Aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
(Prof. Dr. med. E. Hallier)
im Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umwelt-, Rechtsmedizin und Dermatologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit durch Fibromyalgie und Auswirkung der Therapie mit Pregabalin – Meta-Analyse von Einzelpatientendaten aus drei randomisierten klinischen Studien

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

vorgelegt von
Luisa Rüter
aus Göttingen

Göttingen 2014

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. S. Straube (Betreuer)
2. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med. F. Petzke (Korreferent)
3. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med. M. Oppermann (Promotor)
Tag der mündlichen Prüfung:	25.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Allgemeiner Hintergrund und Zielsetzung 1
1.2 Datengrundlage und methodische Auswertung 3

2 Erkrankung und Therapie 5

2.1 Fibromyalgie 5
2.1.1 Grundlagen und Krankheitsformen 5
2.1.2 Prävalenz 6
2.1.3 Symptome und Krankheitsverlauf 7
2.1.4 Diagