verblindung	11a	Falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? (z. B. Teilnehmer, Ärzte, Therapeuten, diejenigen, die die Endpunkte beurteilten)
	11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen
Statistische Methoden	12a	Statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden
	12b	Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen

Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse (ein Flussdiagramm wird dringend empfohlen)	13a	Für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden
	13b	Für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen
Aufnahme/Rekrutierung	14a	Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung
	14b	Warum die Studie endete oder gestoppt wurde?
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	15	Eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe
Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten	16	Für jede Gruppe, Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach
Ergebnisse und Schätzmethoden	17a	Für jeden primären und sekundären Endpunkt Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z. B. 95 %-Konfidenzintervall)
	17b	Für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben
Zusätzliche Analysen	18	Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden
Schaden	19	Alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe (siehe CONSORT für Schäden [12])
Diskussion		
Limitierungen	20	Studienlimitierungen mit Angabe zu potentieller Verzerrung, fehlender Präzision und, falls relevant, Multiplizität von Analysen
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit (externe Validität, Anwendbarkeit) der Studienergebnisse
Interpretation	22	Interpretation konsistent mit den Ergebnissen, Abwägung des Nutzens und Schadens, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz
Andere Information		
Registrierung	23	Registrierungsnummer und Name des Studienregisters
Protokoll	24	Wo das vollständige Protokoll eingesehen werden kann, falls verfügbar?
Finanzierung	25	Quellen der Finanzierung und anderer Unterstützung (wie Lieferung von Medikamenten), Rolle des Geldgebers
Es wird dringend empfohlen, CONSORT 2010 zusammen mit „CONSORT 2010 explanation and elaboration (Moher et al. 2010) sowie den Erweiterungen (Boutron 2008; Zwarenstein et al. 2008; Campbell et al. 2004; Gagnier et al. 2006; Piaggio et al. 2006) zu verwenden.		

Diese CONSORT-Statements wurden im Laufe der Zeit mehrmals überarbeitet. Im Jahr 2008 wurde diese Liste im Hinblick auf Abstracts erweitert, um dadurch einen schnelleren und genaueren Überblick auf die Gesamtstudie zu bekommen (Hopewell et al. 2008b; Pittler et al. 2011). Das CONSORT-Statement kann auch für weitere Studiendesigns angewendet werden (Pittler et al. 2011).

1.4.5 Begriffsbestimmung „Entblindung“

Das Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz definiert Entblindung als Offenlegung der Identität eines verblindeten Prüfpräparates (§ 3 Abs. 11 GCP-V) (GCP Verordnung 2012). Es wird zwischen absichtlicher und unabsichtlicher Entblindung unterschieden (Schyns 2014).

Während sich die absichtliche Entblindung auf das Offenlegen der Medikation im Falle eines Notfalles (Pelzl et al. 2012; Murphy 2015) bezieht, liegt eine unbeabsichtigte Entblindung dann vor, wenn den Probanden durch physiologische Reaktionen, wie z. B. Nebenwirkungen, die Zuordnung der eigenen Studiengruppe bewusst wird (Jensen et al. 2017).

Die Verblindung in einer randomisierten Studie ist entscheidend, da angenommen wird, dass durch bewusste und unbewusste Einflüsse das Ergebnis beeinflussbar ist (Schumacher und Schulgen 2002). Dieser Effekt lässt sich ebenfalls in Studien mit einer unerwünschten Entblindung beobachten. So zeigten Probanden, die der Meinung waren, das Verum erhalten zu haben, ein positiveres Ergebnis als Probanden, die annahmen, das Placebo erhalten zu haben (DuBeau et al. 2005). Demnach ist eine Verblindung für den Ausgang der Studie entscheidend, und es sollte garantiert werden, dass eine unerwünschte Entblindung nicht auftritt.

Eine unbeabsichtigte Entblindung kann vorkommen, wenn Nebenwirkung bei der zu testenden Substanz auftreten, die dem Probanden durch eine frühere Einnahme des Medikaments bekannt sind (DuBeau et al. 2005; Schumacher und Schulgen 2002). Auch kann bspw. der fehlende Geruch einer bereits bekannten Substanz zu einer unerwünschten Entblindung führen (Bundesärztekammer 2011). Daher ist es wichtig, dass bei der Auswahl der Placebos diese Eigenschaften zu imitieren sind. Bei den Placebos wird zwischen aktiven und passiven Placebos unterschieden. Bei passiven Placebos handelt es sich um unwirksame Medikamente, die sich vom Verum in Form, Größe und Farbe nicht unterscheiden (Braidert und Hofbauer 2009; Schumacher und Schulgen 2002). Bei den aktiven Placebos werden neben der identischen Farbe, Form und Größe des Verums auch die Nebenwirkungen des Verums imitiert (Bundesärztekammer 2011). Dabei liegt in aktiven Placebos häufig eine unwirksame Dosis des Verums vor (Braidert und Hofbauer 2009; Jütte et al. 2010). Aktive Placebos eignen sich dann für Doppelblindstudien, wenn Nebenwirkungen des Verums bekannt sind (Braidert und Hofbauer 2009). Durch die Placebos soll eine unerwünschte Entblindung verhindert werden (Brody 2012; Ashina et al. 2004; Jensen et al. 2017).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit Merkmalen der Berichterstattung in Abstracts und Volltexten bei Zeitschriftenpublikationen zu Crossover-Studien bei chronischen Schmerzzuständen. Im Rahmen eines Reviews werden auf der Grundlage einer MEDLINE (PubMed)-Recherche entsprechende Artikel im Zeitraum von Januar 1990 bis Dezember 2016 analysiert. Publikationen werden als Abstracts und Volltexte veröffentlicht, wobei die Abstracts aus Platzgründen kurzgefasst sein sollen (Straube et al. 2015). Sie sind allerdings wesentlich für die Entscheidung des Rezipienten, ob er den Volltext liest oder nicht. Abstracts sind in der Regel frei verfügbar und oft in englischer Sprache verfasst. Eingeschlossene oder ausgeschlossene Studien in systematischen Reviews basieren häufig auf den im Abstract enthaltenen Informationen. Die Qualität der Berichterstattung in Abstracts wird allerdings als kritikwürdig eingeschätzt. Diese Einschätzung gilt auch für Studien jüngerer Datums (Straube et al. 2015). Dabei soll analysiert werden, in welchem Umfang ausgewählte Studienmerkmale in Crossover-Studien zu chronischen Schmerzzuständen in Abstracts und Volltexten berücksichtigt werden. Dies wird auf Grundlage von Angaben zu Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und Daten bzw. dargestellten Ergebnissen nach den jeweiligen Perioden überprüft.

In einer weiteren Analyse werden die Studien dazu genutzt zu überprüfen, ob nach Durchlaufen des Crossover-Verfahrens der Effektschätzer in der zweiten Periode größer ausfällt als in der ersten. Eine unerwünschte Entblindung kann hierbei ursächlich sein. Es wurden randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Crossover-Studien bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen ausgewählt, deren Ergebnisse sich nach den einzelnen Perioden (Verum → Placebo vs. Placebo → Verum) unterscheiden. Es ist anzunehmen, dass den Probanden in der zweiten Periode der Studie durch den Medikamentenwechsel der Wirkungsunterschied zur vorherigen Medikation bewusst wird. Da bspw. das Verum in der ersten Periode besser wirkte als das Placebo in der zweiten Periode, kann der Proband ggf. daraus schließen, in welcher Behandlungsgruppe er sich befindet. Das kann dazu führen, dass der Proband die Wirksamkeit seines Medikaments in der zweiten Periode niedriger einschätzt was mit der Verfälschung der Studienergebnisse einhergehen würde. In den Ergebnissen wäre dieses Phänomen erkennbar, wenn der Wirkunterschied zwischen Verum und Placebo in der zweiten Periode signifikant größer ist als in der ersten Periode. Bestätigt sich diese Hypothese, ließe sich daraus ableiten, dass Crossover-Studiendesigns für placebokontrollierte Doppelblindstudien bei Probanden mit chronischen Schmerzerkrankungen nur eingeschränkt verwendbar sind.

2. Materialien und Methoden

2.1 Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war es, im Rahmen einer Analyse zu überprüfen, wie aufschlussreich der Abstract im Vergleich zum (restlichen) Volltext ist. Dazu wurden solche Studien herangezogen, in denen die Ergebnisse in den einzelnen Perioden dargestellt sind. Hierzu wurden sämtliche Studien im Crossover-Verfahren bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Untersuchungszeitraum 01.01.1990 bis 31.12.2016 herangezogen.

Auf dieser Grundlage wurde in einem weiteren Verfahren untersucht, ob es durch die Anwendung eines Crossover-Verfahrens zur Entblindung bei placebokontrollierten Doppelblindstudien kommt.

Bei der Analyse der Studien wurde nicht nach Studiengröße und Therapieformen unterschieden.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die Onlinedatenbank MEDLINE (PubMed) [URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] genutzt. Der Suchalgorithmus bezog sich auf folgende Begriffe:

„(chronic AND (pain OR pain*)) OR neuropathy OR neuralgia) AND Placebo AND (cross-over OR cross over OR crossover)“.

Durch die Filter *“human”* und *“publication date”* konnte die Recherche weiter eingegrenzt werden.

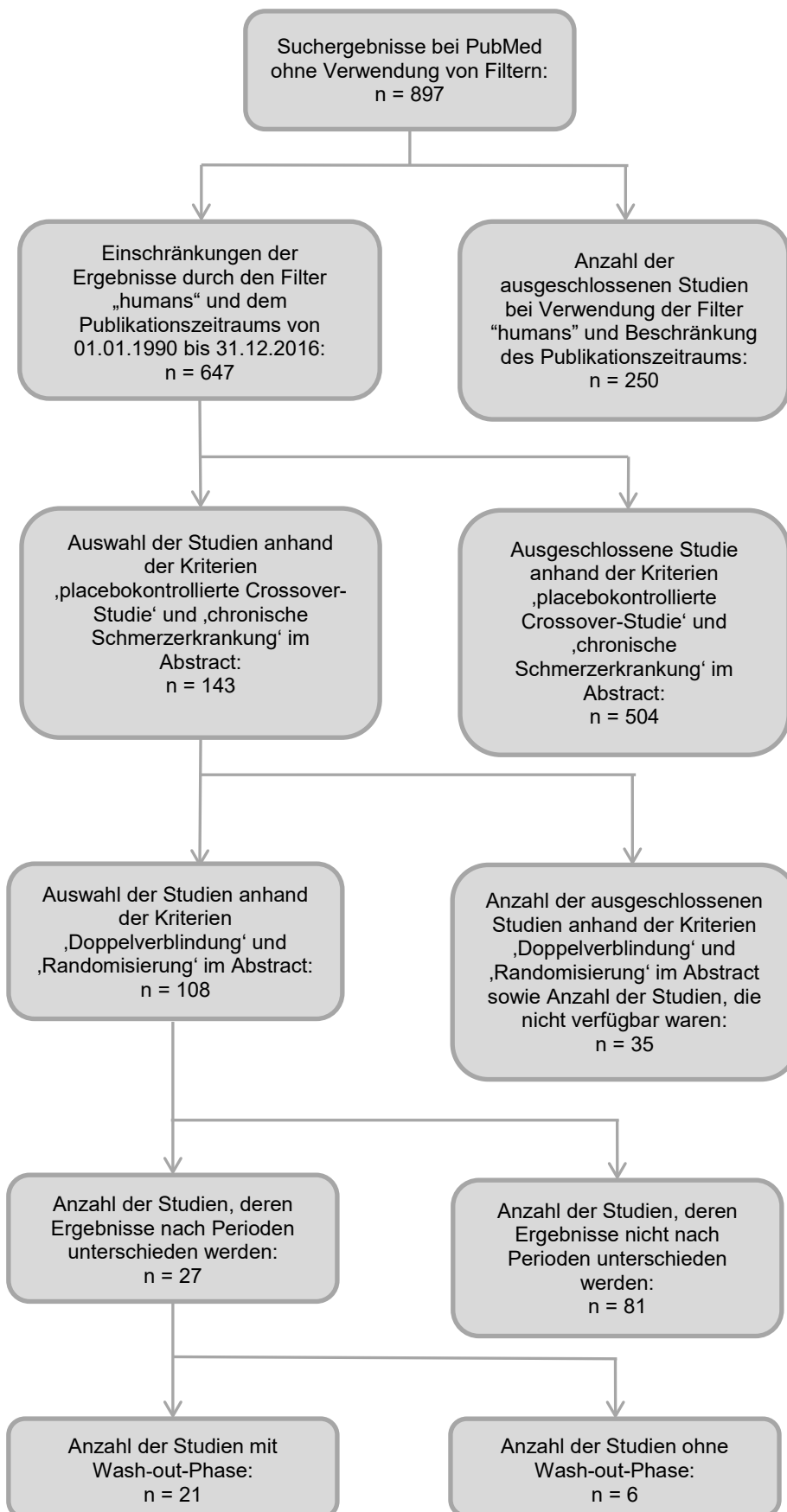


Abbildung 5: Flowchart zu Suchergebnissen nach ausgewählten Kriterien

2.2.2 Studienauswahl

Für die Recherche wurden placebokontrollierte Studien im Crossover-Verfahren bei Patienten mit einer chronischen Schmerzerkrankung (deutsche und englische Sprache) berücksichtigt. Dabei wurden solche Studien aufgenommen, die diese Kriterien in ihrem Titel oder in ihrem Abstract ausgewiesen haben. In einem zweiten Verfahren wurden diese Studien anhand der Merkmale Doppelverblindung und Randomisierung ausgewählt:

Waren diese Merkmale in Titel oder im Abstract erkenntlich, wurde die Studie aufgenommen. Gab es keine Hinweise darauf, wurden diese Studien zur weiteren Analyse des Volltextes ebenso berücksichtigt. Ging aus dem Abstract eindeutig hervor, dass es sich nicht um doppelverblindete oder randomisierte Studien handelt, wurden diese abgelehnt.

2.2.3 Oxford Quality Scale

Um die methodische Studienqualität der Untersuchung einzuschätzen und das Risiko von Bias zu verringern, wurde zur Analyse das Oxford Quality Scale (OQS) als Bewertungstool zugrunde gelegt (Jadad et al. 1996). Das Oxford Quality Scale, 1996 von Jadad und Mitarbeitern (1996) entwickelt (Jadad et al. 1996), ist ein valides Bewertungstool (Petersen et al. 2015) zur Qualitätserfassung von randomisierten klinischen Studien (Olivo et al. 2008; Steinvorth 2013). Die Bewertung wird auf Grundlage einer Checkliste vorgenommen und dient als Basis für eine zuverlässige, verwertbare und eindeutige Auswertung von Studien. Es trägt dazu bei, dem Risiko einer Verzerrung (Bias) entgegenzuwirken (Jadad et al. 1996). Bias meint die Verzerrung von Studienergebnissen, die durch verschiedene Faktoren entstehen können (Antes et al. 1999; Buchberger et al. 2014). Durch Verzerrung kann es zu einer Über- oder Unterschätzung der Ergebnisse kommen (Higgins et al. 2011).

Buchberger et al. (2014) benennen verschiedene Arten von Bias in kontrollierten Studien (Buchberger et al. 2014):

- Selections-Bias
- Performance-Bias
- Detection-Bias
- Attrition-Bias
- Reporting-Bias

Die Qualität der Studien wird anhand nachstehender Kriterien überprüft:

- Randomisierung
- Doppelblind
- Drop-Outs (Studienabbrecher)

Die Zuordnung in der Analyse erfolgt über ein Punktevergabesystem:

Enthält die Studie eine Aussage zur Randomisierung, erhält sie einen Punkt (ansonsten keinen).

Wird im Weiteren beschrieben, dass die Randomisierung sachgerecht ist, z. B. zufällig durch einen Computer berechnet oder per Los entschieden, erhält sie einen weiteren Punkt. Wurde die Randomisierung nicht sachgerecht durchgeführt, wird ein Punkt abgezogen.

Weist die Studie auf, dass es sich um eine Doppelblindstudie handelt, so ergibt das einen weiteren Punkt (andernfalls erhält sie keinen Punkt). Für Angaben zu einer sachgerechten Verblindung wird ein weiterer Punkt vergeben. Gibt es Hinweise, die auf eine nicht sachgerechte Verblindung schließen lassen, wird erneut ein Punkt abgezogen.

Werden in der Studie die Studienabbrecher bzw. die Ausfälle begründet, wird ebenfalls ein Punkt hinzugerechnet. Ansonsten wird bei diesem Kriterium kein Punkt vergeben (Jadad et al. 1996). Auf der Grundlage dieses Bewertungsschemas kann ein Artikel zwischen 0 und 5 Punkten erhalten. Die Bewertung wurde anhand des Volltextes durchgeführt.

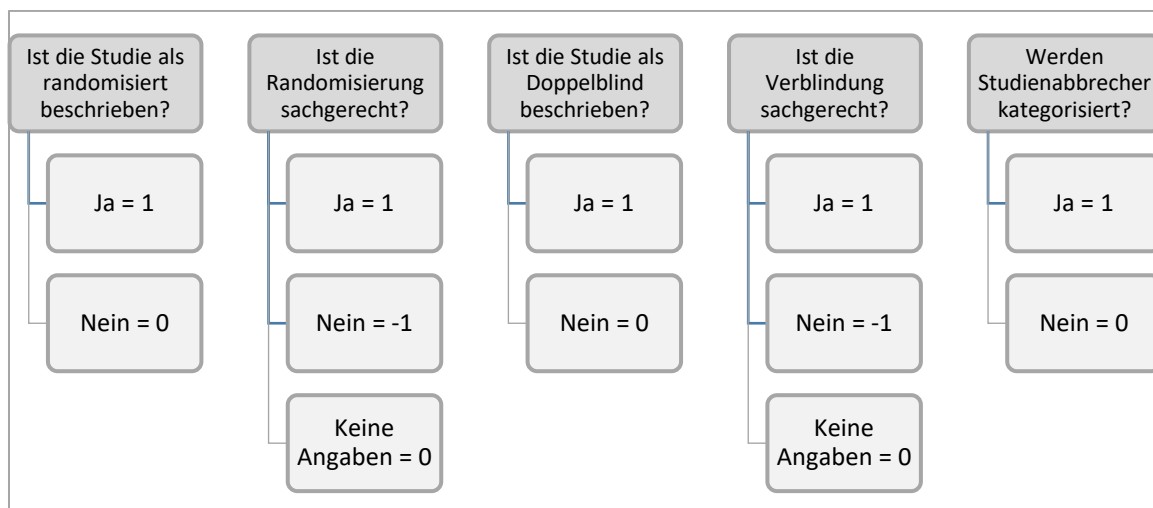


Abbildung 6: Schema Oxford Quality Scale, nach Jadad et al. (1996)

2.3 Vergleichende Analyse: Berichterstattung im Abstract und

Volltext

2.3.1 Datenerhebung

Bei der Analyse zur Berichterstattung im Abstract und Volltext wurden solche Texte ausgewählt, die sich auf randomisierte klinische Studien bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen beziehen.

Die Überprüfbarkeit wurde auf Grundlage nachstehender Begriffe durchgeführt, die sich im Abstract und Volltext befinden sollen:

- Doppelblind
- Randomisierung
- Nebenwirkungen
- Ergebnisse nach Perioden

War einer der Begriffe in den 108 Studien vorhanden, wurde dies mit einer „1“ vermerkt und in eine Tabelle übertragen. War der Begriff nicht aufgeführt, wurde dies in der Tabelle mit einer „0“ notiert.

Anschließend konnte über die Summe ermittelt werden, wie häufig die oben angeführten Begriffe im Abstract oder Volltext angegeben wurden.

Tabelle 3: Datenbewertung im Abstract und Volltext

Abstract				Volltext			
Doppelblind	Randomisierung	Nebenwirkungen	Ergebnisse nach Perioden	Doppelblind	Randomisierung	Nebenwirkungen	Ergebnisse nach Perioden

2.3.2 Zeittrendbeobachtung

Im Rahmen einer vergleichenden Analyse wurde auf Basis der ausgewählten Begriffe überprüft, ob seit Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts (2008) eine Veränderung der Berichterstattung stattgefunden hat. Um eine mögliche Änderung nach Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts zu erkennen, wurde bei der Recherche der

Zeitraum von 1990 bis 2008 mit dem Zeitraum von 2009 bis 2016 verglichen (siehe Abbildung 10).

Folgende Begriffe wurden dazu zugrunde gelegt:

- Doppelverblindung
- Randomisierung
- Nebenwirkungen
- Ergebnisse nach Perioden

2.3.3 Zeittrendberechnung

Unter dem Aspekt Zeittrendberechnung wurde zur Hypothesenprüfung berechnet, in welchem Zeitraum es zu einer Veränderung in der Berichterstattung gekommen ist. Dazu wurde die Anzahl der Studienfeatures (Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen) im Abstract und im Volltext für das jeweilige Jahr ermittelt. Der errechnete Quotient aus Studienfeatures in Abstract und Volltext wurde mit dem Quotienten des Vorjahres verglichen.

Lag der Wendepunkt der Berichterstattung des jeweiligen Studienfeatures oberhalb des Gesamtmittelwertes, der sich aus den Quotienten aller Studien ergab, war von einer Verbesserung der Berichterstattung im Abstract auszugehen.

Für die Überprüfung dieser Hypothese wurde der Test nach Worsley (1983) angewendet (Worsley 1983). Die dazu erforderlichen Daten wurden durch die bereits erwähnte Analyse ermittelt. Die hierfür notwendige Berechnung wurde von Herrn Prof. Dr. Tim Friede durchgeführt.

2.4 Statistisches Verfahren zur Entblindung

2.4.1 Analyse der Studienfeatures im Abstract und restlichen Volltext

Die aus dem Kapitel 2.3.1 ermittelten Informationen zur Berichterstattung der Studienfeatures Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und Ergebnisse nach Perioden im Abstract und restlichen Volltext wurden analysiert und den Angaben nach entsprechend zugeordnet.

Es wurde folgendermaßen differenziert:

- Angaben sind weder im Abstract noch im Volltext enthalten
- Angaben sind im Volltext enthalten, nicht im Abstract
- Angaben sind im Abstract enthalten, nicht im Volltext
- Angaben sind im Abstract und Volltext enthalten

Die Zuordnungen wurden in eine separate Grafik übertragen, ausgewertet und schließlich interpretiert.

2.4.2 Studienauswahl

In einem weiteren Verfahren wurden die Studien dazu genutzt, die Entblindung von Crossover-Studien zu überprüfen.

Da der Informationsgehalt des Abstracts nur ausschnitthaft ist (siehe Kap. 1.5), wurde die erweiterte Analyse anhand der Volltexte vorgenommen. Hierbei wurden solche Studien zugrunde gelegt, die Schmerzskaalen beinhalteten und deren Ergebnisse nach den einzelnen Perioden (Verum → Placebo vs. Placebo → Verum) vorlagen.

Studien, die die Ergebnisse nach den einzelnen Perioden darstellten, jedoch keine Auswaschphase zwischen der ersten und zweiten Periode aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt. Hier konnte ein Carryover-Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden und die Ausgangsbedingungen der zweiten Periode waren mit denen der ersten Periode nicht vergleichbar.

Ferner wurde überprüft, inwiefern Behandlungsperioden einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben können. Um hierzu eine homogenere Studiengruppe zu erhalten, wurden die Studien in folgende Subgruppen unterteilt:

- Unterteilung der Studien nach den jeweiligen Schmerzerkrankungen

- Unterteilung der Studien nach verschiedenen Schmerzskalen (0 - 10 bzw. 0 - 100)
- Unterteilung der Studien nach einer Rescue-Medikation
- Unterteilung der Studien nach ihrer Periodenlänge (≤ 14 Tage bzw. > 14 Tage)

2.4.3 Datenerfassung

Auf der Grundlage des Volltextes wurden nachstehende Informationen erfasst:

- Art der Schmerzskala
- Schmerzintensitäten der einzelnen Behandlungsgruppen nach einzelnen Perioden:
 - Wert vor Beginn der 1. Periode
 - Wert nach Abschluss der 1. Periode
 - Wert vor Beginn der 2. Periode
 - Wert nach Abschluss der 2. Periode

Die Werte wurden aus Schmerzskalen, Grafiken oder Textangaben entnommen und zur weiteren Bearbeitung in eine Tabelle übertragen.

2.4.4 Angleichen der Ausgangswerte

Um einen einheitlichen Ausgangspunkt zwischen den einzelnen Perioden zu erzielen, wurden die Werte vor Beginn der jeweiligen Periode von denen nach Abschluss der Periode subtrahiert.

Beispiel: $\text{Verum}_{(\text{Periode } 1)} = \text{Verum } 1_{(\text{Anfang})} - \text{Verum } 1_{(\text{Ende})}$

Werte > 0 zeigen den Punktwert der Schmerzreduktion an, unabhängig davon, ob die Probanden das Verum oder das Placebo erhalten haben. Bei einem Wert < 0 ist es im Verlauf der Therapie zu einer Progression des Schmerzes gekommen.

Die Werte der zweiten Periode wurden entsprechend der ersten Periode berechnet.

Beispiel: $\text{Verum}_{(\text{Periode } 2)} = \text{Verum } 2_{(\text{Anfang})} - \text{Verum } 2_{(\text{Ende})}$

2.4.5 Berechnung der Werte nach einzelnen Perioden

Zur Ermittlung des Wirkunterschiedes wurde die Differenz (D_1 bzw. D_2) zwischen Verum und Placebo der jeweiligen Periode berechnet.

$D_1 = \text{Verum}_{(\text{Periode } 1)} - \text{Placebo}_{(\text{Periode } 1)}$ bzw. $D_2 = \text{Verum}_{(\text{Periode } 2)} - \text{Placebo}_{(\text{Periode } 2)}$

Der Wert D gibt an, um wie viele Einheiten sich die erste Therapie von der zweiten unterscheidet. Dieses Verfahren wurde für die erste und zweite Periode angewendet. Die ermittelten Werte wurden miteinander verglichen.

Laut Hypothese kann eine Entblindung vermutet werden, wenn der Wert von D_2 größer ist als der Wert von D_1 . Die Abbildungen 7 und 8 stellen dieses exemplarisch dar.

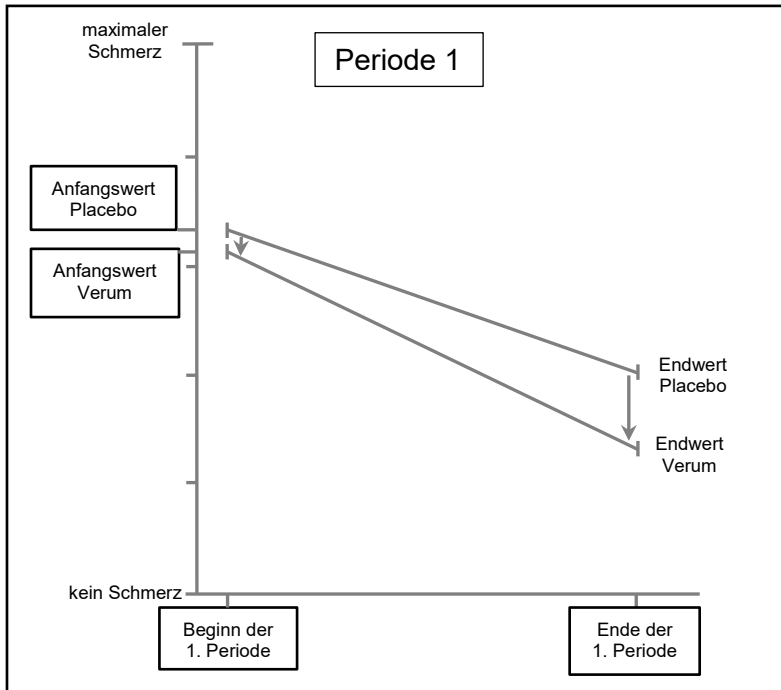


Abbildung 7: Schema der Differenz zwischen Verum und Placebo der 1. Periode

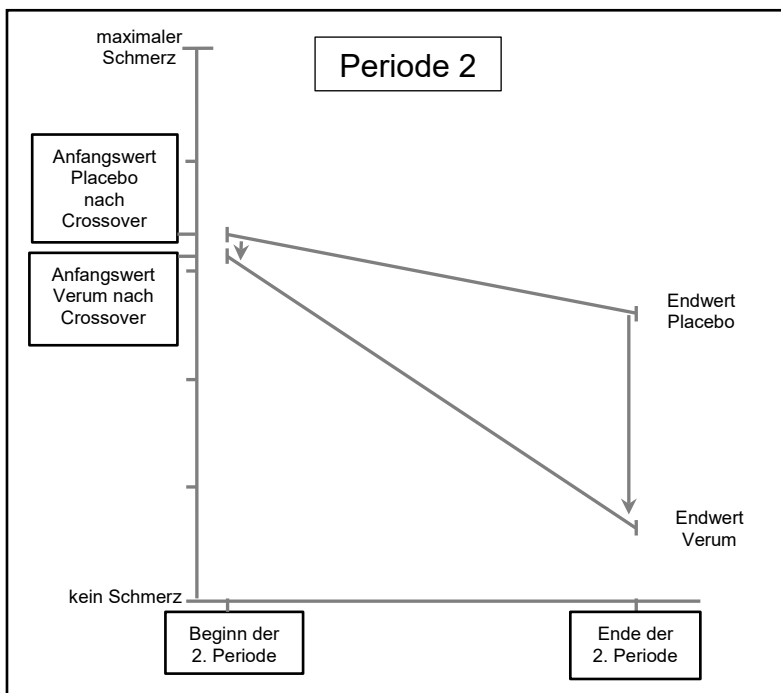


Abbildung 8: Schema der Differenz zwischen Verum und Placebo der 2. Periode

Da in den vorliegenden Studien verschiedene Arten von Schmerzska­len verwendet wurden, war es notwendig, die Ergebnisse der einzelnen Studien auf eine einheitliche Skala zu transformieren. Daraus ergibt sich abschließend folgende Berechnung:

- Periode 1: $D_1 = \frac{(\text{Verum} - \text{Placebo})}{\text{Skalenbereich}} \times 10$
- Periode 2: $D_2 = \frac{(\text{Verum} - \text{Placebo})}{\text{Skalenbereich}} \times 10$

2.5 Statistische Berechnungen

2.5.1 Hypothesenüberprüfung

Folgende Hypothesen werden im Kapitel 3.4.2 und 3.4.3 überprüft:

1. Nullhypothese: Der Therapieeffekt ist in beiden Perioden gleich groß -

$$H_0: D_1 = D_2$$

Alternativhypothese: Die Therapieeffekte der jeweiligen Perioden unterscheiden sich voneinander -

$$H_1: D_2 \neq D_1$$

2. Nullhypothese: Die Ergebnisse der zweiten Periode sind nicht verzerrt und die Gerade schneidet die y-Achse im Punkt Null (Intercept) -

$$H_0: y = 0$$

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der zweiten Periode sind verzerrt. Die Gerade schneidet die y-Achse nicht im Punkt Null (Intercept) -

$$H_1: y \neq 0$$

3. Nullhypothese: Bei einem steigenden Wert von D_1 bleibt der Wert D_2 konstant -

$$H_0: m = 0$$

Alternativhypothese: Bei steigendem D_1 bleibt die Differenz D_2 nicht konstant -

$$H_1: m \neq 0$$

2.5.2 Scatterplot

Der Scatterplot ist ein grafisches Verfahren, um die Ergebnisse zweier Untersuchungen miteinander zu vergleichen. Die Werte der Schmerzskaalen wurden im Scatterplot durch die Software Statistica 12 für Windows berechnet und grafisch dargestellt.

Folgende Werte wurden im Scatterplot berechnet:

- $f(x;y) = (D_1; D_2)$
- $f(x;y) = (D_1; D_2 - D_1)$

2.5.3 t-Test und p-Wert

Der t-Test ist ein Hypothesentest, mit dessen Hilfe ein Unterschied zwischen empirisch ermittelten Mittelwerten zweier Gruppen untersucht werden kann. Dabei soll überprüft werden, ob ein Unterschied der ermittelten Mittelwerte zweier Gruppen rein zufällig ist oder aufgrund verschiedener Eigenschaften bzw. Faktoren auftritt (Rasch et al. 2014).

Zur Überprüfung der Werte werden folgende Hypothesen aufgestellt:

Nullhypothese: Die beiden ermittelten Mittelwerte μ_1 und μ_2 unterscheiden sich nicht voneinander -

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Alternativhypothese: Die Mittelwerte μ_1 und μ_2 unterscheiden sich voneinander -

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

Der aus der Untersuchung ermittelte t-Wert kann schließlich in einen Wahrscheinlichkeitswert p übertragen werden (Thiele 2009). Dieser kann entweder aus einer t-Wert-Tabelle abgelesen oder alternativ durch ein Statistikprogramm ermittelt werden.

Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, die unter Annahme der Nullhypothese in der berechneten Teststatistik mindestens den Wert der Stichprobe erreicht. So soll verhindert werden, dass zwischen den Variablen und Daten eine Korrelation besteht.

Ist das Ergebnis des p-Wertes größer/gleich als das festgelegte Signifikanzniveau α ($\alpha = 0,05$ oder $\alpha = 0,01$), ist die Nullhypothese H_0 anzunehmen. Ist der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau α , spricht das Ergebnis gegen die Annahme der Nullhypothese und die Alternativhypothese ist anzunehmen (Goodman 2008).

Um sicherzustellen, dass die Abweichung groß genug ist, um von einem signifikanten Ergebnis sprechen zu können, wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ oder $\alpha = 0,01$ festgesetzt. Dieses Signifikanzniveau soll die Wahrscheinlichkeit verringern, dass fälschlicherweise die Nullhypothese verworfen wird, obwohl sie richtig ist. In diesem Fall spricht man von einem Fehler erster Art (Bortz und Döring 2006).

In dieser Arbeit wurde das statistische Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$ definiert. Die Berechnungen wurden mit der Computersoftware Statistica 12 für Windows durchgeführt.

2.5.4 Einstichproben-t-Test

Der Einstichproben-t-Test überprüft anhand des Mittelwertes μ einer Stichprobe, inwiefern sich dieser von einem Zielwert μ_0 unterscheidet. Hierbei kann der t-Test einseitig oder zweiseitig betrachtet werden. Eine Voraussetzung für die Berechnung ist, dass der Zielwert bekannt oder definiert ist.

Zur Überprüfung der Werte werden für den zweiseitigen Test folgende Hypothesen aufgestellt:

Nullhypothese: Der ermittelte Mittelwert μ gleicht dem Zielwert μ_0 -

$$H_0: \mu = \mu_0$$

Alternativhypothese: Der Mittelwert μ unterscheidet sich vom Zielwert μ_0 -

$$H_1: \mu \neq \mu_0$$

Zur Berechnung der Hypothese wird der definierte Zielwert mit dem errechneten Mittelwert aus der Stichprobe verglichen. Ist die Abweichung des errechneten Mittelwertes größer oder kleiner als die des Zielwertes, würde dies für die Alternativhypothese sprechen und die Nullhypothese wäre zu verwerfen.

Zur Überprüfung dieser Mittelwerte wird ein statistischer Kennwert verwendet, der die Unterschiede ermittelt. Der statistische Kennwert transformiert diese Mittelwertabweichung in einen Testwert, den so genannten t-Wert.

Die Formel lautet:
$$t = \sqrt{n} \frac{\bar{x} - \mu_0}{s}$$

Zur Berechnung wird der Mittelwert: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ und die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$
 der Stichprobe benötigt (Erbrecht 2011; Rasch et al. 2014).

Anschließend kann der t-Wert in einen p-Wert umgewandelt werden (Thiele 2009). Die Berechnungen wurden mit der Computersoftware Statistica 12 für Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2.5.5 Bland-Altman-Plot

Der Bland-Altman-Plot ist ein von John Martin Bland und Douglas G. Altman entwickeltes Verfahren, mit dessen Hilfe Verzerrungen und systematische Abweichungen zweier verschiedener Messmethoden grafisch dargestellt und beurteilt werden können (Bland und Altman 1986; Grouven et al. 2007).

Für die Berechnung des Bland-Altman-Plots wird die Differenz zwischen den beiden Messmethoden gegenüber dem Mittelwert der beiden Messmethoden aufgetragen:

$$f(x;y) = \left(\frac{D2 + D1}{2}; D1-D2\right) \text{ (Grouven et al. 2007).}$$

Für die vorliegende statistische Berechnung wird eine modifizierte Form des Bland-Altman-Plots verwendet, da diese zwei unabhängige und unverzerrte Messreihen voraussetzt. Der Hypothese nach stellt die zweite Periode ein verzerrtes Bild dar und kann für den Bland-Altman-Plot nicht direkt angewendet werden.

Alternativ wird der Mittelwert der beiden Perioden gegenüber der Differenz der ersten Periode aufgetragen:

$$f(x;y) = \left(\frac{D2 + D1}{2}; D1\right)$$

Die Berechnung des Bland-Altman-Plots wurde durch das Statistikprogramm Statistica 12 für Windows vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse Literatursuche

Bei der Literaturrecherche (siehe Abbildung 5) konnten unter Berücksichtigung der o. g. Suchbegriffe 897 Titel in der Metadatenbank MEDLINE (Pubmed) auffindig gemacht werden. Berücksichtigt wurde der Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2016. Der Recherche lag der Suchalgorithmus „(chronic AND (pain OR pain*)) OR neuropathy OR neuralgia) AND Placebo AND (cross-over OR cross over OR crossover)“ zugrunde. Die Recherche wurde durch einen Filter („human“) präzisiert. Dieser Suchalgorithmus lieferte 647 Treffer. Über die Abstractauswahl konnten 108 Publikationen für die weitere Analyse gefunden werden.

3.2 Bewertung nach Oxford Quality Scale

Die Qualität der Studien wurde entsprechend der Oxford Quality Scale bewertet. Dabei erreichten 46 Studien das Maximum von 5 Punkten, 32 Studien 4 Punkte, 16 Publikationen 3 Punkte und 14 Publikationen 2 Punkte.

3.3 Vergleich des Informationsgehaltes zwischen Abstract und Volltext

Die folgenden Ausführungen vergleichen den Informationsgehalt zwischen Abstract und Volltext. Von 108 Studien wurden die Angaben bezüglich der Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und der Berichterstattung der Ergebnisse nach Perioden im Abstract und Volltext untersucht.

3.3.1 Berichterstattung: Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und Ergebnisse nach Perioden

In 99 Publikationen (92 %) wurden sowohl im Abstract als auch im Volltext Angaben zur Doppelverblindung gemacht. Nur in einer Studie (1 %) wurde die Doppelverblindung ausschließlich im Abstract angegeben, in acht Studien (7 %) nur im (restlichen) Volltext.

Dass es sich beim Studiendesign um eine Randomisierung handelte, wurde in 92 Studien (85 %) im Volltext und Abstract benannt. In einer Studie (1 %) wurde die Randomisierung nur im Abstract, in zehn Studien (9 %) nur im Volltext erwähnt. In fünf Studien (5 %) wurde keine Randomisierung aufgeführt.

Die Begriffe Doppelverblindung und Randomisierung wurden sowohl im Abstract als auch im Volltext ähnlich häufig angegeben (siehe Abbildung 9). Ähnlich verhielt es sich mit den Aspekten „nur im Abstract, nicht im Volltext“, „nur im Volltext, nicht im Abstract“ und „weder im Abstract noch im Volltext“.

Von den insgesamt 108 Studien wurden in 102 Studien Nebenwirkungen im Volltext erwähnt. In 54 Studien wurden Nebenwirkungen im Abstract und anschließend im Volltext ausgewiesen, was jedoch im Vergleich zur Randomisierung (92 Studien) und Doppelverblindung (98 Studien) deutlich geringer ist.

In 48 Studien (44 %) werden Nebenwirkungen nur im Volltext angegeben. Vergleichsweise selten ist diese Beobachtung bei Doppelverblindung (7 %) und Randomisierung (9 %).

Bei der Untersuchung, ob die Studienergebnisse nach den einzelnen Behandlungsperioden dargestellt wurden, fehlen diese Angaben häufig im Abstract und Volltext ganz. In 81 von 108 Studien (75 %) wurde keine Unterscheidung der Ergebnisse nach den jeweiligen Perioden vorgenommen. Häufiger wurden die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt. Nur bei 27 Studien (25 %) wurden die Ergebnisse nach den jeweiligen Perioden unterschieden und dies ausschließlich im Volltext.

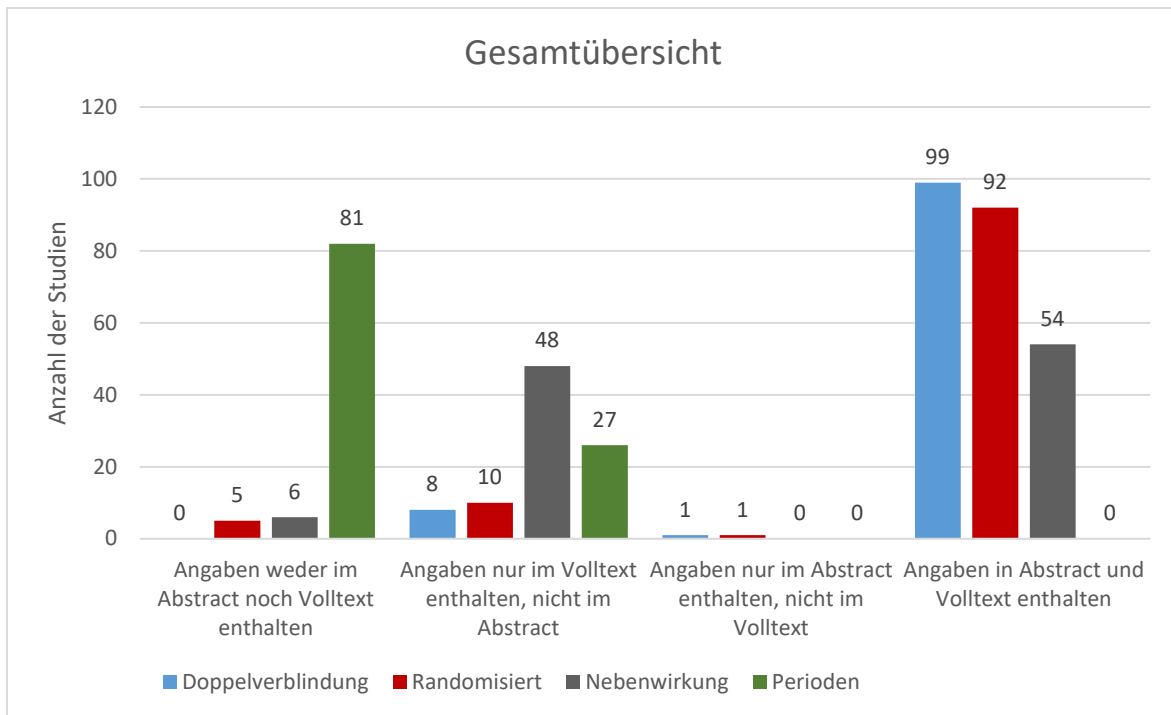


Abbildung 9: Gesamtübersicht: Anzahl der Studien in der Berichterstattung von Studienfeatures in Abstract und Volltext

3.3.2 Berichterstattung nach Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts

Die Ausführungen im folgenden Kapitel beziehen sich auf die Fragestellung, ob durch die Erweiterung des CONSORT-Statements für Abstracts eine Änderung in der Berichterstattung von Studienfeatures zwischen Abstract und Volltext stattfanden. In Abbildung 10 wird die Berichterstattung vor und nach Erweiterung des CONSORT-Statements im Jahr 2008 verglichen. Die Zeiträume beziehen sich auf die Jahre 1990 bis 2008 und 2009 bis 2016.

Wie anhand der obigen Abbildung 9 zu erkennen ist, sind die Angaben zu Doppelverblindung und Randomisierung sowohl im Abstract als auch im Volltext gleich häufig vorhanden. Dabei gibt es keinen Unterschied zur Berichterstattung vor bzw. nach Erweiterung der CONSORT-Statements (Abbildung 10).

Ähnliches gilt auch für die Angaben zu Nebenwirkungen, bei denen das CONSORT-Statement keine Veränderung zeigte. Weiterhin werden in etwa 50 % der Fälle Nebenwirkungen im Abstract nicht erwähnt.

Trotz Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts (2008) ist die Berichterstattung zu „Ergebnisse nach Behandlungsperioden“ weiterhin unzureichend. In keinem der Abstracts werden diesbezüglich Angaben gemacht; diese sind weiterhin nur dem Volltext zu entnehmen. Allerdings ist die Berichterstattung zu Ergebnissen nach Perioden kein Merkmal dieses CONSORT-Statements, da das Statement vorwiegend Parallelstudien fokussiert (Pittler et al. 2011).

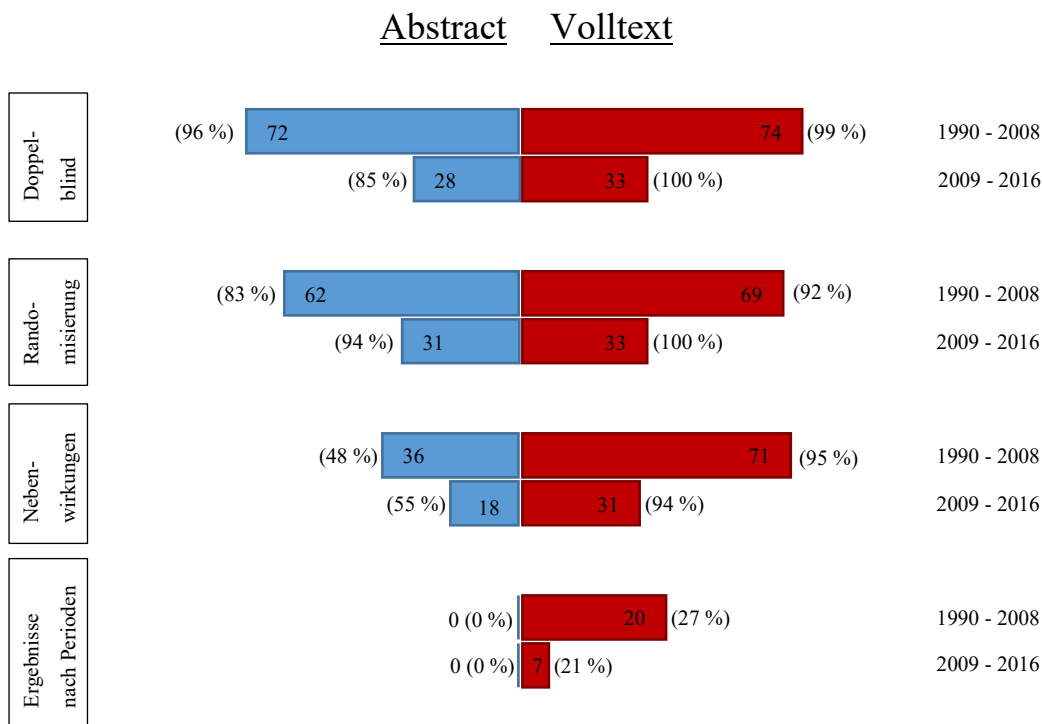


Abbildung 10: Vergleich der Berichterstattung zwischen Abstract und Volltext (Anzahl der Studien) in den Zeiträumen 1990 - 2008 und 2009 - 2016

3.3.3 Zeittrendberechnung der Berichterstattung von Studienfeatures in Abstracts

Abbildung 11 zeigt die Anzahl der berücksichtigten Publikationen nach Erscheinungsjahr. Die Anzahl der Publikationen (nach Jahren sortiert) variiert zwischen ein bis neun Studien.

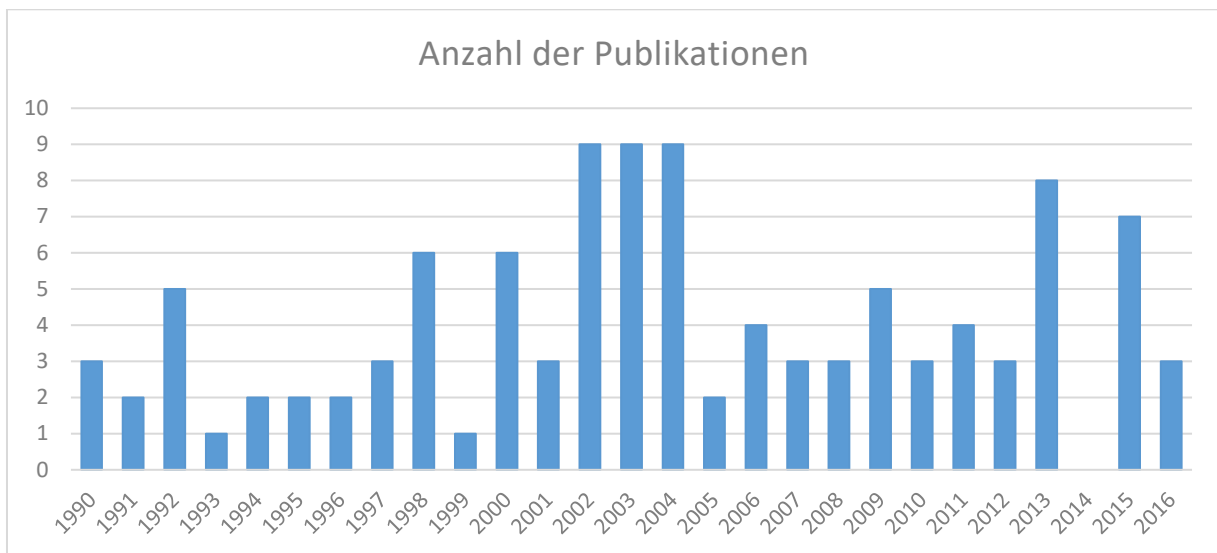


Abbildung 11: Anzahl der Publikation nach Erscheinungsjahr

In der Berechnung der Zeittrendanalyse nach Worsley (1983) ist in der Berichterstattung zu Doppelverblindung ($p = 0,2594$) und Nebenwirkungen ($p = 0,2474$) kein Trend auszumachen. Lediglich in der Berichterstattung von Randomisierung ($p = 0.0090$) lässt sich ein Trend feststellen. Waren in den Jahren von 1990 bis 2008 die Informationen über Randomisierung eher gering (60 von 75 Studien), gaben ab 2009 alle der 33 Studien diese Angaben zu einer Randomisierung an (vgl. Abbildung 12).

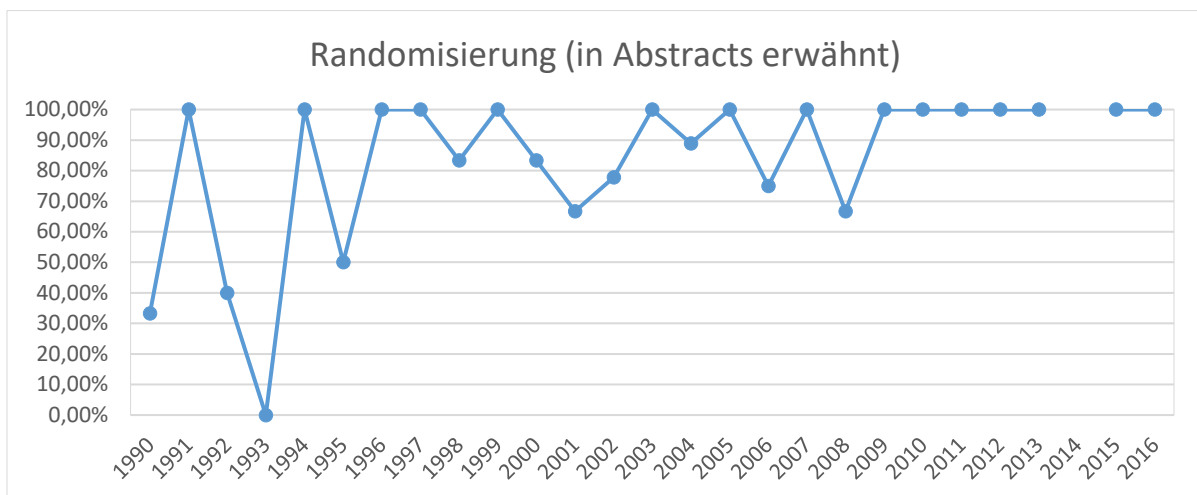


Abbildung 12: Randomisierung (in Abstracts erwähnt) nach Erscheinungsjahr

3.4 Therapieeffekte in den einzelnen Perioden

3.4.1 Studienauswahl

Bei dem weiteren Verfahren wurde in der Analyse der Frage nachgegangen, ob eine Studie durch das Crossover-Verfahren entblindet werden kann. Dazu wurden von den 108 Studien diejenigen ausgewählt, in denen Ergebnisse bzw. Schmerzskaalen nach einzelnen Perioden vorlagen. Dies war in 27 Studien der Fall. In sechs Studien wurde jedoch keine Wash-out-Phase durchgeführt. Da in diesen Studien ein Carryover-Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden konnte und auch keine gleichen Ausgangsbedingungen in der zweiten Periode gegeben waren, wurden diese Studien zur weiteren statistischen Berechnung ausgeschlossen. Somit konnten 21 Publikationen für diese Fragestellung herangezogen werden. In drei dieser Publikationen wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt, sodass sich eine Gesamtzahl von 24 Studien ergab.

3.4.2 Statistische Überprüfung der Hypothese

Zur Überprüfung der Annahme, dass der Therapieeffekt in der zweiten Periode größer ist als in der ersten, wurden die Therapieeffekte der jeweiligen Perioden mittels Scatterplots (Abbildung 13) gegenübergestellt.

Studien, in denen der Therapieeffekt in der zweiten Periode größer ausfällt als in der ersten, sind oberhalb der Winkelhalbierenden abgebildet. Dies ist in 13 Studien der Fall. Zehn Studien zeigen den umgekehrten Effekt, d. h., der Therapieeffekt ist in der ersten Periode größer als in der zweiten (unterhalb der Winkelhalbierenden abgebildet). Bei einer Studie ist der Therapieeffekt in beiden Perioden gleich groß (auf der Winkelhalbierenden).

Im Durchschnitt beträgt die Differenz zwischen Verum und Placebo in der ersten Periode 1,19 Punkte mit einer Standardabweichung von 1,82. Der Mittelwert des Therapieeffektes in der zweiten Periode weist eine Differenz von 1,44 Punkten auf mit einer Standardabweichung von 2,15. Demnach ist der Therapieeffekt in der zweiten Periode um 0,25 Punkte größer als in der ersten. Dies entspricht einer Zunahme von 21 %.

Zur Überprüfung der Hypothese wurde ein zweiseitiger Einstichproben-t-Test angewendet.

Dabei ergibt sich ein t-Wert von $t = 0,96$. Hieraus errechnet sich ein p-Wert von $p = 0,35$. Demnach zeigt der Therapieeffekt der zweiten Periode keinen signifikanten Unterschied zur ersten Periode.

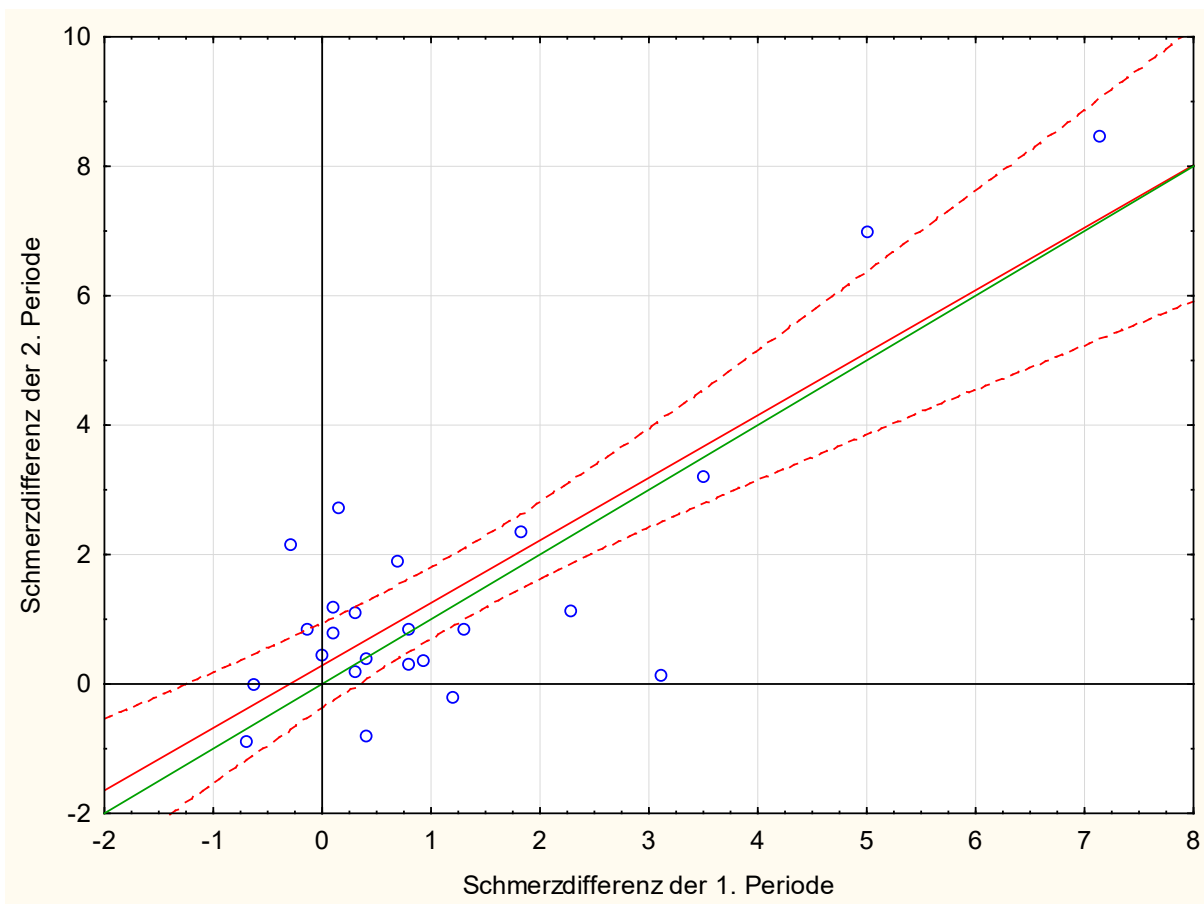


Abbildung 13: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. und 2. Periode. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung der 2. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt, Winkelhalbierende: grün

Zur formalen Überprüfung der Hypothese findet eine Orientierung am Bland-Altman-Plot statt (siehe Abbildung 14), bei dem zwei Therapien miteinander verglichen werden. Dazu wird die Differenz der beiden Therapieeffekte $D_2 - D_1$ dem Mittelwert der beiden Therapien D_1 und D_2 gegenübergestellt (Bland und Altman 1986).

Die dargestellten Ergebnisse der zweiten Periode weisen eine um 21 % größere Differenz zwischen Verum und Placebo auf als die der ersten Periode. Demnach ist eine Verzerrung der Ergebnisse in der zweiten Periode zu vermuten. Da der Bland-Altman-Plot zwei unabhängige und unverzerrte Messreihen voraussetzt, kann er nicht direkt zur weiteren Berechnung angewendet werden. Alternativ wird die Differenz von $D_2 - D_1$ gegenüber der Differenz der ersten Periode D_1 aufgetragen.

Entsprechend der Annahme, dass die Ergebnisse der ersten Periode D_1 das unverzerrte Bild darstellen, müssen diese auf der x-Achse der Null anliegen.

Wird die Annahme berücksichtigt, dass D_2 die verzerrten Ergebnisse nach dem Crossover darstellt, muss diese von D_1 verschieden sein. Die Abweichung zeigt, um wie viele Punkte die Ergebnisse der zweiten Periode von denen der ersten Periode abweichen. Der Punkteintrag, welcher die Regressionsgerade in der y-Achse kreuzt, beschreibt den Wert dieser Abweichung. Hierbei handelt es sich um den Intercept.

Der hieraus resultierende t-Wert beträgt $t = 0,91$, wonach sich ein p-Wert von $p = 0,37$ ergibt. Die Ergebnisse der zweiten Periode sind demnach nicht verzerrt.

Der weiteren Berechnung liegt die Fragestellung zugrunde, ob die Größe der Differenz zwischen Verum und Placebo der ersten Periode einen Einfluss auf die Ergebnisse der zweiten Periode hat. Dies wäre anhand der Steigung der Regressionsgerade abzuleiten (Abbildung 14). Die Regressionsgerade zeigt eine negative Steigung von $m = -0,03$. Demnach nimmt mit Zunahme von D_1 die Mittelwertdifferenz der zweiten Periode (D_2) ab. Bei einem t-Wert von $t = 0,23$ und dem daraus resultierenden p-Wert von $p = 0,82$ zeigt sich hier keine Signifikanz. Die Größe des Wertes D_1 hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis von D_2 .

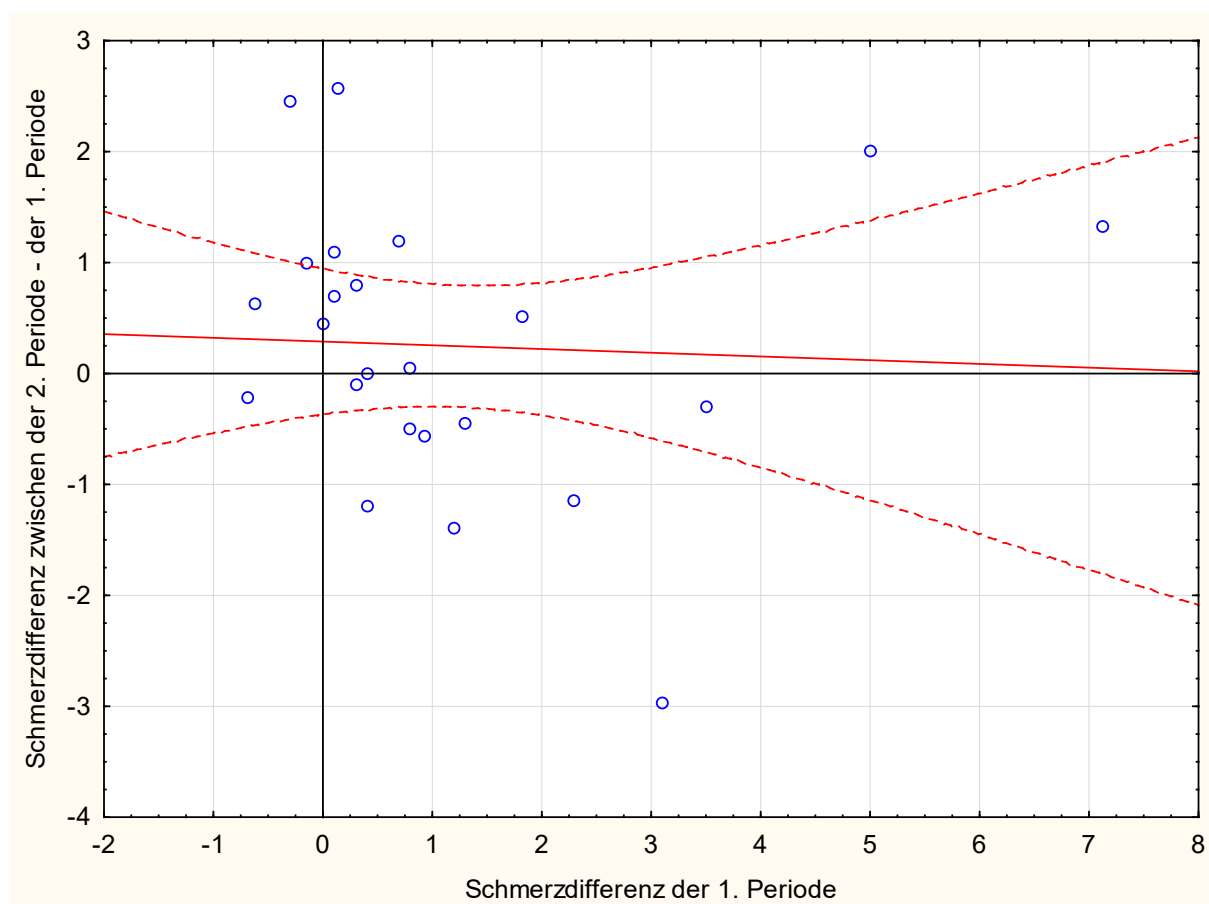


Abbildung 14: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode – der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

3.4.3 Subgruppenanalysen

Um homogenere Studiengruppen analysieren zu können und zu überprüfen, ob es Studiensubgruppen gibt, in denen die Behandlungsperioden einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben, wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt.

3.4.3.1 Subgruppenanalyse zu Schmerzkrankungen

Von den 24 Messreihen handelt es sich bei 22 um solche, die neuropathische Schmerzen bzw. Neuralgien thematisieren. In den übrigen zwei Studien werden chronisch benigne sowie nicht-tumorassoziierte Schmerzen behandelt. Aufgrund dieser Verschiedenheit und der geringen Anzahl, lassen sie sich nicht zur weiteren statistischen Berechnung als eine Gruppe zusammenfassen.

Abbildung 15 stellt die Therapieeffekte in der ersten und zweiten Periode in den Untersuchungen zu neuropathischen Schmerzen und Neuralgien dar. In zwölf Messreihen fällt der Therapieeffekt in der zweiten Periode größer aus als in der ersten. Demgegenüber zeigen neun Messreihen den umgekehrten Effekt, der Therapieeffekt ist in der ersten Periode größer als in der zweiten. In einer Studie ist der Therapieeffekt in der ersten und zweiten Periode gleich groß. Wie der Mittelwert zeigt, fällt die Wirksamkeit des Verums im Vergleich zum Placebo in der ersten Periode um 1,01 Punkte größer aus (SD = 1,35). In der zweiten Periode beträgt der Unterschied 1,23 Punkte (SD = 1,59). Demnach ist der Therapieeffekt bei neuropathischen Schmerzen und Neuralgien in der zweiten Periode um 0,22 Punkte größer als in der ersten. Das ergibt eine Zunahme von 22 %.

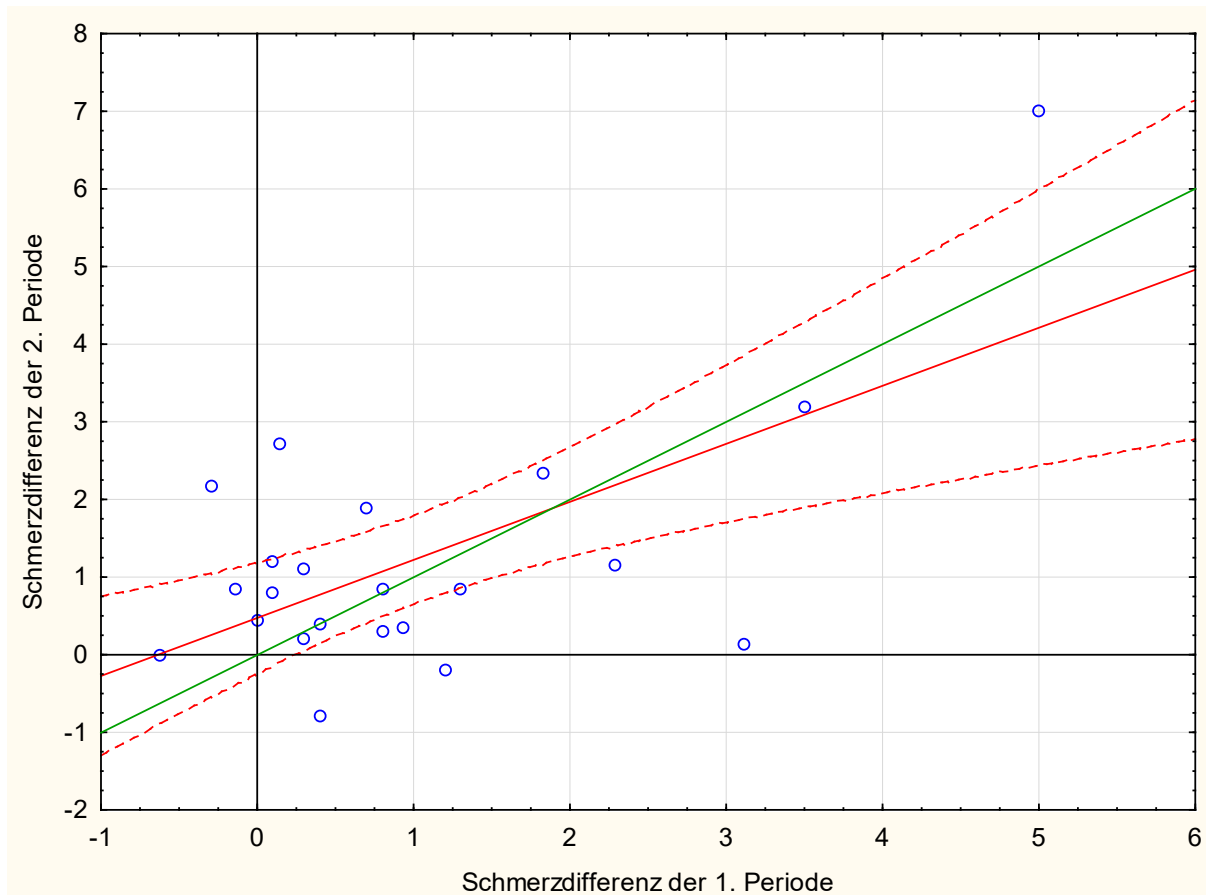


Abbildung 15: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. und 2. Periode bei neuropathischen Schmerzen/Neuralgien. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung der 2. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt, Winkelhalbierende: grün

Zur weiteren statistischen Berechnung (siehe auch Kapitel 3.4.2) wird die Differenz zwischen erster und zweiter Periode der Differenz der ersten Periode gegenübergestellt.

In der Berechnung des Einstichproben-t-Testes ergibt sich ein t-Wert von $t = 0,79$. Der hieraus abgeleitete p-Wert liegt bei $p = 0,44$.

In der Berechnung des Intercepts schneidet die Regressionsgerade die y-Achse im Punkt 0,47 (Abbildung 16). Der hieraus resultierende t-Wert beträgt $t = 1,38$, wonach ein p-Wert von $p = 0,18$ abzuleiten ist.

Im weiteren Verlauf wird der Frage nachgegangen (siehe auch Kapitel 3.4.2), ob die Größe des Therapieeffektes in der zweiten Periode von der Größe des Effektes in der ersten Periode beeinflusst werden kann. Die Steigung $m = -0,25$ lässt eine Abnahme der Differenz zwischen Verum und Placebo in der zweiten Periode vermuten (Abbildung 16).

Der dazu ermittelte t-Wert $t = -1,24$ ergibt einen p-Wert von $p = 0,23$. Für neuropathische Schmerzen und Neuralgien gilt wie im Kapitel 3.4.2 bereits festgestellt, dass die Größe des Therapieeffektes D_1 keinen Einfluss auf die Größe des Therapieeffektes D_2 hat.

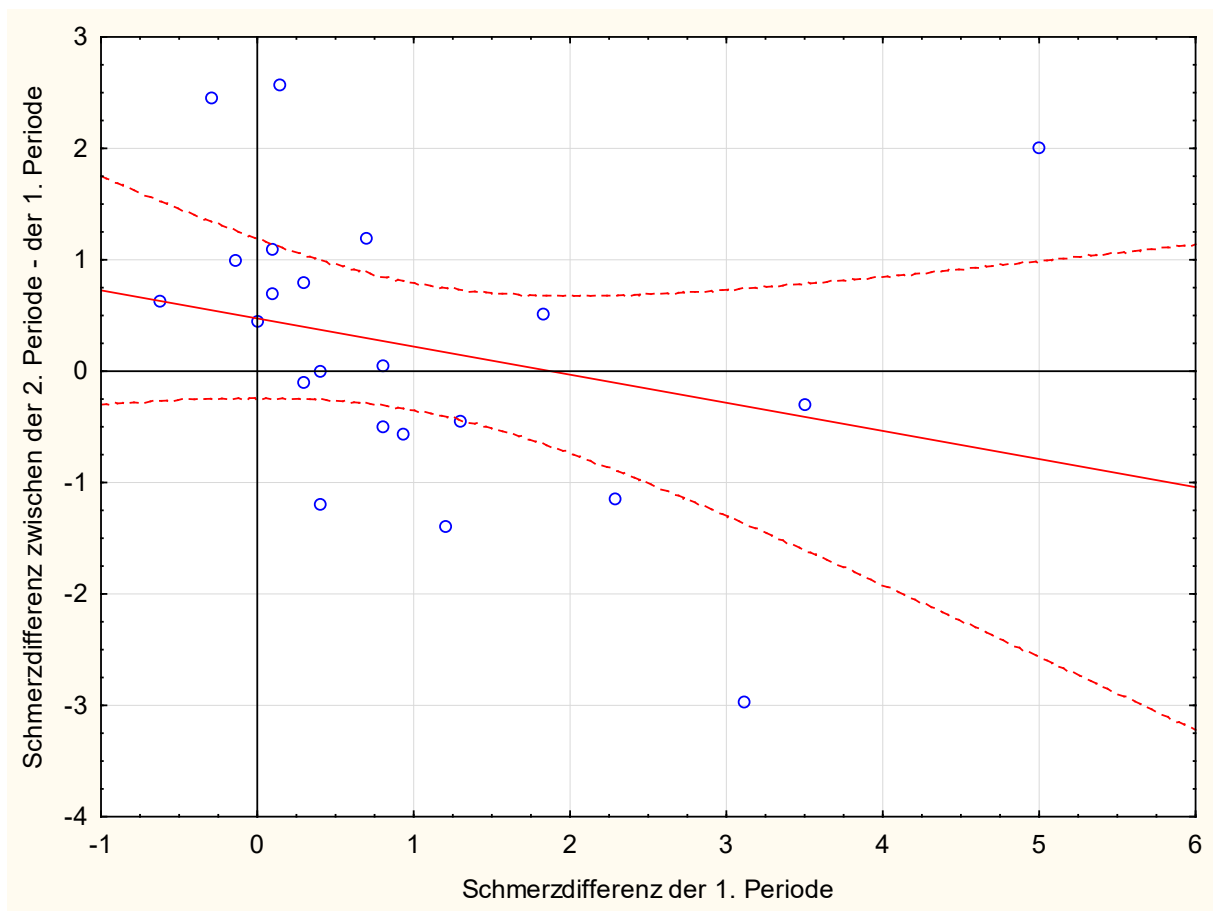


Abbildung 16: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei neuropathischen Schmerzen/Neuralgien im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode – der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

3.4.3.2 Subgruppe: Schmerzskalen

In sieben der 24 verwendeten Messreihen werden weder numerische noch visuelle Schmerzskalen in einer Einteilung von 0 – 10 bzw. 0 – 100 verwendet. Trotz der einheitlichen Skalierung der Schmerzskalen kann eine Verzerrung der Ergebnisse der anderen Schmerzskalen nicht sicher ausgeschlossen werden. In dieser Berechnung werden die 17 Messreihen berücksichtigt, deren Schmerzskalen von 0 – 10 bzw. 0 – 100 normiert sind.

Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Periode sind die Schmerzdifferenzen zwischen Verum und Placebo mit 0,82 Punkten gleich groß.

Der Einstichproben-t-Test liefert hier einen t-Wert von $t = 0,02$. Der p-Wert $p = 0,98$ liegt somit weit außerhalb des Signifikanzniveaus.

Auch die t-Wert-Berechnung des Intercepts ($t = 1,58$) liegt mit einem p-Wert von $p = 0,14$ außerhalb des Signifikanzniveaus (Abbildung 17).

Die Ergebnisse der Studien mit einheitlichen numerischen Schmerzskalen zeigen somit ebenfalls keine Verzerrung der Ergebnisse der zweiten Periode.

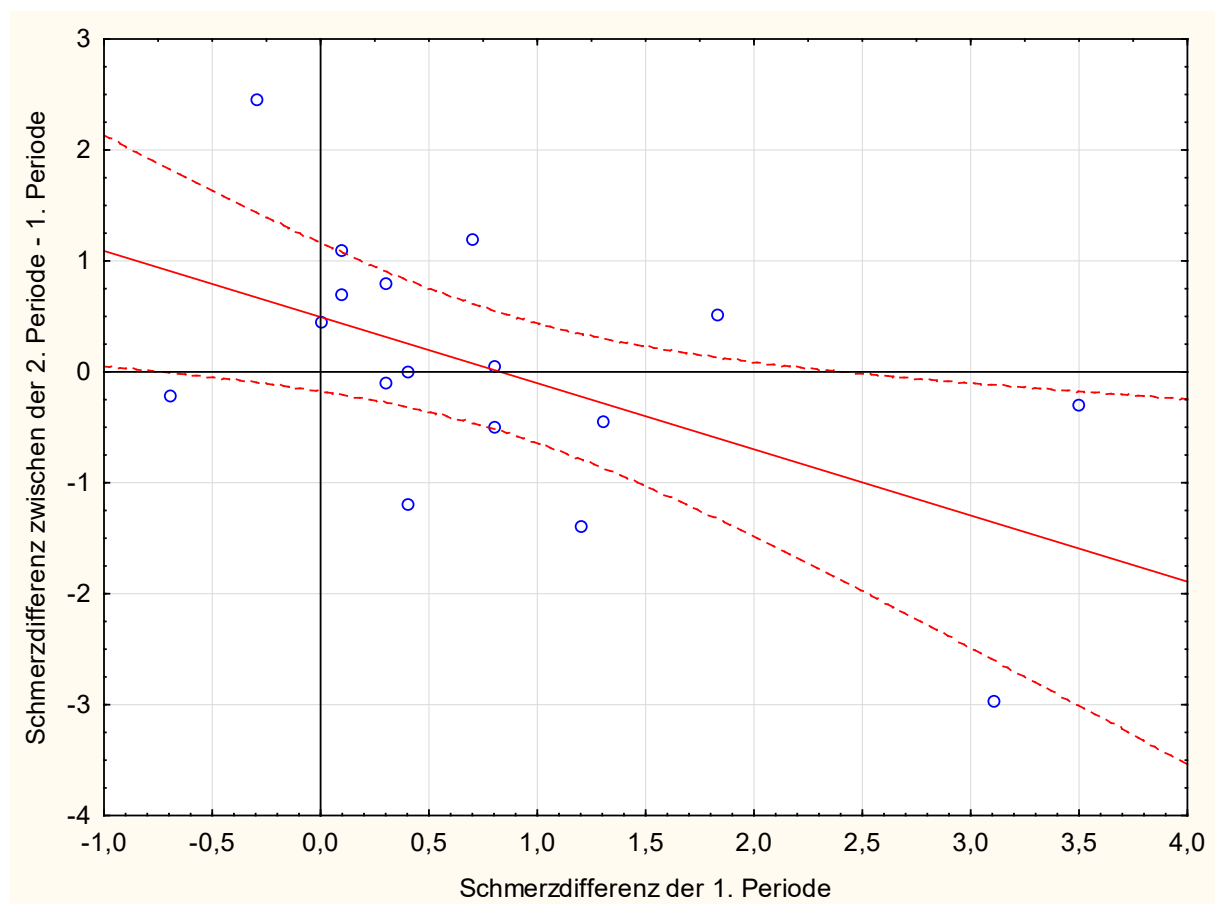


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien mit einheitlichen Schmerzskalen im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode – der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

3.4.3.3 Subgruppe: Rescue-Medikation

In zwölf der 24 Messreihen wurde neben der zu überprüfenden Therapie eine zusätzliche Schmerzmedikation zugelassen, die die Probanden bei Bedarf nutzen durften.

Dazu werden die Gruppen (mit Rescue-Medikation bzw. ohne Rescue-Medikation) einzeln betrachtet.

In den Studien mit zwölf Messreihen ohne Zusatzmedikation zeigt D_1 einen Wert von 1,76 mit einer Standardabweichung von 2,26. Die Differenz zwischen Verum und Placebo in der zweiten Periode beträgt 2,38 mit einer Standardabweichung von 2,70. Mit einem Unterschied von 0,65 Punkten fällt der Therapieeffekt in der zweiten Periode um 35 % größer aus.

Im Einstichproben-t-Test ergibt sich ein t-Wert von $t = 1,60$. Der daraus resultierende p-Wert beträgt $p = 0,14$.

Bei der statistischen Berechnung des Intercepts zeigt sich bei einem p-Wert von $p = 0,36$ kein signifikanter Unterschied zwischen D_1 und der Differenz von $D_2 - D_1$ (Abbildung 18).

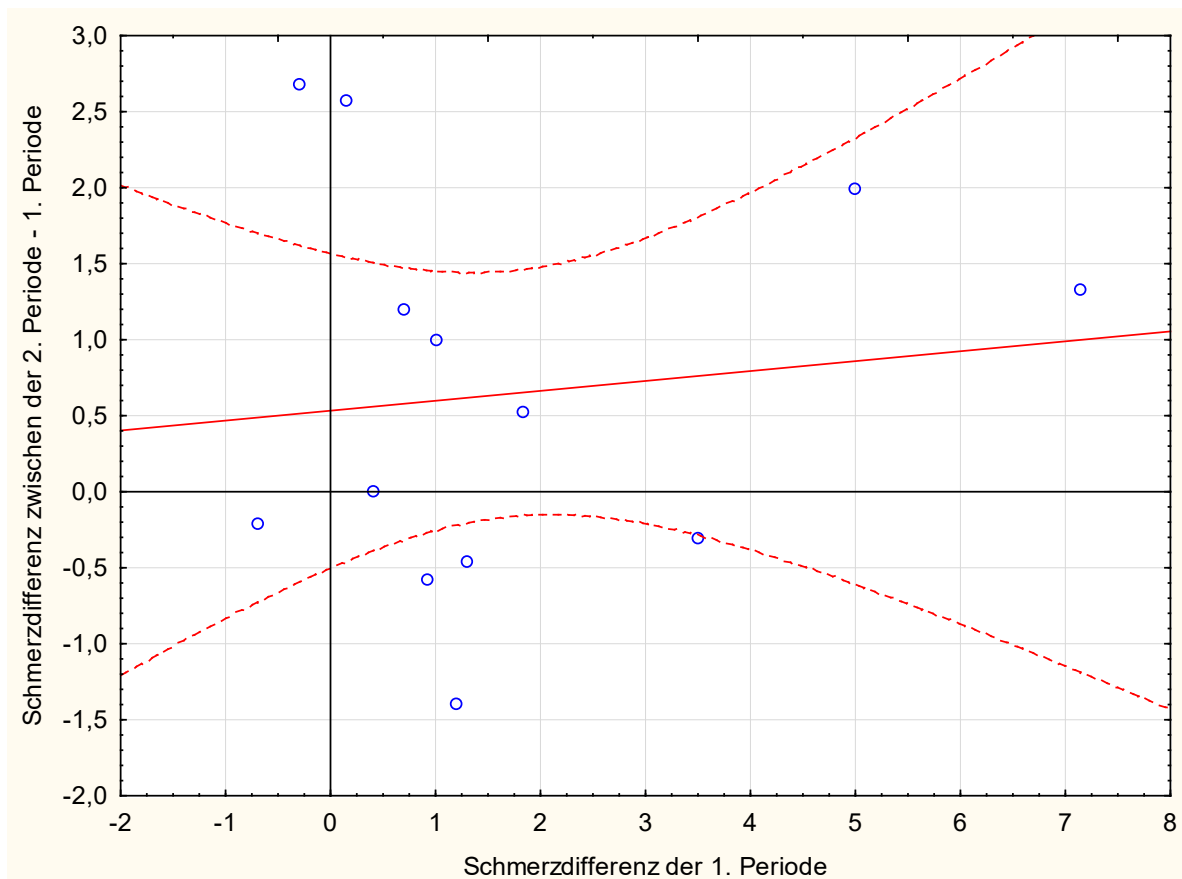


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien ohne Zusatzmedikation im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode - der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

In den zwölf Messreihen mit einer Rescue-Medikation liegt die Schmerzdifferenz von D_1 bei 0,39 (Standardabweichung: 0,68). D_2 weist eine Schmerzdifferenz von 0,51 auf mit einer Standardabweichung von 0,57. Der Messunterschied zwischen der ersten und zweiten Periode beträgt 0,12, was einem Zuwachs von 32 % entspricht.

Im Einstichproben-t-Test ($t = 0,54$) zeigt sich bei Studien mit einer Rescue-Medikation bei einem p-Wert von $p = 0,60$ kein signifikantes Ergebnis. Auch in der statistischen Berechnung des Intercepts ($t = 2,09$) ist bei einem p-Wert von 0,06 keine Signifikanz zu beobachten (Abbildung 19).

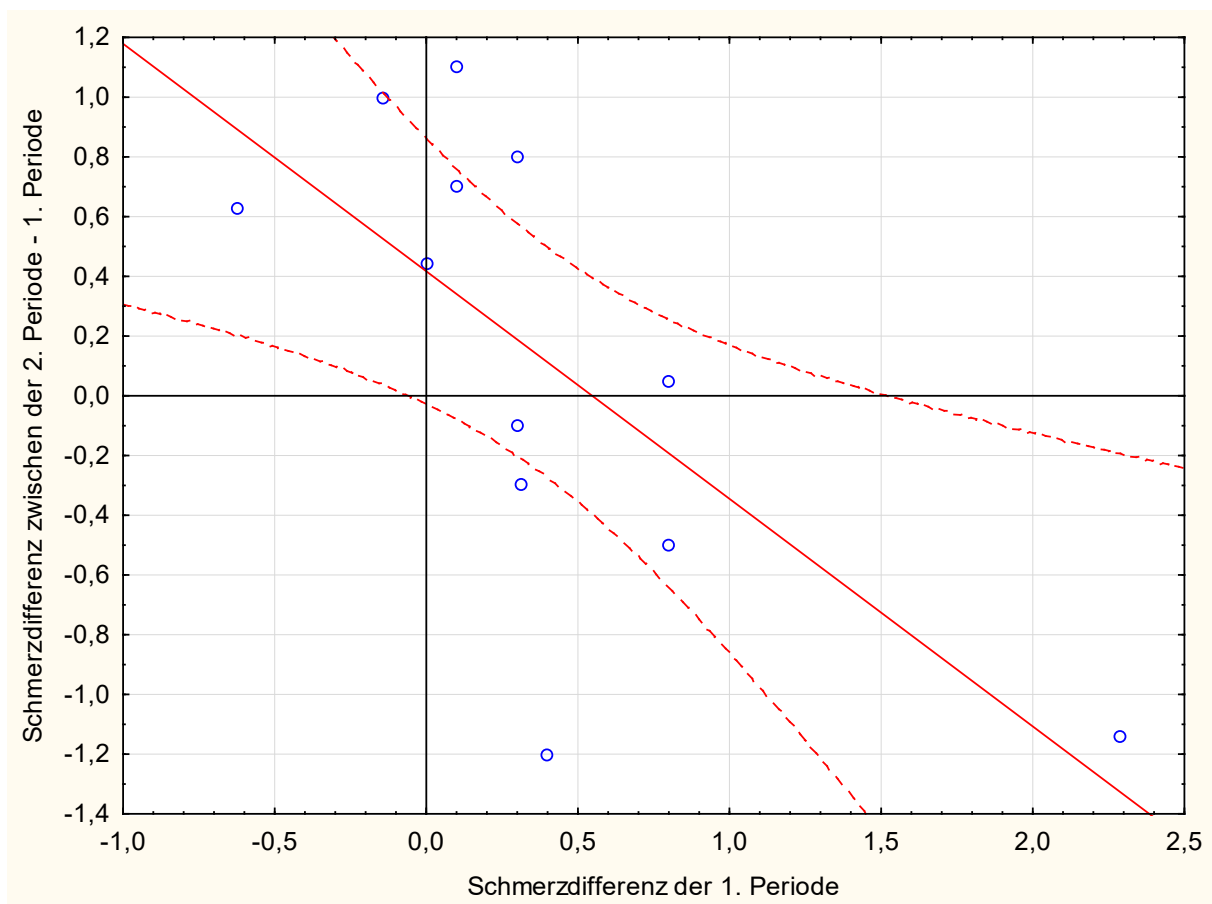


Abbildung 19: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien mit Zusatzmedikation im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode - der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

Auffallend ist, dass in den Studien ohne Rescue-Medikation der Wert von D_1 um das 4,5-fache und der Wert von D_2 um das 4,7-fache höher ausfällt als in den Studien mit einer Rescue-Medikation. Prozentual unterscheiden sich die Effekte zwischen erster und zweiter Periode in den jeweiligen Gruppen allerdings nicht voneinander.

3.4.3.4 Subgruppe: Länge der Behandlungsperioden

In den 24 Messreihen war eine unterschiedliche Länge der jeweiligen Behandlungsperioden zu beobachten. Diese variieren von drei Tagen bis zu acht Wochen.

Um einen Einfluss der Studienlänge auszuschließen, werden die Studien anhand des Umfangs der Periodenlänge getrennt betrachtet (Periodenlänge bis 14 Tage; Periodenlänge mehr als 14 Tage).

In den 20 Messreihen mit einer Periodendauer von mehr als 14 Tagen wurde in der ersten Periode eine Schmerzdifferenz von $D_1 = 1,19$ berechnet ($SD = 1,73$), in der zweiten Periode eine Schmerzdifferenz von $D_2 = 1,30$ ($SD = 1,96$). Dies entspricht einem Zuwachs von 9 %. Unter Berücksichtigung des Einstichproben-t-Tests, bei einem t-Wert von $t = 0,38$, zeigt sich bei einem p-Wert von $p = 0,71$ kein signifikantes Ergebnis.

Auch in der t-Test-Berechnung des Intercepts ($t = 0,75$) ist bei einem p-Wert von $p = 0,465$ kein signifikantes Ergebnis festzustellen (Abbildung 20).

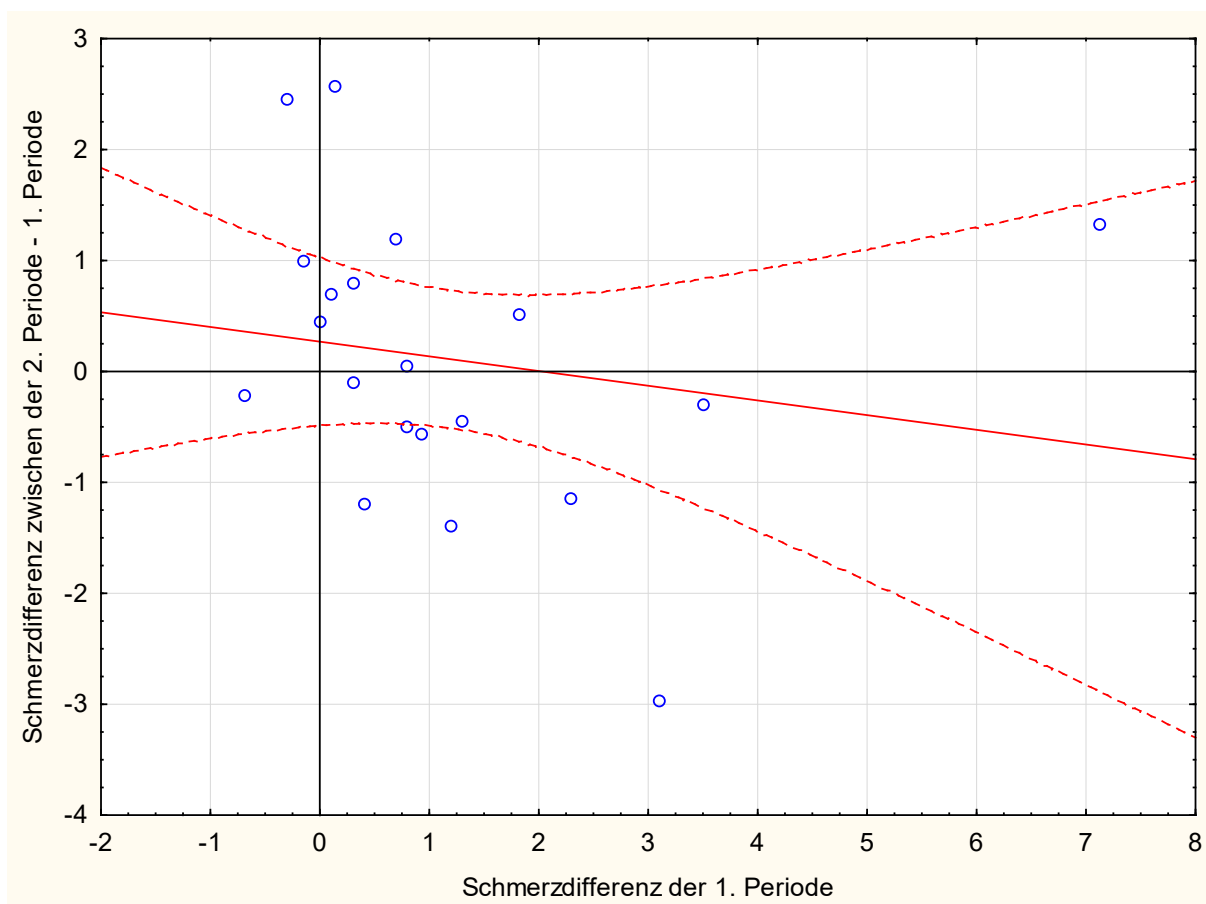


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien bei Studien mit einer Länge von mehr als 14 Tage im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode - der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

Bei vier Messreihen betrug die Periodendauer maximal 14 Tage. Der Mittelwert der Schmerzdifferenz von D_1 ergab 1,22 (SD = 2,22), der Mittelwert der zweiten Periode 2,15 (SD = 2,83). Die Schmerzdifferenz D_2 ist um 76 % größer als die Schmerzdifferenz von D_1 .

Sowohl beim Einstichproben-t-Test ($p = 0,114$) als auch bei der t-Test-Berechnung des Intercepts ($p = 0,23$) konnte bezüglich der Verzerrung der Studienergebnisse in der zweiten Periode kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden (Abbildung 21).

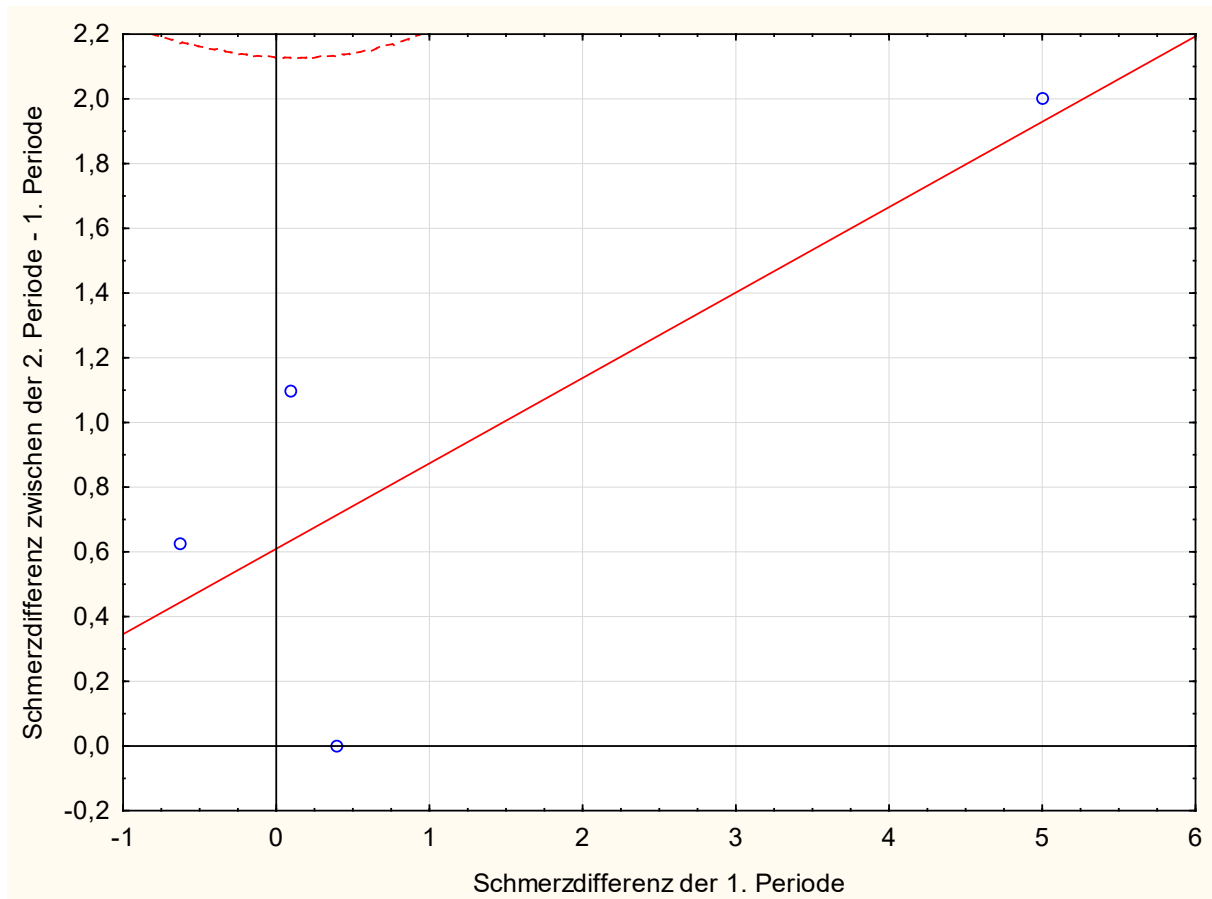


Abbildung 21: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzen der 1. Periode und der Differenz zwischen 2. und 1. Periode bei Studien bei Studien mit einer Länge von weniger als 14 Tagen im Sinne des Bland-Altman-Plots. x-Achse: Werte der Differenzberechnung der 1. Periode, y-Achse: Werte der Differenzberechnung zwischen der 2. Periode - der 1. Periode, Regressionsgerade: rot, Regressionsränder: rot gestrichelt

4. Diskussion

In der folgenden Diskussion wird zunächst Bezug auf die Qualität der Berichterstattung von Studien genommen. Anschließend wird die unerwünschte Entblindung von randomisierten klinischen Studien im Crossover-Verfahren diskutiert.

4.1 Diskussion der Berichterstattung

Bei der Untersuchung der Fragestellung zur Berichterstattung von Doppelverblindung, Randomisierung, Nebenwirkungen und Darstellung der Ergebnisse nach Perioden wurden 108 klinische Studien mit chronischen Schmerzerkrankungen im Crossover-Verfahren aus der medizinischen Datenbank MEDLINE (Pubmed) analysiert.

4.1.1 Literaturrecherche/Auswahl der Studien

Für die Literatursuche wurde ausschließlich die Literaturdatenbank PubMed verwendet. Es ist anzunehmen, dass die Benutzung weiterer Datenbanken eine möglicherweise größere Auswahl an geeigneten Studien geliefert hätte. So kann kritisch angemerkt werden, dass relevante Studien eventuell nicht einbezogen wurden. PubMed greift jedoch über MEDLINE, Wissenschaftsjournals und Onlinebücher auf über 28 Millionen Artikel zurück (NCBI und NLM 2018). Darüber hinaus erstreckt sich die Literatursuche auf einen Zeitraum von 26 Jahren. Damit wird ein breites Spektrum wichtiger und aktueller Studien abgedeckt.

Ein weiterer kritikwürdiger Punkt im Kontext der Literaturrecherche kann in einer möglichen Einseitigkeit der Auswahl von Literatur gesehen werden. Durch die Zielsetzung der Arbeit ist generell von einer themenbezogenen Selektion auszugehen. Durch die Vorauswahl der Studien auf Grundlage der Abstracts und der Studienmerkmale, reduziert sich der Ausschnitt der in Frage kommenden Studien. Es kann hier diskutiert werden, ob eine Vorauswahl der Studien anhand des Abstracts sinnvoll war, da die Berichterstattung des Abstracts selbst überprüft werden sollte. Die Vorauswahl wurde jedoch anhand des Studiendesigns vorgenommen und nicht anhand der Studienmerkmale, welche für die Fragestellung relevant wären. Studien, in denen die untersuchten Studienmerkmale bereits im Abstract ausgeschlossen wurden, wurden nicht weiter behandelt. Für die Literatursuche waren ausschließlich die Studien von Interesse, welche sich mit der Behandlung von chronischen Schmerzerkrankungen beschäftigten. Ebenso wurden solche Studien aufgenommen, in denen die Angaben über Studienmerkmale nicht eindeutig

oder unzureichend waren. Diese Studien wurden zur genaueren Begutachtung des Volltextes eingesehen und bewertet. Somit sollte das Risiko, dass für die Arbeit relevante Studien fälschlicherweise ausgeschlossen werden, und die Gefahr einer Verzerrung (Bias) minimiert werden. Durch die Studenauswahl der vorliegenden Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass die relevantesten und aussagekräftigsten Studien bzw. Journals der letzten Jahrzehnte einbezogen wurden.

4.1.2 OQS als Beurteilungskriterium

Die Bewertung der Studienqualität wurde auf Basis des Oxford Quality Scales durchgeführt. Dieses Studienbewertungstool zielt darauf ab, das Risiko eines Bias zu minimieren. Die Berücksichtigung dieses Tools ist immer auch als eine Auswahl zu sehen, die andere mögliche Tools, z. B. das *Cochrane Risk of Bias Tool*, ausschließt.

Da es sich bei dem Oxford Quality Scale allerdings um ein solides, transparentes und aussagekräftiges Bewertungstool handelt, das sich seit Jahren bewährt hat, ist das Bewertungstool auch im Hinblick auf das Untersuchungsziel als zielführend anzusehen. Zudem schien dieses Tool für die Bewertung der Studien angemessen (Straube et al. 2015). Ein Großteil der verwendeten Studien weist eine hohe Qualität im Sinne des Oxford Quality Scale auf.

4.1.3 CONSORT-Statement

Das CONSORT-Statement wird unter folgenden Aspekten diskutiert:

a) Studienfeatures

Bei der Berichterstattung in klinischen Studien zu Doppelverblindung und Randomisierung sind die Angaben im Abstract und Volltext nahezu vollständig. Dieses hängt möglicherweise damit zusammen, dass es sich um wichtige Angaben zum Studiendesign handelt, die bereits im Abstract benannt werden.

In den Abstracts werden die Ergebnisse nicht nach den jeweiligen Perioden dargestellt. Eine Erklärung dafür ließe sich aus der Funktion eines Abstracts ableiten, der die Aufgabe hat, dem Leser einen kurzen Überblick zu vermitteln und über relevante Ergebnisse zu informieren. Dass Ergebnisse ohne Bezug zur Methode dargestellt werden, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Lediglich 27 von 108 Studien (25 %) machten eine Unterscheidung nach Perioden. In den übrigen 81 Arbeiten wurden die Ergebnisse, ähnlich einer Parallelstudie, nach Verum- und

Placebo-Gruppe getrennt aufgezeigt. Aus dieser Art der Darstellung ergeben sich Informationslücken, die das Risiko von Bias erhöhen und im Hinblick auf Behandlungen zu Fehleinschätzungen führen können (Des Jarlais et al. 2004). Auf diesen Aspekt wird in der Diskussion gesondert eingegangen.

Eine ebenfalls unzureichende Berichterstattung betrifft die Benennung von Nebenwirkungen. In 102 von 108 Studien wurden diese erwähnt, jedoch nur die Hälfte (54 Studien) geben bereits im Abstract Auskunft zu Nebenwirkungen. Auf diese Informationslücken und die damit verbundenen Risiken verweisen auch Ghimire et al. (2014) (Ghimire et al. 2014). Trotz dieser Mängel werden Abstracts aufgrund ihrer relativ einfachen Verfügbarkeit und ihrer kurzen Darstellungsweise häufig genutzt (Hopewell et al. 2008b). Nicht selten ist ein Abstract die einzige Quelle, um an Daten zu kommen (Ghimire et al. 2014). Hopewell et al. (2008) verweisen darauf, dass strukturierte und aussagekräftige Abstracts von großer Bedeutung sind und empfehlen, in Abstracts von bestimmten Schlüsselkriterien, wie z. B. Nebenwirkungen, zu berichten. Aufgrund von Mängeln in der Berichterstattung schlagen sie vor, auch auf den Volltext zurückzugreifen (Hopewell et al. 2008b).

Das *International Committee of Medical Journal Editors* empfiehlt in diesem Zusammenhang, die essentiellen Items des CONSORT-Statements zu berücksichtigen (Ghimire et al. 2014).

b) CONSORT-Statement

Das CONSORT-Statement zielt darauf ab, die Berichterstattung von klinischen Studien und die Verfassung der Abstracts zu optimieren (Ghimire et al. 2014).

Die WHO unterstützt die Forderung von strukturierten und transparenten Abstracts, welche im CONSORT-Statement vorgegeben werden (Hopewell et al. 2008b).

Wie die Studienergebnisse zeigen (Kapitel 3.2.6), ist die Berichterstattung zu Doppelverblindung und Randomisierung in klinischen Studien vor und nach Erweiterung des CONSORT-Statements für Abstracts im Jahr 2008 insgesamt gleich geblieben.

Studienfeatures wie Doppelverblindung und Randomisierung sind in Abstracts von Relevanz. Möglicherweise kann dies begründen, warum sich durch die Erweiterung des CONSORT-Statements für Abstracts keine klar demonstrierbaren Änderungen in der Berichterstattung zu den genannten Aspekten ergeben haben.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Ghimire et al. (2014), die die Qualität von Abstracts bei onkologischen Studien vor und nach Einführung des CONSORT-Statements für Abstracts untersucht haben. Wie sie nachweisen konnten, ist die Berichterstattung von onkologischen Studien weiterhin unzureichend (Ghimire et al. 2014).

Hopewell et al. (2012) beschäftigten sich in ihren Untersuchungen mit der Frage, inwieweit die Leitlinien des CONSORT-Statements für Abstracts in Journals berücksichtigt werden: Während die Journals „Lancet“ und „Annals of Internal Medicine“ das CONSORT-Statement aktiv als Weisung für die Autoren nutzen, verfolgt das „BMJ“ keine direkte Verweisungsstrategie, wenngleich sie das CONSORT-Statement insgesamt befürworten. Die Journals „JAMA“ und „New England Journal of Medicine“ geben den Autoren keinerlei Richtlinien vor (Hopewell et al. 2012). Somit entscheiden die Journalisten der jeweiligen Journals, ob und inwieweit das CONSORT-Statement umgesetzt wird.

Im Hinblick auf die Darstellung der Untersuchungsergebnisse nach den jeweiligen Perioden haben sich ebenfalls keine Änderungen ergeben. Da sich das CONSORT-Statement auf Parallelstudien bezieht, bleibt dieses Kriterium unberücksichtigt. Eine ausführliche Berichterstattung nach den jeweiligen Perioden ist nur dem Volltext zu entnehmen.

Interessanterweise ist die Berichterstattung von Nebenwirkungen in Abstracts weiterhin unzureichend, obwohl Nebenwirkungen ein Kriterium des CONSORT-Statements sind.

Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob und welche Funktion das CONSORT-Statement erfüllt. Es ist zu überprüfen, ob auch Alternativen wie z. B. das *Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*-(TREND)-Statement genutzt werden sollten (Des Jarlais et al. 2004). Das TREND-Statement beinhaltet wie das CONSORT-Statement, primär eine Checkliste für eine qualitative und transparente Berichterstattung bei klinischen Studien, konzentriert sich allerdings auf nicht-randomisierte klinische Studien. Eine Unterscheidung zwischen Parallel- und Crossover-Studien wird nicht gemacht. Des Jarlais et al. (2004) kritisieren ebenso wie Ghimire et al. (2014) die nicht transparente Berichterstattung in klinischen Studien, insbesondere mit Blick auf die Methoden und Ergebnisse (Des Jarlais et al. 2004; Ghimire et al. 2014). Inwiefern diese Empfehlung in nicht-randomisierten klinischen Studien umgesetzt wird, könnte in weiteren Studien überprüft werden. Auch wäre die Entwicklung eigener Leitlinien für Crossover-Studien, insbesondere die Darstellung der Ergebnisse nach den jeweiligen Perioden, zu erwägen. Des Jarlais et al. (2004) und Mills et al. (2009) heben zudem den Nutzen einer aufschlussreichen und transparenten Berichterstattung für Metaanalysen hervor (Des Jarlais et al. 2004; Mills et al. 2009).

c) Zeittrendberechnung

Im Hinblick auf die Zeittrendberechnung stellt sich die Frage, ob und wann es zu einem Wendepunkt der zu überprüfenden Schlüsselbegriffe gekommen ist.

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung gezeigt haben, hat das CONSORT-Statement für Abstracts aus 2008 zu keiner Änderung in der Berichterstattung für Doppelverblindung und Nebenwirkungen geführt.

Unter Berücksichtigung des Aspektes Randomisierung ist allerdings ein Wendepunkt zwischen den Jahren 2008/2009 festzustellen. Dieser kann mit der Einführung des CONSORT-Statements in Verbindung gebracht werden.

Eine aufschlussreiche Studie, die der vorliegenden sehr ähnlich ist, allerdings nicht gänzlich vergleichbar, beschäftigt sich mit der Qualität von Abstracts in der Zeit vor und nach Einführung des CONSORT-Statements in 2008 (Sriganesh et al. 2017). Die Autoren vergleichen die Zeiträume 2005 bis 2007 mit denen von 2013 bis 2015.

Die Randomisierung wird jedoch unter dem Aspekt analysiert, wie die Probanden der Intervention zugeordnet werden. Die Odds-Ratio (OR) der Randomisierung beträgt 3,05 (95 % CI: 0,31 – 29,72). Sriganesh et al. (2017) stellen in diesem Zusammenhang keinen wesentlichen Unterschied fest (drei Studien vs. eine Studie).

Was die Angaben zu Nebenwirkungen betrifft, werden diese im Untersuchungszeitraum 2013 bis 2015 häufiger ausgewiesen (OR 1,80; 95 % CI: 1,05 – 3,07). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie beziehen sich Sriganesh et al. (2017) nur auf Verblindung, aber nicht auf Doppelverblindung (Sriganesh et al. 2017).

4.2 Unerwünschte Entblindung in randomisierten klinischen

Crossover-Studien

In diesem Abschnitt wird der Aspekt der Entblindung durch das Crossover-Verfahren diskutiert.

4.2.1 Zugänglichkeit von Informationen

In der zweiten Untersuchung dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine Doppelblindstudie durch das Crossover-Verfahren entblindet werden kann.

Von den 108 Studien waren in 27 Studien die Ergebnisse nach den jeweiligen Sequenzen ausgewiesen. In sechs der 27 Studien wurde keine Wash-Out-Phase nach der ersten Periode angeschlossen. Dementsprechend wurden diese Studien zur weiteren Berechnung nicht berücksichtigt. Für die Untersuchung wurden insgesamt 21 Publikationen eingeschlossen: In 18 Studien wurde jeweils eine Messreihe durchgeführt, in drei Studien zwei Messreihen, sodass insgesamt 24 Messreihen für die statistische Berechnung genutzt werden konnten.

Auffallend ist, dass von den 108 randomisierten klinischen Studien nur 21 Studien die Ergebnisse nach den jeweiligen Perioden unterscheiden, insbesondere bei Studien mit Neuropathien und neuropathischen Schmerzen. Inwiefern diese Feststellung rein zufällig oder anderweitig begründet ist, lässt sich anhand der Untersuchungsergebnisse nur vermuten. Naheliegend ist die Annahme, dass in dieser Arbeit nur Studien im Crossover-Studiendesign zugrunde gelegt wurden. Dadurch entsteht eine gewisse Einseitigkeit. In diesem Zusammenhang wäre zu empfehlen, auch andere Studien, bspw. retrospektive klinische Studien, zu berücksichtigen.

Durch die vergleichsweise geringe Anzahl an geeigneten Studien kann die Aussagekraft der Ergebnisse kritisiert werden.

Auch Wellek und Blettner (2012) führen aus, dass ein „bedenklich hohe[r] Anteil“ (Wellek und Blettner 2012, S. 280) von Studien die Ergebnisse nicht nach Sequenzen unterscheidet. Sie geben Empfehlungen für die richtige Durchführung, Planung und Berechnung von Crossover-Studien (Wellek und Blettner 2012).

Problematisch ist ferner, dass ausführlichere Untersuchungsergebnisse nicht unmittelbar zur Verfügung stehen. Um an die entsprechenden Daten zu kommen, wäre es oftmals notwendig, sich direkt an die Autoren zu wenden. Viele der jüngeren Studien geben zwar mittlerweile Kontaktadressen zum Autor an, für ältere Studien liegen diese aber überwiegend nicht vor.

Somit ist die Beschaffung ausführlicher Studienergebnisse erschwert. Bei älteren Studien ist es darüber hinaus fraglich, ob die Daten überhaupt noch vorliegen.

Zudem können in diesem Zusammenhang Datenschutzgründe die Weitergabe an Interessierte erschweren. Eine Anregung von Des Jarlais et al. (2004) ist, die ergänzenden Informationen auf den Webseiten der Journals oder des Autors zur Verfügung zu stellen (Des Jarlais et al. 2004). Ausführliche relevante Informationen ließen sich somit überwiegend nur dem Volltext entnehmen.

Eine leichtere Verfügbarkeit der Studienergebnisse könnte zukünftig zu einer Verbesserung der Aussagekraft von Studien führen.

4.2.2 Unterscheidung: Erste Periode und zweite Periode

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist (Kap. 3.4.2), lässt sich in der zweiten Periode eine größere Differenz zwischen Verum und Placebo beobachten als in der ersten: Die Differenz D_2 fällt um 21 % größer aus als die Differenz von D_1 . Eine Verzerrung der Ergebnisse kann hier vermutet werden. Möglicherweise ist sie auf eine unerwünschte Entblindung zurückzuführen. Auf eine ähnliche Beobachtung weisen DuBeau et al. (2005) hin: In der Publikation „‘Unblinding’ in Randomized Controlled Drug Trials for Urinary Incontinence: Implications for Assessing Outcomes When Adverse Effects Are Evident“ konnte bei der Behandlung von Harninkontinenz unter Anticholinergika ebenfalls ein Unterschied in den Ergebnissen zwischen der ersten und zweiten Periode festgestellt werden. Jedoch lässt sich anhand der vorliegenden statistischen Berechnungen keine Signifikanz bestätigen. Auch lässt sich anhand der Daten kein Trend vorhersagen (DuBeau et al. 2005).

Eine Studie von Double (1995) aus den neunziger Jahren kommt zu dem Ergebnis, dass eine mögliche Entblindung eher durch den Studienbewerter als durch die Probanden entstehen kann (Double 1995). Der Effekt einer Entblindung sei aufgrund des geringeren Verständnisses, das die Patienten für die Medikation haben, weniger zu erwarten. Demnach verstärke eine hohe Begeisterung bzw. Erwartungshaltung des „Doktors“ das Ergebnis (Double 1995).

Im Hinblick auf die vorliegenden Forschungsergebnisse der Arbeit könnte das bedeuten, dass ein Crossover-Studiendesign auch weiterhin für klinische Studien verwendet werden kann.

Da die Anzahl der verwendeten Studien relativ gering (19 %) und dementsprechend die Aussagekraft eingeschränkt ist, wäre eine konsequente Darstellung der Ergebnisse nach den einzelnen Perioden empfehlenswert. Dadurch könnte möglicherweise eine Entblindung nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten sechs der 27 Studien aufgrund einer fehlenden Wash-out-Phase nicht verwendet werden, obwohl die Ergebnisse nach Perioden ausgewiesen waren. Dadurch reduzierte sich die Zahl der geeigneten Studien, was möglicherweise Konsequenzen für die Forschungsergebnisse hat. Eine einheitliche Verwendung von Wash-out-Phasen wäre demnach empfehlenswert.

Wie Jensen et al. (2017) feststellen, werden aktive Placebos, die das Risiko einer Entblindung verringern können, kaum verwendet. Die Autoren regen deshalb an, sofern im Vorfeld das Risiko eines Bias durch eine Entblindung sowie eines therapeutischen Effektes besteht, auf die Verwendung von aktiven Placebos hinzuweisen (Jensen et al. 2017).

4.2.3 Subgruppenanalyse

In diesem Abschnitt wird Bezug auf die Subgruppenanalyse aus den Kapiteln 3.4.3.1 bis 3.4.3.4 genommen.

4.2.3.1 Verzerrung anhand der einzelnen Schmerzerkrankungen

22 der 24 Messreihen (92 %) beschäftigen sich mit neuropathischen Schmerzen bzw. Neuralgien. Wie bei den Gesamtstudien lässt sich bei den neuropathischen Schmerzen und Neuralgien ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ableiten, welches auf eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine Entblindung hindeutet.

Ferner sollte überprüft werden, ob sich eine Verzerrung der Ergebnisse anhand unterschiedlicher Schmerzerkrankungen ableiten lässt. Da sich jedoch nur zwei Studien nicht auf neuropathische Schmerzen bzw. Neuralgien bezogen, ist ein Vergleich nicht möglich und die Frage somit nicht zu beantworten.

4.2.3.2 Subgruppe: Schmerzskalen

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden in der Berechnung nur die Studien berücksichtigt, deren Schmerzskalen von 0 bis 10 bzw. 0 bis 100 normiert sind. Eine Verzerrung der Ergebnisse konnte hier nicht nachgewiesen werden. Auffallend ist, dass die Schmerzdifferenz zwischen der ersten und zweiten Periode gleich groß ist, was bei den anderen Untersuchungen (z. B. Gesamtstudien, Unterscheidung nach neuropathischen Schmerzen bzw.

Neuralgien etc.) nicht der Fall ist. Ein Einflussfaktor könnte möglicherweise die Transformierung der sieben Studien sein, die für die statistische Berechnung notwendig war. Durch die Transformierung können Daten verloren gehen und/oder Effekte größer ausfallen. Um dieses zu verhindern, wäre die Verwendung einheitlicher Schmerzskalen zu erwägen.

4.2.3.3 Subgruppe: Rescue-Medikation

Es wurde des Weiteren der Frage nachgegangen, inwiefern eine Notfallmedikation (Rescue-Medikation) während der Studie einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Eine Entblindung durch das Crossover-Verfahren konnte in beiden Studienformaten nicht nachgewiesen werden. Wie deutlich wurde, zeigten sich in den Studien, in denen keine Notfallmedikation zugelassen war, dass die Effekte zwischen Verum und Placebo in der ersten und zweiten Periode deutlich größer ausfallen. Demzufolge hat eine zusätzliche Schmerzmedikation keine Auswirkungen auf die Verzerrung der Ergebnisse; sie kann jedoch Auswirkungen haben, wenn zwei Therapieformen (Medikament/Placebo) miteinander verglichen werden sollen. Der zu überprüfenden Therapie würde dann eine geringere Wirksamkeit als der herkömmlichen Therapie zugeschrieben. Vor Beginn der Durchführung von Schmerzstudien sollte darauf geachtet werden, ob dieser Nebeneffekt toleriert werden kann und inwiefern dieses Risiko für Patienten zu ertragen ist.

4.2.3.4 Subgruppe: Periodenlänge

Wie sich bei der Periodenlänge herausstellte, fällt der Effekt zwischen D_1 und D_2 in den Studien mit einer Periodenlänge bis 14 Tage um das Achtfache größer aus als in den Studien mit einer längeren Periodendauer. Kritisch anzumerken ist, dass lediglich vier Messreihen im Vergleich zu 20 Messreihen der Berechnung zugrunde gelegt werden konnten. Obwohl der Effekt D_1 zu D_2 deutlich größer ausfällt, hat dies keine Auswirkung auf die Verzerrung der Ergebnisse. Ein Erklärungsgrund könnte hier der große Unterschied im Studiumumfang sein. Ob sich diese Beobachtung auch dann nachweisen lässt, wenn mehr Studien berücksichtigt würden, könnte Grundlage weiterer statistischer Forschungsarbeiten sein.

5. Zusammenfassung

Abstracts sind ein etablierter und typischerweise frei verfügbarer Bestandteil medizinisch-wissenschaftlicher Originalarbeiten. Sie ermöglichen dem Leser schnell auf die wichtigsten Studieninhalte zurückzugreifen. Daher ist es von großer Bedeutung, dass Abstracts die relevanten Informationen enthalten und die Angaben präzise und aufschlussreich sind.

Erstes Ziel der Arbeit ist es, Abstracts und Volltexte anhand bestimmter Merkmale der Berichterstattung in Crossover-Studien zu chronischen Schmerzerkrankungen zu vergleichen.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass das CONSORT-Statement für Abstracts nicht konsequent eingehalten wird. Durch unzureichende Berichterstattung über die relevanten Informationen im Abstract kann sich das Risiko von Fehlbeurteilungen ergeben. Wie die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, werden nur bei der Hälfte der Publikationen Angaben zu Nebenwirkungen gemacht. Fehlende Informationen zu Nebenwirkungen können allerdings Folgen für eine Therapieentscheidung haben, sodass an diesem Punkt Handlungsbedarf besteht. Eine konsequente Umsetzung der Empfehlungen des CONSORT-Statements erscheint deshalb empfehlenswert. Darüber hinaus wäre zu prüfen, ob und inwieweit sich das CONSORT-Statement auf Crossover-Studien übertragen lässt. Somit wäre die Entwicklung eigener Leitlinien für Crossover-Studien in Erwägung zu ziehen. Diese Leitlinien sollten Angaben zur Planung und Durchführung der Studie sowie zur Darstellung entsprechender Ergebnisse nach Perioden aufweisen. Eine solche Vorgehensweise wurde bereits durch Wellek und Blettner (2012) angeregt (Wellek und Blettner 2012).

In einer zweiten Analyse wurde geprüft, ob bei Crossover-Studien die Ergebnisse der zweiten Periode durch die Ergebnisse der ersten Periode verzerrt werden können.

Das Crossover-Studiendesign ist ein etabliertes und häufig verwendetes Verfahren, um die Wirksamkeit von Medikamenten zu überprüfen. Wie die Ergebnisse zeigen, ist anhand des Crossover-Verfahrens keine Entblindung und somit keine Verzerrung der Ergebnisse in der zweiten Periode zu erkennen. Auch bei der Unterscheidung nach Schmerzerkrankungen und nach Subgruppen konnte bezüglich einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse keine Signifikanz ermittelt werden. Demnach beeinflusst die erste Periode nicht die Ergebnisse der zweiten Periode, und die Gültigkeit einer Crossover-Studie bleibt erhalten.

6. Anhang

6.1 Liste der 108 eingeschlossenen Studien

Tabelle 4: Liste der 108 eingeschlossenen Studien

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Agrawal et al. 2007)	Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study.	48	3	ja
(Ahmed et al. 2015)	Effect of 1.5 % Topical Diclofenac on Clinical Neuropathic Pain.	28	5	nein
(Amin und Sturrock 2003)	A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy.	20	5	nein
(Anand et al. 2011)	Clinical trial of the p38 MAP kinase inhibitor diltapimod in neuropathic pain following nerve injury.	43	4	ja
(Arkininstall et al. 1995)	Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial.	30	5	nein
(Ashina et al. 2004)	Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition.	40	4	nein
(Barros et al. 2012)	Topical (S)-ketamine for pain management of postherpetic neuralgia	12	3	nein
(Bendtsen et al. 1996)	A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache.	40	4	nein
(Bendtsen und Jensen 2000)	Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache.	40	3	nein
(Bendtsen und Jensen 2004)	Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache.	22	5	nein
(Beran und Spira 2011)	Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study	96	4	nein
(Berman et al. 2004)	Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial.	48	5	nein
(Bittar und Graff-Radford 1993)	The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study	20	2	ja
(Bliddal et al. 2000)	A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis.	56	5	nein

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Burnham et al. 1998)	The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis.	14	3	nein
(Cavalcanti und da Silveira 2009)	Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial.	38	5	ja
(Cheshire et al. 1994)	Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome.	6	2	nein
(Cheville et al. 2009)	Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study.	28	5	ja
(Chiou-Tan et al. 1996)	Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain	11	3	nein
(Demant et al. 2015)	Pain relief with lidocaine 5 % patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study.	40	5	nein
(Dhaliwal et al. 1995)	Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain.	30	4	nein
(Dinat et al. 2015)	Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy.	122	5	ja
(Drewes et al. 1994)	Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study.	20	3	nein
(Eisenach et al. 2010)	Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain	12	4	nein
(Engel et al. 1998)	A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain.	25	5	nein
(Evers et al. 1998)	Prostaglandin analog mechanisms are not effective in refractory chronic cluster headache.	8	2	nein
(Falah et al. 2012)	A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis.	30	4	nein
(Federico et al. 2000)	Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study.	16	4	nein
(Finnerup et al. 2002)	Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial	22	5	nein
(Fogelholm und Murros 1992)	Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study.	37	3	nein
(Fontaine et al. 2010)	Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension	11	2	nein

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Galer et al. 1999)	Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study.	32	3	nein
(Gilron et al. 2000)	A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias.	19	5	nein
(Gilron et al. 2001)	Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study.	3	5	nein
(Gilron et al. 2005)	Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain.	56	5	nein
(Gilron et al. 2016)	Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial	41	4	nein
(Gordh et al. 2008)	Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study.	120	5	ja
(Hammack et al. 2002)	Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy.	57	5	ja
(Hansen und Thoroer 1990)	Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients.	40	2	nein
(Harris et al. 2013)	Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients.	17	3	nein
(Holbech et al. 2011)	The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial.	47	5	nein
(Holbech et al. 2015)	Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial.	73	5	nein
(Hosomi et al. 2013)	Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial.	64	4	ja
(Huffman et al. 2015)	Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain on Walking.	69	5	nein
(Jungehulsing et al. 2013)	Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	42	4	nein
(Kaufmann et al. 2006)	Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial.	30	5	nein
(Kemper et al. 1998)	Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial.	22	3	ja

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Kimmatkar et al. 2003)	Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial.	30	4	ja
(Kishore-Kumar et al. 1990)	Desipramine relieves postherpetic neuralgia	26	4	ja
(Koopman et al. 2009)	Efficacy of microcurrent therapy in the treatment of chronic nonspecific back pain: a pilot study.	10	4	nein
(Levendoglu et al. 2004)	Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury.	20	3	nein
(Lindelof und Bendtsen 2009)	Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache--a double-blind, randomized, crossover clinical trial.	40	5	nein
(Lorenzetti et al. 1991)	Placebo-controlled trial of dexamethasone for chronic biliary pain after cholecystectomy.	20	4	nein
(Lynch et al. 2003)	A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain.	20	2	nein
(Maier et al. 2002)	Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS).	48	5	ja
(Max et al. 1991)	Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial.	24	4	ja
(Max et al. 1992)	Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy.	54	3	ja
(McCleane 1998)	The cholecystokinin antagonist proglumide enhances the analgesic efficacy of morphine in humans with chronic benign pain.	36	2	ja
(McCleane 2003)	A randomised, double blind, placebo controlled crossover study of the cholecystokinin 2 antagonist L-365,260 as an adjunct to strong opioids in chronic human neuropathic pain.	52	2	nein
(McQuay et al. 1990)	Benzylamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial.	23	2	nein
(McQuay et al. 1992)	Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain.	33	5	nein
(Meeus et al. 2013)	Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. Pain Physician.	53	5	nein
(Meier et al. 2003)	Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	58	5	nein

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Meier et al. 2004)	Reduction of chronic pain for non-postherpetic peripheral neuropathies after topical treatment with a lidocaine patch	12	4	nein
(Moulin et al. 1996)	Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain.	60	4	nein
(Nelson et al. 1997)	High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia.	13	5	ja
(Nikolajsen et al. 2000)	Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study	19	5	nein
(Notcutt et al. 2004)	Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies.	34	4	nein
(Otto et al. 2004)	Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial.	31	5	nein
(Otto et al. 2008)	Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial.	41	5	ja
(Perruchoud et al. 2013)	Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study.	33	5	nein
(Pinsger et al. 2006)	Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial.	30	3	nein
(Plow et al. 2013)	Deep brain stimulation of the ventral striatum/anterior limb of the internal capsule in thalamic pain syndrome: study protocol for a pilot randomized controlled trial.	10	2	nein
(Raja et al. 2002)	Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial.	76	5	nein
(Rao et al. 2007)	Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.	115	5	ja
(Rashiq et al. 2003)	The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain.	29	5	nein
(Raskin et al. 2016)	Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions: A Double-Blind Crossover Study.	301	5	ja
(Relja und Telarovic 2004)	Botulinum toxin in tension-type headache.	16	2	nein
(Rintala et al. 2007)	Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury.	38	5	nein

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Sanders et al. 2015)	Pharmacologic modulation of hand pain in osteoarthritis: a double-blind placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study using naproxen.	23	4	nein
(Sang et al. 2002)	Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials.	45	5	nein
(Schukro et al. 2016)	Efficacy of Duloxetine in Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial.	41	5	nein
(Semenchuk et al. 2001)	Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain.	41	4	ja
(Shembalkar et al. 2001)	Cizolirtine citrate (E-4018) in the treatment of chronic neuropathic pain.	28	3	nein
(Sindrup et al. 1992)	The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy.	15	4	nein
(Sindrup et al. 2003)	Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial.(Lynch et al. 2003)	32	5	nein
(Sindrup et al. 2012)	Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy.	64	4	nein
(Singer et al. 2011)	Treatment of refractory anterior knee pain using botulinum toxin type A (Dysport) injection to the distal vastus lateralis muscle: a randomised placebo controlled crossover trial	24	4	nein
(Smith et al. 2005)	Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain.	24	4	nein
(Smith et al. 2013)	Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial.	220	4	ja
(Spira und Beran 2003)	Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study.	133	3	nein
(Tai et al. 2002)	Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial.	7	4	ja
(Tasmuth et al. 2002)	Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer.	45	5	nein
(Teixeira et al. 2013)	Methadone in post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study.	10	2	nein
(Teixeira et al. 2015)	Liposomal topical capsaicin in post-herpetic neuralgia: a safety pilot study.	19	4	nein

Autor	Titel	Studien- größe (n)	OQS	Ergebnisse nach Perioden
(Tramer und Glynn 2002)	Magnesium Bier's block for treatment of chronic limb pain: a randomised, double-blind, cross-over study.	27	5	nein
(Tripathi und Kaushik 2000)	Carbamezapine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit.	12	2	ja
(Vilholm et al. 2008)	Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome.	27	5	nein
(Viola et al. 2006)	Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine.	15	4	nein
(Ware et al. 2010)	Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial	23	5	nein
(Watson et al. 2003)	Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy.	36	5	nein
(Watson und Babul 1998)	Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia(Watson und Babul 1998)	38	3	nein
(Wiech et al. 2004)	A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain.	8	5	nein
(Wissel et al. 2006)	Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial.	13	4	nein
(Yelland et al. 2009)	N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain.	73	5	nein
(Yuen et al. 2002)	Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study.	22	4	nein
(Zakrzewska et al. 1997)	Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial.	14	5	ja
(Zeigler et al. 1992)	Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy.	27	4	ja



A systematic review identifies shortcomings in the reporting of crossover trials in chronic painful conditions

Sebastian Straube^a, Benedikt Werny^b, Tim Friede^{b,*}

^aDivision of Preventive Medicine, University of Alberta, 5-30F University Terrace, 8303-112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2T4, Canada

^bDepartment of Medical Statistics, University Medical Center Göttingen, Humboldtallee 32, Göttingen 37073, Germany

Accepted 16 April 2015; Published online 30 April 2015

Abstract

Objectives: To investigate the reporting of study features of interest in abstracts and full texts of journal publications of crossover trials in chronic painful conditions.

Study Design and Setting: Systematic review based on a MEDLINE (PubMed) search (January 1990–August 2014).

Results: Ninety-eight publications on crossover studies with 3,513 study participants were eligible for inclusion. Double-blind status and randomized allocation to treatment groups are commonly reported in both abstracts and full texts (90 of 98 publications and 82 of 98 publications, respectively). Adverse events are reported in both abstract and full text in 49 of 98 publications and in the full text only in 44 of 98. A breakdown of results by treatment period is provided only in 23 of 98 publications, and if so, is reported only in the full text, never in the abstract. There is a time trend for the reporting of randomization in abstracts; it is more likely to be reported in recent studies ($P = 0.0094$). No time trends are detected in the reporting of double-blind status ($P = 0.1087$) and adverse events ($P = 0.6084$).

Conclusion: The reporting of adverse events in the abstract and the reporting of results specified by crossover period in the full texts of journal publications on crossover pain trials should be improved. © 2015 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Chronic pain; Crossover study; Reporting; Abstract; Full text; Systematic review

1. Introduction

In journal publications on clinical trials, study features are reported in abstracts and full texts, with the former being more concise due to space constraints in journals and databases. What information is reported in abstracts, however, is of importance. Readers may choose whether to read a article in full based on the abstract. Abstracts are normally accessible free of charge, and often in English, even if the full texts of publications are available by subscription only and may be in another language. Inclusion or exclusion of studies in systematic reviews is often based on information presented in abstracts. Yet the reporting quality of abstracts is often deemed suboptimal, even for recent studies [1–3].

We aim to investigate to what extent selected study features of relevance in crossover trials in chronic painful conditions are reported in abstracts and full texts of journal publications: double-blind and randomized status, adverse events, results specified by period (i.e., before or after the crossover). Double blinding, that is, blinding of the study participants and the outcome assessors, and randomization are key features that guard against biases and, where feasible, should arguably be requirements for the inclusion of treatment studies in systematic reviews, at least in the pain field [4]. Information on adverse events is needed alongside information on treatment efficacy if a benefit vs. risk assessment is to be made, and adverse event outcomes are among the suggested core outcomes for reporting in clinical trials and reviews in chronic pain [4]. Reporting results specifically by period is of relevance to trials with a crossover design. As carry-over effects or unblinding may occur in patients who experience active treatment before placebo treatment and due to concerns about treatment wash-out, it may be appropriate to use first period data only (i.e., data before the crossover). This is indeed the approach taken in some systematic reviews [5]. Knowing to what extent study features and outcomes of interest are

Conflict of interest: S.S. declares honoraria from Oxford Medical Knowledge and advisory board fees from Daiichi Sankyo, Inc., both unrelated to this manuscript. T.F. is a consultant to Novartis Pharma AG and Grünenthal GmbH; the consultancies are unrelated to this manuscript. B.W. declares that he has no competing interests.

Funding: None.

* Corresponding author. Tel.: +49 551 39 4991; fax: +49 551 39 4995.

E-mail address: tim.friede@med.uni-goettingen.de (T. Friede).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.04.006>

0895-4356/© 2015 Published by Elsevier Inc.

What is new?**Key findings**

- In the reporting of crossover trials in chronic painful conditions features such as double blind status and randomised allocation to treatment groups are commonly included in both abstracts and full texts.
- Adverse events are reported in both abstract and full text in half of the publications and in the full text only in slightly less than half of the publications.
- A breakdown of results by treatment period is provided only in one of four publications, and if so, is reported only in the full text, never in the abstract.
- Randomisation is more likely to be reported in recent studies. No time trends are detected in the reporting of double blind status and adverse events.

What this adds to what was known?

- There are some marked shortcomings in the reporting of cross-over trials in chronic painful conditions, in particular with regard to adverse events and reporting by crossover period.

What is the implication and what should change now?

- The reporting of adverse events in the abstract and the reporting of results specified by crossover period in the full texts of journal publications on crossover pain trials should be improved.

likely to be reported in abstracts and full texts of publications on clinical trials may help, for example, in conducting systematic reviews, with regard to choosing to assess either abstracts or full texts of publications for such features. Taken together the reporting in abstracts and full texts informs about reporting quality in crossover pain trials and might inform future guidance for the conduct and reporting of crossover trials.

2. Methods

MEDLINE (PubMed) was searched with this search strategy: “((chronic AND (pain OR pain*)) OR neuropathy OR neuralgia) AND placebo AND (cross-over OR cross over OR crossover),” with the filter “humans.” We searched for articles published between January 1, 1990, and August 31, 2014. For inclusion, studies need to be crossover clinical trials conducted in subjects with any chronic painful condition, be placebo controlled, and be published in English or German. Our aim was to investigate

a convenience sample of fairly recent studies to examine the reporting of the study features of interest.

Data were extracted on publication details, study characteristics (conditions studied, interventions investigated, number of total study participants and women participants, duration of studies, and duration of crossover periods), as well as our study features of interest, namely, the reporting of randomization, double blinding, adverse events and results specified by crossover period, in the abstracts and full texts of the publications.

Methodological study quality (risk of bias) is assessed with the Oxford Quality Scale, a widely used instrument that assesses the domains randomization, double blinding, and withdrawals or dropouts, and scores study quality on an overall scale of zero to five points [6].

To contrast the reporting of our study features of interest in the abstract vs. the rest of a article, we use the term “full text” to refer to the text of a journal publication without the abstract. Summary data are presented as proportions of article abstracts or full texts reporting the features of interest.

Following ideas described by Friede et al. [7], we investigate whether interventions such as the publication of the CONSORT statement for abstracts in 2008 led to any changes in the reporting of study features by testing for a change point using the likelihood ratio test proposed by Worsley [8].

The steps for this systematic review were planned a priori, but no formal protocol was published. This research is based on anonymized published data only, and therefore, no approval by an ethics committee/institutional review board is required. Searching, data extraction, and study quality assessment were done by one of the authors (B.W.) under close supervision of the others (T.F. and S.S.). Where decisions on study inclusion or quality assessment were not straightforward, this was discussed among the authors and consensus was reached.

3. Results**3.1. Searching and study characteristics**

Database searching revealed 534 hits, of which 98 publications are eligible for inclusion [9–106] (Fig. 1). The studies included in this systematic review were conducted in a range of chronic painful conditions, used a variety of treatments and included a total of 3,513 study participants. In 94 publications with 3,353 participants, the participant sex is specified; the percentage of women in these studies is between 0% and 100%, on average it is 54%.

Total study duration varies between 7 days and 36 months. Crossover period duration is between 2 days and 24 months. Studies were mostly of good methodological quality: 40 publications achieve the maximum score of five points on the Oxford Quality Scale, 29 publications score four points, 16 three points, and 13 publications score

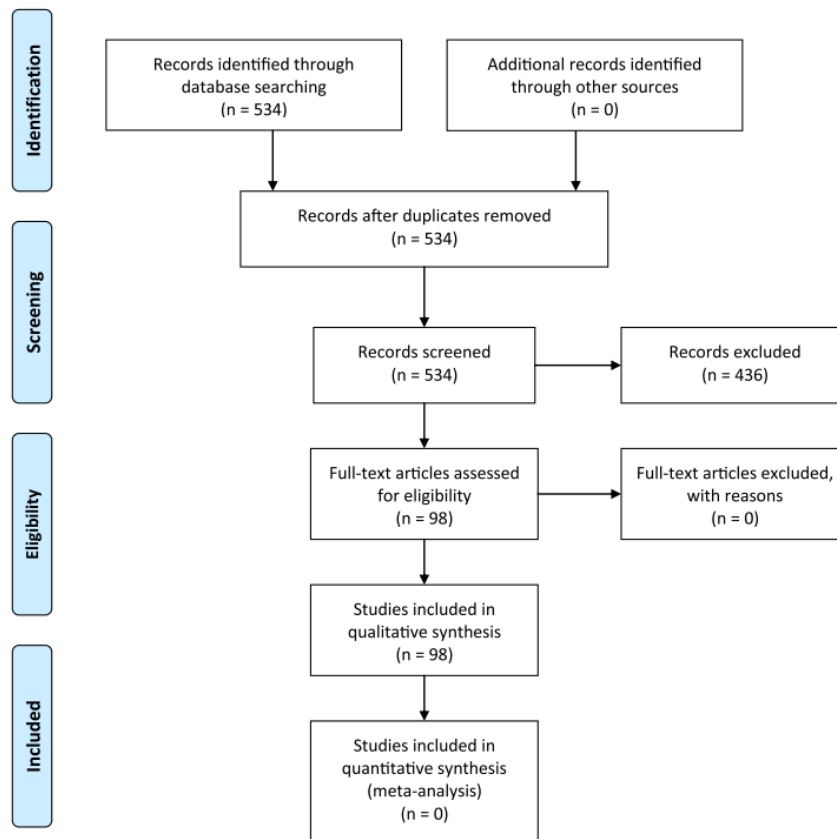


Fig. 1. Study selection according to the PRISMA flowchart.

two points; no publication scores less than two points. Details of the individual publications are given in [Supplementary File 1/Appendix](#).

3.2. Reporting of features of interest

The reporting of the study features of interest is shown in [Table 1](#) and [Fig. 2](#). Double-blind status and randomized allocation to treatment groups are commonly, but not universally, reported in both abstracts and full texts. Adverse events are reported in both abstract and full text in 49 of 98 publications and in the full text only in 44 of 98. A

breakdown of results by treatment period is provided only in 23 of 98 publications, and if so, is reported only in the full text, never in the abstract.

3.3. Time trends in the reporting of features of interest in abstracts

[Fig. 3](#) details the number of publications included in this review by publication year. The publications per year vary from 1 to 9, but no trend over time is observable. However, the reporting of the features double-blind status, randomization, and adverse events in the abstracts might be subject

Table 1. Frequencies of reporting of study features in abstracts and full texts

Feature	Neither in abstract nor in full text	In full text but not in abstract	In abstract but not in full text	In both abstract and full text
Double blind	0	7	1	90
Randomized	5	10	1	82
Adverse events	5	44	0	49
Results by period	75	23	0	0

N = 98 publications are considered.

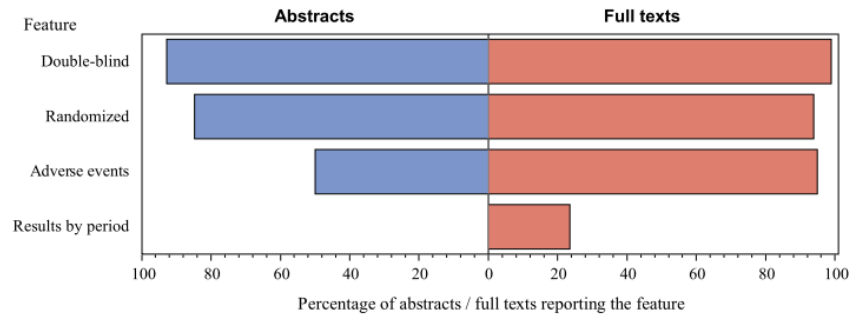


Fig. 2. Reporting of double-blind and randomized study designs, adverse events, and reporting of study results by period in the abstracts and full texts of the included publications ($n = 98$).

to variation over time. The reporting of these study features is shown in [Supplementary File 2/Appendix](#) by year of publication. Whereas no time trends are detected in the reporting of double-blind status ($P = 0.1087$) and adverse events ($P = 0.6084$), a change is detected in the reporting of randomization ($P = 0.0094$). In the years 1990 and 1991, only 1 of 5 (20%) of publications reported randomization in the abstract, whereas in the period from 1992 to 2013, 82 of 93 (88%) reported this design feature in the abstract.

4. Discussion

Information on randomized allocation to treatment groups and double blinding of study participants and

outcome assessors is well reported in both abstracts and full texts of crossover trials in chronic painful conditions. Adverse events and, especially, a breakdown of results by crossover period, are only poorly reported in the abstract, so that when assessing these characteristics, the full texts of publications should be used.

A strength of our study is that we systematically assess the reporting of our study features of interest over more than 24 years and analyze temporal trends. Limitations are that we only searched one database and used a filter in PubMed (may lead to relevant articles being overlooked), and also that, we were restricted—by the linguistic skills of the authors or lack thereof—to articles published in English or German. This may not have revealed every crossover trial in chronic pain published in our period of

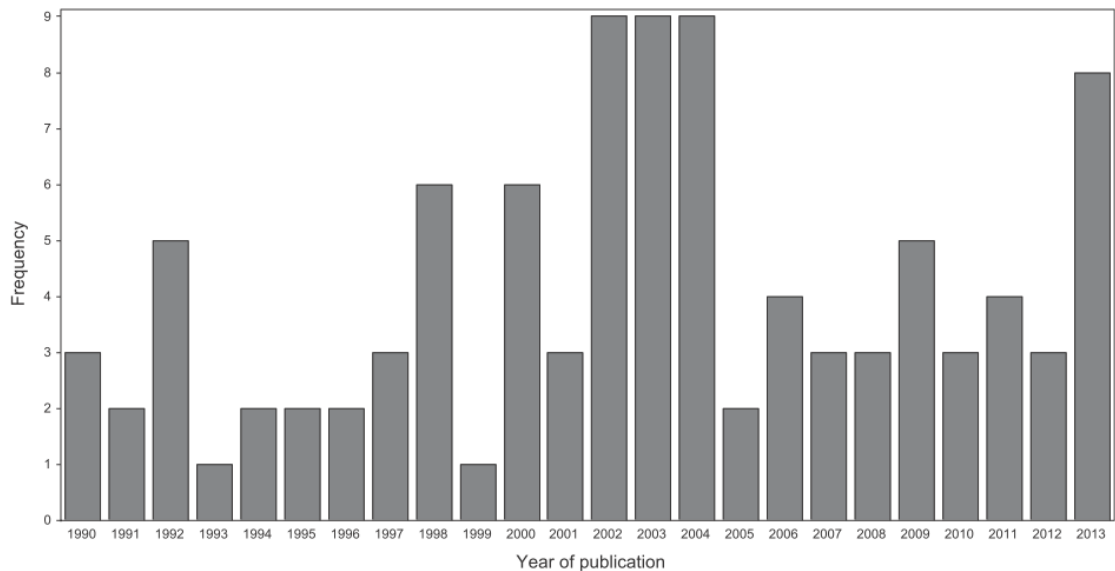


Fig. 3. Frequency of publications included in the systematic review by year ($n = 98$).

interest but should still give us a fairly complete and representative sample, including important trials published recently and in high-impact journals.

It may be argued that another limitation is the use of the Oxford Quality Scale when, for example, the Cochrane Risk of Bias tool is more comprehensive. We use the Oxford Quality Scale because we feel it is a brief, yet robust and informative instrument that has stood the test of time and is appropriate for what this article wants to do.

The quality of reporting in abstracts is often poor [1–3], and CONSORT guidelines for reporting information in the abstracts of randomized controlled trials have been developed; they were published in 2008 [107]. In these guidelines, items recommended to be included when reporting a randomized trial in a journal (or conference) abstract are specified. Among the specified items are inter alia, randomization, blinding, and “harms” (there described as “important adverse events or side effects”). Active implementation of these guidelines by journals has been shown to have a positive effect [108]. In the field of oncology, however, the improvement in the reporting of the recommended items since the publication of the CONSORT guidelines for reporting information in the abstracts has been assessed as “suboptimal” [109]. In our data, we cannot detect time trends in the reporting of double-blind status and adverse events. For the reporting of randomization, there is a time trend, with more recent studies reporting this feature more frequently in the abstract than earlier studies. However, as the reporting of randomization in the abstract seems to have improved since the year 1993, this does not seem to be a consequence of the CONSORT guidelines for reporting information in abstracts published in 2008 [107]. The reporting of results by crossover period is a feature specific to crossover trials and is not one of the items recommended for inclusion by the above-mentioned CONSORT guidelines for reporting information in abstracts. Given space constraints, it is not surprising that these results are not reported in abstracts. As such results are informative, however, we recommend that they should be reported in abstracts, where possible. They certainly should be reported in the full texts, where space constraints are much less of an issue.

Widely recognized reporting guidance for publications on clinical trials exists, especially for parallel group trials [110]. Although there is some evidence for improvement over time [111,112], still the reporting in trials is often suboptimal, especially in crossover trials [113]. With this systematic review, we add to the body of existing knowledge on the reporting of study features in randomized controlled trials, specifically crossover trials in chronic painful conditions. We find that there are shortcomings with regard to important study features of general relevance to trials in any area of medicine (adverse events not reported in the abstracts, which has also recently been reported in other contexts [114]) and with specific relevance to crossover pain trials (results specified by crossover period not reported).

5. Conclusion

Although randomization and double blinding are well reported in abstracts of publications on crossover trials in chronic pain, adverse events and, especially, results specified by treatment period, are not. The breakdown of results by crossover period is also only infrequently reported in the full texts of journal publications—this should be improved for future publications. Searches of full texts of journal publications, not just abstracts, may be appropriate for certain research questions.

Acknowledgments

Authors' contributions: B.W. did the searching, data extraction, study quality assessment, and contributed to the analysis. T.F. and S.S. conceived of the idea of this study and jointly supervised B.W. for his doctoral dissertation on this subject. T.F. finalized the analysis. S.S. drafted the manuscript. All authors contributed to making the figures and tables and to revising the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.04.006>.

References

- [1] Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, et al. The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol* 2009;62:387–92.
- [2] Guo JW, Iribarren SJ. Reporting quality for abstracts of randomized controlled trials in cancer nursing research. *Cancer Nurs* 2014;37:436–44.
- [3] Kiriakou J, Pandis N, Madianos P, Polychronopoulou A. Assessing the reporting quality in abstracts of randomized controlled trials in leading journals of oral implantology. *J Evid Based Dent Pract* 2014;14:9–15.
- [4] Moore RA, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, et al. “Evidence” in chronic pain—establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain* 2010;150:386–9.
- [5] Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008040.
- [6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- [7] Friebe T, Henderson R, Kao CF. A note on testing for intervention effects on binary responses. *Methods Inf Med* 2006;45:435–40.
- [8] Worsley KJ. The power of likelihood ratio and cumulative sum tests for a change in a binomial probability. *Biometrika* 1983;70:455–64.
- [9] Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K, et al. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:161–7.

- [10] Amin P, Sturrock ND. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2003;20:114–8.
- [11] Anand P, Shenoy R, Palmer JE, Baines AJ, Lai RY, Robertson J, et al. Clinical trial of the p38 MAP kinase inhibitor diltiazem in neuropathic pain following nerve injury. *Eur J Pain* 2011;15:1040–8.
- [12] Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169–78.
- [13] Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004;108:108–14.
- [14] Barros GA, Miot HA, Braz AM, Ramos F, Borges MA. Topical (S)-ketamine for pain management of postherpetic neuralgia. *An Bras Dermatol* 2012;87:504–5.
- [15] Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:285–90.
- [16] Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000;20:603–10.
- [17] Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706–11.
- [18] Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2011;31:530–6.
- [19] Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2004;112:299–306.
- [20] Bittar GT, Graff-Radford SB. The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. *Headache* 1993;33:155–60.
- [21] Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:9–12.
- [22] Burnham R, Gregg R, Healy P, Steadward R. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. *Clin J Sport Med* 1998;8:78–81.
- [23] Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38:254–61.
- [24] Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59:65–9.
- [25] Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden IJ, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study. *Support Care Cancer* 2009;17:451–60.
- [26] Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer JR. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:84–7.
- [27] Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:612–23.
- [28] Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565–9.
- [29] Eisenach JC, Curry R, Rauck R, Pan P, Yaksh TL. Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 2010;112:1225–33.
- [30] Engel CC Jr, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1998;44:203–7.
- [31] Evers S, Masur H, Sörös P, Brilla R, Husstedt IW. Prostaglandin analog mechanisms are not effective in refractory chronic cluster headache. *Headache* 1998;38:618–20.
- [32] Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012;16:860–9.
- [33] Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–62.
- [34] Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375–83.
- [35] Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992;32:509–13.
- [36] Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010;11:23–31.
- [37] Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999;80:533–8.
- [38] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
- [39] Gilron I, Boohar SL, Rowan JS, Max MB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:109–12.
- [40] Gilron I, Boohar SL, Rowan MS, Smoller MS, Max MB. A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology* 2000;55:964–71.
- [41] Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arnér S, Biber B, Boivie J, et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008;138:255–66.
- [42] Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195–203.
- [43] Hansen HJ, Thorpe U. Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain* 1990;43:169–79.
- [44] Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013;119:1453–64.
- [45] Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anti-convulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011;15:608–14.
- [46] Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multi-center, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013;154:1065–72.
- [47] Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, et al. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013;20:331–7.
- [48] Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jung S, Sano MC, Shungu DC, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006;66:324–30.

- [49] Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:367–72.
- [50] Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee—a randomized double blind placebo controlled trial. *Phyto-medicine* 2003;10:3–7.
- [51] Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:305–12.
- [52] Koopman JS, Vrinten DH, van Wijck AJ. Efficacy of microcurrent therapy in the treatment of chronic nonspecific back pain: a pilot study. *Clin J Pain* 2009;25:495–9.
- [53] Levendoglu F, Oğün CO, Ozerbil O, Oğün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743–51.
- [54] Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache—a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 2009;29:314–21.
- [55] Lorenzetti ME, Roberts-Thomson IC, Pannall PR, Taylor WB. Placebo-controlled trial of dexamethasone for chronic biliary pain after cholecystectomy. *Clin J Pain* 1991;7:318–22.
- [56] Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2003;19:323–8.
- [57] Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain—results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002;97:223–33.
- [58] Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3–9.
- [59] Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250–6.
- [60] McCleane GJ. A randomised, double blind, placebo controlled crossover study of the cholecystokinin 2 antagonist L-365,260 as an adjunct to strong opioids in chronic human neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2003;338:151–4.
- [61] McCleane GJ. The cholecystokinin antagonist proglumide enhances the analgesic efficacy of morphine in humans with chronic benign pain. *Anesth Analg* 1998;87:1117–20.
- [62] McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia* 1992;47:646–52.
- [63] McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA. Benzylamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 1990;40:131–5.
- [64] Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Hermans L, Van Noesel K, Oderkerk J, et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician* 2013;16:E61–70.
- [65] Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P. Reduktion chronischer Schmerzen bei nichtpostherpetischen peripheren Neuropathien nach topischer Behandlung mit Lidocainpflaster. *Schmerz* 2004;18:172–8.
- [66] Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151–8.
- [67] Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143–7.
- [68] Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212–8.
- [69] Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000;91:960–6.
- [70] Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59:440–52.
- [71] Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275–83.
- [72] Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;62:285–8.
- [73] Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, et al. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 2013;16:363–9.
- [74] Pinsger M, Schimetta W, Vole D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen – eine randomisierte kontrollierte Studie. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:327–35.
- [75] Plow EB, Malone DA Jr, Machado A. Deep brain stimulation of the ventral striatum/anterior limb of the internal capsule in thalamic pain syndrome: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:241.
- [76] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015–21.
- [77] Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevic DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Cancer* 2007;110:2110–8.
- [78] Rashedi S, Koller M, Haykowsky M, Jamieson K. The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain. *Pain* 2003;106:119–25.
- [79] Relja M, Telarović S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004;251(Suppl 1):112–4.
- [80] Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547–60.
- [81] Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053–61.
- [82] Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583–8.
- [83] Shembalkar P, Täubel J, Abadias M, Arezina R, Hammond K, Anand P. Cizolirtine citrate (E-4018) in the treatment of chronic neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2001;17:262–6.
- [84] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284–9.
- [85] Sindrup SH, Bjerre U, Degaard A, Brøsen K, Aaes-Jørgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547–52.

- [86] Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, Meier T, Winkel M, Ashworth J, et al. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 2012;16:849–59.
- [87] Singer BJ, Silbert PL, Song S, Dunne JW, Singer KP. Treatment of refractory anterior knee pain using botulinum toxin type A (Dysport) injection to the distal vastus lateralis muscle: a randomised placebo controlled crossover trial. *Br J Sports Med* 2011;45:640–5.
- [88] Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:645–54.
- [89] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359–67.
- [90] Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753–9.
- [91] Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100–5.
- [92] Tasmuth T, Härteel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17–24.
- [93] Teixeira MJ, Okada M, Moscoso AS, Puerta MY, Yeng LT, Galhardoni R, et al. Methadone in post-herpetic neuralgia: a pilot proof-of-concept study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:1057–60.
- [94] Tramèr MR, Glynn CJ. Magnesium Bier's block for treatment of chronic limb pain: a randomised, double-blind, cross-over study. *Pain* 2002;99:235–41.
- [95] Tripathi M, Kaushik S. Carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:655–8.
- [96] Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol* 2008;15:851–7.
- [97] Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications* 2006;20:34–9.
- [98] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:E694–701.
- [99] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837–41.
- [100] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71–8.
- [101] Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 2004;98:408–13.
- [102] Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006;253:1337–41.
- [103] Yelland MJ, Poulos CJ, Pillans PI, Bashford GM, Nikles CJ, Sturtevant JM, et al. N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009;10:754–61.
- [104] Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 2002;25:1699–703.
- [105] Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223–30.
- [106] Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403–8.
- [107] Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *Plos Med* 2008;5:e20.
- [108] Hopewell S, Ravau P, Baron G, Boutron I. Effect of editors' implementation of CONSORT guidelines on the reporting of abstracts in high impact medical journals: interrupted time series analysis. *BMJ* 2012;344:e4178.
- [109] Ghimire S, Kyung E, Lee H, Kim E. Oncology trial abstracts showed suboptimal improvement in reporting: a comparative before-and-after evaluation using CONSORT for Abstract guidelines. *J Clin Epidemiol* 2014;67:658–66.
- [110] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63:e1–37.
- [111] Signori A, Baccino A, Sormani MP. The quality of reports of randomized trials in multiple sclerosis: a review. *Mult Scler* 2012;18:776–81.
- [112] Brunoni AR, Tadani L, Fregni F. Changes in clinical trials methodology over time: a systematic review of six decades of research in psychopharmacology. *PLoS One* 2010;5:e9479.
- [113] Mills EJ, Chan AW, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials* 2009;10:27.
- [114] Wang L, Li Y, Li J, Zhang M, Xu L, Yuan W, et al. Quality of reporting of trial abstracts needs to be improved: using the CONSORT for abstracts to assess the four leading Chinese medical journals of traditional Chinese medicine. *Trials* 2010;11:75.

Abbildung 22: Publikation „A systematic review identifies shortcomings in the reporting of crossover trails in chronic pain conditions.“ Die Verwendung der Publikation erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

7. Literaturverzeichnis

Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K, Kochar DK (2007): Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 77, 161–167

Ahmed SU, Zhang Y, Chen L, Cohen A, St Hillary K, Vo T, Houghton M, Mao J (2015): Effect of 1.5% Topical Diclofenac on Clinical Neuropathic Pain. *Anesthesiology* 123, 191–198

Amin P, Sturrock ND (2003): A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 20, 114–118

Anand P, Shenoy R, Palmer JE, Baines AJ, Lai RYK, Robertson J, Bird N, Ostensfeld T, Chizh BA (2011): Clinical trial of the p38 MAP kinase inhibitor diltapimod in neuropathic pain following nerve injury. *Eur J Pain* 15, 1040–1048

Antes G, Bassler D, Galandi D (1999): Systematische Übersichtsarbeiten. Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. *Dtsch Arztebl* 96, 616–622

Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995): Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 62, 169–178

Ashina S, Bendtsen L, Jensen R (2004): Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 108, 108–114

Baron R, Jänig W: Neuropathische Schmerzen. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg.): *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*, 2. Auflage; Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 2001, 65–87

Barros GAM, Miot HA, Braz AM, Ramos F, Borges MA (2012): Topical (S)-ketamine for pain management of postherpetic neuralgia. *An Bras Dermatol* 87, 504–505

Basler H-D (2011): Akutschmerztherapie in Pädiatrie und Geriatrie - Schmerzmessung: Welche Schmerzskala bei welchen Patienten?. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 46, 334–341

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J (1996): A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61, 285–290

Bendtsen L, Jensen R (2000): Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 20, 603–610

Bendtsen L, Jensen R (2004): Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 62, 1706–1711

Beran RG, Spira PJ (2011): Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study. *Cephalalgia* 31, 530–536

Berman JS, Symonds C, Birch R (2004): Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 112, 299–306

Bischoff C, Traue HC: Kopfschmerzen. Hogrefe Verl. für Psychologie, Göttingen 2004

Bittar GT, Graff-Radford SB (1993): The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. *Headache* 33, 155–160

Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 327, 307–310

Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, Weidner MS, La Andersen, Ibfelt HH, Christensen K, Jensen ON, Barslev J (2000): A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 8, 9–12

Bortz J, Döring N: Forschungsmethoden und Evaluation. Für Human- und Sozialwissenschaftler. 4., überarb. Auflage; Springer, Heidelberg 2006

Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C (2008): Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136, 380–387

Boutron I (2008): Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment. Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 148, 295–309

Breidert M, Hofbauer K (2009): Placebo: misunderstandings and prejudices. *Dtsch Arztebl Int* 106, 751–755

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006): Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10, 287–333

Brody T: Clinical trials. Study design, endpoints and biomarkers, drug safety, FDA and ICH guidelines. Elsevier, Amsterdam, Boston 2012

Buchberger B, Elm E von, Gartlehner G, Huppertz H, Antes G, Wasem J, Meerpohl JJ (2014): Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. Bundesgesundheitsbl, Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz 57, 1432–1438

Bundesärztekammer: Placebo in der Medizin. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2011

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015): Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz. Kurzfassung. 1. Auflage, Version 5. Zuletzt verändert: Oktober 2015. <http://www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de>; [Zugriff am: 20.09.2018]

Burnham R, Gregg R, Healy P, Steadward R (1998): The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. Clin J Sport Med 8, 78–81

Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG (2004): CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 328, 702–708

Cavalcanti DR, da Silveira FRX (2009): Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome - a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Oral Pathol Med 38, 254–261

Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD (1994): Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain 59, 65–69

Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden Iii JD, Liu H, Schaefer PL, Marchello BT, Christensen BJ, Loprinzi CL (2009): Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). Support Care Cancer 17, 451–460

Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer, JR (1996): Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. Am J Phys Med Rehabil 75, 84–87

Christen S: Klinische Untersuchung der Putzeffektivität und Handhabbarkeit einer elektrischen Dreikopfzahnbürste, einer dreiköpfigen Handzahnbürste sowie einer konventionellen Handzahnbürste im Vergleich bei Patienten mit Behinderungen. Med. Diss. Berlin 2007

Demant DT, Lund K, Finnerup NB, Vollert J, Maier C, Segerdahl MS, Jensen TS, Sindrup SH (2015): Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study. Pain 156, 2234–2244

Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Trend GROUP (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 94, 361–366

Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995): Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10, 612–623

Diemer W, Burchert H: Chronische Schmerzen. Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 7; RKI, Berlin 2002, 1–30

Dinat N, Marinda E, Moch S, Rice ASC, Kamerman PR (2015): Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *PloS one* 10, e0126297

Double DB (1995): Unblinding in trials of the withdrawal of anticholinergic agents in patients maintained on neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 183, 599–602

Drewes A, Andreasen A, Poulsen LH (1994): Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 32, 565–569

DuBeau CE, Khullar V, Versi E (2005): "Unblinding" in randomized controlled drug trials for urinary incontinence: Implications for assessing outcomes when adverse effects are evident. *Neurourol Urodyn* 24, 13–20

Eggebrecht AD, Falckenberg M: Tumorschmerz. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P (Hrsg.): Schmerzpsychotherapie. Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung, 7. Auflage; Springer, Berlin 2011, 491–508

Eisenach JC, Curry R, Rauck R, Pan P, Yaksh TL (2010): Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 112, 1225–1233

Engel CC, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A (1998): A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 44, 203–207

Erbrecht R: Das große Tafelwerk interaktiv. Ein Tabellen- und Formelwerk für den mathematisch-naturwissenschaftlichen Unterricht in den Sekundarstufen I und II. 1. Auflage, 15. Druck; Cornelsen, Berlin 2011

Evers S, Masur H, Soros P, Brilla R, Husstedt IW (1998): Prostaglandin analog mechanisms are not effective in refractory chronic cluster headache. *Headache* 38, 618–620

Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH (2012): A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 16, 860–869

Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE (2000): Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 55, 1256–1262

Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS (2002): Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 96, 375–383

Fogelholm R, Murros K (1992): Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 32, 509–513

Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M (2010): Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 11, 23–31

Fritz JM, King JB, McAdams-Marx C (2018): Associations Between Early Care Decisions and the Risk for Long-term Opioid Use for Patients With Low Back Pain With a New Physician Consultation and Initiation of Opioid Therapy. *Clin J Pain* 34, 552–558

Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C (2006): Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions. An Elaborated CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 144, 364–367

Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E (1999): Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 80, 533–538

Gaus W, Muehle R: Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer, Stuttgart 2013

GCP Verordnung (Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz) (2012): Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist; <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdf>; [Zugriff am 01.10.2018].

Ghimire S, Kyung E, Lee H, Kim E (2014): Oncology trial abstracts showed suboptimal improvement in reporting: a comparative before-and-after evaluation using CONSORT for Abstract guidelines. *J Clin Epidemiol* 67, 658–666

Gilron I, Booher SL, Rowan MS, Smoller MS, Max MB (2000): A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology* 55, 964–971

Gilron I, Booher SL, Rowan JS, Max MB (2001): Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 24, 109–112

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL (2005): Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352, 1324–1334

Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, DuMerton-Shore D, Walker S (2016): Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 157, 1532–1540

Göbel H: Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne. 6., aktualisierte Auflage; Springer, Berlin 2012

Goodman S (2008): A dirty dozen: twelve p-value misconceptions. *Semin Hematol* 45, 135–140

Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arner S, Biber B, Boivie J, Mannheimer C, Kalliomaki J, Kalso E (2008): Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 138, 255–266

Graefe KH: Pharmakokinetik. In: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Hahn J-M (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*; Thieme, Stuttgart 2011, 23–55

Greenhalgh T: Einführung in die evidenzbasierte Medizin. 3., vollst. überarb. Auflage; Hans Huber, Bern 2015

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007): Vergleich von Messmethoden. *Dtsch med Wochenschr* 132, e69-e73

Gupta S, Atcheson R (2013): Opioid and chronic non-cancer pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 29, 6–12

Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, Rieder A (2008): Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 52, 132–136

Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, Tirona MT, Rowland KM, JR, Stella PJ, Johnson JA (2002): Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 98, 195–203

Hammer GP, Du Prel J-B, Blettner M (2009): Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 664–668

Hankemeier UB, Krizanits FH, Schüle-Hein K: Grundlagen der Behandlung. In: Hankemeier UB, Krizanits FH, Schüle-Hein K, Aulbert E (Hrsg.): Tumorschmerztherapie, 3. Auflage; Springer, Heidelberg 2004, 3–17

Hansen HJ, Thoroe U (1990): Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain* 43, 169–179

Harms V: Medizinische Statistik. 8., völlig neu bearb. Auflage; Harms, Lindhöft 2012

Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, Sundgren PC, Foerster B, Petrou M, Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ (2013): Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 119, 1453–1464

Harten U: Physik für Mediziner. 14., vollst. neu bearb. Auflage; Springer, Berlin 2014

Häuser W, Schmutzer G, Hinz A, Hilbert A, Brahler E (2013): Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland. Befragung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz* 27, 46–55

Häuser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F (2014): Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 111, 732–740

Held U (2010): Welche Arten von Studiendesigns gibt es und wie werden sie korrekt eingesetzt?. *Swiss Medical Forum* 10, 712–714

Herschel M: Das KliFo-Buch. Praxisbuch Klinische Forschung. 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2013

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC: Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. 8.2.1 ‘Bias’ and ‘risk of bias’. In: Higgins JPT, Green S (Hrsg.): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*; The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org> [Zugriff am 06.05.2019]

Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH (2011): The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 15, 608–614

Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Brøsen K, Jensen TS, Sindrup SH (2015): Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 156, 958–966

Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF (2008a): CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 371, 281–283

Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF (2008b): CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 5, e20

Hopewell S, Ravaut P, Baron G, Boutron I (2012): Effect of editors' implementation of CONSORT guidelines on the reporting of abstracts in high impact medical journals: interrupted time series analysis. *BMJ* 344, e4178

Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y (2013): Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 154, 1065–1072

Huffman C, Stacey BR, Tuchman M, Burbridge C, Li C, Parsons B, Pauer L, Scavone JM, Behar R, Yurkewicz L (2015): Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain on Walking. *Clin J Pain* 31, 946–958

Jadad AR, More RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996): Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?. *Control Clin Trials* 17, 1–12

Jensen JS, Bielefeldt AØ, Hróbjartsson A (2017): Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview. *J Clin Epidemiol* 87, 35–46

Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke K-D, Villringer A (2013): Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 20, 331–337

Jütte R, Hoppe J-D, Scriba P (2010): Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. *Dtsch Arztebl* 107, 1417–1421

- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011): Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108, 663–668
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC, Millar WS, Hong X, Gooch CL, Mao X, Pascual JM, Hirano M, Stacpoole PW, DiMauro S, Vivo DC de (2006): Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 66, 324–330
- Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC (1998): Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19, 367–372
- Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R (2003): Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee - a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 10, 3–7
- Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Am Gaughan, Smoller B, Gracely RH, Dubner R (1990): Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 47, 305–312
- Koopman JSHA, Vrinten DH, van Wijck AJM (2009): Efficacy of microcurrent therapy in the treatment of chronic nonspecific back pain: a pilot study. *Clin J Pain* 25, 495–499
- Korzilius H (2016): Schmerz interdisziplinär behandeln. Rund drei Millionen Menschen in Deutschland leiden unter chronischen Schmerzen. Die Barmer GEK fordert, dass deren Behandlung nationales Gesundheitsziel wird. *Dtsch Arztebl* 113, A360
- Kröner-Herwig B: Schmerzen als biopsychosoziales Phänomen - eine Einführung. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P (Hrsg.): *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*, 7. Auflage; Springer, Berlin 2011, 3–14
- Kulle B: Nichtparametrische Cross-Over-Verfahren. *Mathemat.-naturwiss. Diss. Göttingen* 2001
- Kunz R, Khan KS, Kleijnen J, Antes G: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. 2., vollst. überarb. Auflage; Hans Huber, Bern 2009
- Larsen R: *Anästhesie*. 10. Auflage, korr. Nachdr.; Urban & Fischer in Elsevier, München 2013

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2015): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Kurzversion. 1. Auflage, Version 1.1. Zuletzt verändert: Juli 2015: AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>; [Zugriff am: 24.09.2018]

Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H (2004): Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29, 743–751

Lindelof K, Bendtsen L (2009): Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache - a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 29, 314–321

Lorenzetti ME, Roberts-Thomson IC, Pannall PR, Taylor WB (1991): Placebo-controlled trial of dexamethasone for chronic biliary pain after cholecystectomy. *Clin J Pain* 7, 318–322

Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J (2003): A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 19, 323–328

Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G (2002): Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 97, 223–233

Marschall J, Hildebrandt-Heene S, Zich K, Tisch T, Sörensen J, Nolting H-D: Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Rückenerkrankungen. In: Storm A (Hrsg.): Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung. Gesundheitsreport 2018; medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg 2018, 1–287

Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R (1991): Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 45, 3

Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R (1992): Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326, 1250–1256

May A, Evers S, Brössner G, Jürgens T, Gantenbein AR, Malzacher V, Straube A (2016): Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen... *Nervenheilkunde* 35, 137–151

McCleane GJ (1998): The cholecystokinin antagonist proglumide enhances the analgesic efficacy of morphine in humans with chronic benign pain. *Anesth Analg* 87, 1117–1120

McCleane GJ (2003): A randomised, double blind, placebo controlled crossover study of the cholecystokinin 2 antagonist L-365,260 as an adjunct to strong opioids in chronic human neuropathic pain. *Neurosci Lett* 338, 151–154

McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA (1990): Benzydamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 40, 131–135

McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ (1992): Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia* 47, 646–652

Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Hermans L, van Noesel K, Oderkerk J, Declerck LS, Moorkens G, Hans G, Grosemans S, Nijs J (2013): Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain physician* 16, 61–70

Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, Bogousslavsky J, Baron R (2003): Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 106, 151–158

Meier T, Faust M, Huppe M, Schmucker P (2004): Reduction of chronic pain for non-postherpetic peripheral neuropathies after topical treatment with a lidocaine patch. *Schmerz* 18, 172–178

Mills EJ, Chan A-W, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG (2009): Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials* 10, 27

Moher D, Schulz KF, Altman DG (2005): Das CONSORT Statement. Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Schmerz* 19, 156–162

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG (2010): CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340, c869

Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H (1996): Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347, 143–147

Murphy A (2015): Preparation of a Study Specific Randomisation, Blinding and Emergency Unblinding Standard Operating Procedure. Standard Operating Procedure (SOP) 35. 2013. Review Date August 2015.

http://www.setrust.hscni.net/pdf/SOP35_Randomisation_Blinding_and_Emergency_Unblinding_V1.0.pdf; [Zugriff am 20.09.2018].

NCBI, NLM 2018: National Center for Biotechnology Information; U.S. National Library of Medicine: Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; [Zugriff am 19.06.2018]

Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB (1997): High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 48, 1212–1218

Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS (2000): Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 91, 960–966

Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C (2004): Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 59, 440–452

Obermann M, Holle D, Nägel S, Rabe K, Katsarava Z, Diener H-C (2013): Neues zu Kopfschmerzen 2013 - ein Update. *Akt Neurol* 40, 393–399

Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ (2008): Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther* 88, 156–175

Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH (2004): Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 62, 285–288

Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH (2008): Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 139, 275–283

Pelzl LH, Thiesen J, Klut I-M (2012): GCP-konforme Mitarbeit an klinischen Prüfungen ohne Herstellungserlaubnis – Rekonstitution klinischer Prüfpräparate. Leitlinie des Ausschusses Klinische Studien des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V. *Krankenhauspharmazie* 2012, 62–67

- Perruchoud C, Eldabe S, Am Batterham, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, Rosato M, Bovet N, West S, Bovy M, Rutschmann B, Gulve A, Garner F, Buchser E (2013): Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 16, 363
- Petersen W, Achtnich A, Lattermann C, Kopf S (2015): Therapie nichttraumatischer Meniskusläsionen. Eine systematische Übersicht zur arthroskopischen Meniskusteilresektion versus nichtoperative Behandlung. *Dtsch Arztebl* 112, 705–713
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW (2006): Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 295, 1152–1160
- Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W (2006): Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain - a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 118, 327–335
- Pittler M, Blümle A, Meerpohl J, Antes G (2011): CONSORT 2010. Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch med Wochenschr* 136, e20-e23
- Plow EB, Malone DA, JR, Machado A (2013): Deep brain stimulation of the ventral striatum/anterior limb of the internal capsule in thalamic pain syndrome: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 14, 241
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB (2002): Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59, 1015–1021
- Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, Warner DO, Novotny P, La Kutteh, Wong GY (2007): Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 110, 2110–2118
- Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E: *Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. 4., überarb. Auflage; Springer, Berlin 2014
- Rashiq S, Koller M, Haykowsky M, Jamieson K (2003): The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain. *Pain* 106, 119–125

- Raskin P, Huffman C, Yurkewicz L, Pauer L, Scavone JM, Yang R, Parsons B (2016): Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions: A Double-Blind Crossover Study. *Clin J Pain* 32, 203–210
- Raspe H: Rückenschmerzen. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 53; RKI, Berlin 2012, 1–31
- Relja M, Telarovic S (2004): Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 251 Suppl 1, I12-I14
- Richens A (2001): Proof of efficacy trials. Cross-over versus parallel-group. *Epilepsy Res* 45, 43–47
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG (2007): Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88, 1547–1560
- Sanders D, Krause K, O'Muircheartaigh J, Thacker MA, Huggins JP, Vennart W, Massat NJ, Choy E, Williams SCR, Howard MA (2015): Pharmacologic modulation of hand pain in osteoarthritis: a double-blind placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study using naproxen. *Arthritis Rheumatol* 67, 741–751
- Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB (2002): Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 96, 1053–1061
- Schmidt CO, Fahland RA, Kohlmann T: Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte des chronischen Schmerzes. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P (Hrsg.): Schmerzpsychotherapie. Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung, 7. Auflage; Springer, Berlin 2011, 15–27
- Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, Heinze G, Kress H-G, Pramhas S (2016): Efficacy of Duloxetine in Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial. *Anesthesiology* 124, 150–158
- Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010): CONSORT 2010 Statement. Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of clinical epidemiology* 63, 834–840
- Schumacher M, Schulgen G: Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Springer, Berlin 2002

Schyns M: Prüfpräparate und Verblindung von klinischen Studien. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg.): Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen; Springer, Berlin 2014, 633–638

Semenchuk, Sherman S, Davis B (2001): Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 57, 1583–1588

Shembalkar P, Taubel J, Abadias M, Arezina R, Hammond K, Anand P (2001): Cizolirtine citrate (E-4018) in the treatment of chronic neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 17, 262–266

Silberstein SD, Olesen J, Boussier M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel H, Lainez MJA, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ (2005): The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 25, 460–465

Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF (1992): The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 52, 547–552

Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS (2003): Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 60, 1284–1289

Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, Meier T, Winkel M, Ashworth J, Baron R, Jensen TS (2012): Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 16, 849–859

Singer BJ, Silbert PL, Song S, Dunne JW, Singer KP (2011): Treatment of refractory anterior knee pain using botulinum toxin type A (Dysport) injection to the distal vastus lateralis muscle: a randomised placebo controlled crossover trial. *Br J Sports Med* 45, 640–645

Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR (2005): Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 42, 645–654

Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL (2013): Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 309, 1359–1367

Spira PJ, Beran RG (2003): Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 61, 1753–1759

Sriganesh K, Bharadwaj S, Wang M, Abbade LPF, Jin Y, Philip M, Couban R, Mbuagbaw L, Thabane L (2017): Quality of abstracts of randomized control trials in five top pain journals: A systematic survey. *Contemp Clin Trials Commun* 7, 64–68

Steinvorth SM: Explaining temporal trends in annualized relapse rates in placebo groups of randomized controlled trials in relapsing multiple sclerosis: Systematic review, metaanalysis and metaregression. Med. Diss. Göttingen 2013

Straube A, May A, Kropp P, Katsarava Z, Haag G, Lampl C, Sándor PS, Diener H-C, Evers S (2007): Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen: Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen. Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. *Nervenheilkunde* 26, 186–199

Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, Straube S (2014): Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 19, CD006601

Straube S, Werny B, Friede T (2015): A systematic review identifies shortcomings in the reporting of crossover trials in chronic painful conditions. *J Clin Epidemiol* 68, 1496–1503

Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA (2002): Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 25, 100–105

Tasmuth T, Hartel B, Kalso E (2002): Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 6, 17–24

Teixeira MJ, Okada M, Moscoso AS, Puerta MY, Yeng LT, Galhardoni R, Tengan S, Andrade DC (2013): Methadone in post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study. *Clinics (Sao Paulo)* 68, 1057–1060

Teixeira MJ, Menezes LMB, Silva V, Galhardoni R, Sasson J, Okada M, Duarte KP, Yeng LT, Andrade DCd (2015): Liposomal topical capsaicin in post-herpetic neuralgia: a safety pilot study. *Arq Neuropsiquiatr* 73, 237–240

Thiele CM: Überprüfung der klinischen Relevanz des Gerber - Resilienztests. Med. Diss. Berlin 2009

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ (2006): The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 7, 281–289

Tramer, Glynn CJ (2002): Magnesium Bier's block for treatment of chronic limb pain: a randomised, double-blind, cross-over study. *Pain* 99, 235–241

Tripathi M, Kaushik S (2000): Carbamezapine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28, 655–658

Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH (2008): Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol* 15, 851–857

Viola V, Newnham HH, Simpson RW (2006): Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications* 20, 34–39

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2163–2196

Wachter Mv: Chronische Schmerzen. Selbsthilfe und Therapiebegleitung, Orientierung für Angehörige, Konkrete Tipps und Fallbeispiele. Springer, Berlin 2012

Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet J-P (2010): Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 182, E694-E701

Wasner G: Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: Diener H-C (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 5. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2012, 761–770

Watson CP, Babul N (1998): Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50, 1837–1841

Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J (2003): Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105, 71–78

Weißgerber G, Bokemeyer C: Schmerztherapie bei Tumorpatienten. In: Bokemeyer C (Hrsg.): Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie. Behandlung von Anämie, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz bei Tumorpatienten, 2. Auflage; UNI-MED Verl., Bremen 2007, 68–77

Wellek S, Blettner M (2012): On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 109, 276–281

Werber A, Schiltenswolf M (2015): Opiode: Morphine werden immer sorgloser verschrieben. *Dtsch Arztebl* 112, 87–88

Wetsch WA, Hinkelbein J, Spöhr F: Chronische Schmerzen. In: Wetsch WA, Hinkelbein J, Spöhr F (Hrsg.): *Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*; Thieme, Stuttgart 2014, 289–294

Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N (2004): A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 98, 408

Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA (2013): Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008314

Windeler J (2008): Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, 253–259

Wink K, Otte A: *Klinische Studien richtig darstellen. Leitfaden zum CONSORT-Statement für die Qualitätssicherung des Studienberichts*. Schattauer, Stuttgart 2010

Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD (2006): Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain. A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 253, 1337–1341

Worsley KJ (1983): The Power of Likelihood Ratio and Cumulative Sum Tests for a Change in a Binomial Probability. *Biometrika* 70, 455–464

Yelland MJ, Poulos CJ, Pillans PI, Bashford GM, Nikles CJ, Sturtevant JM, Vine N, Del Mar CB, Schluter PJ, Tan M, Chan J, Mackenzie F, Brown R (2009): N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Med* 10, 754–761

Yoon M-S, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, Katsarova A, Santowski I, Diener H, Moebus S (2012): Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 13, 215–223

Yuen KC, Baker NR, Rayman G (2002): Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes care* 25, 1699–1703

Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL (1997): Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 73, 223–230

Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB (1992): Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 48, 403–408

Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D (2008): Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 337, a2390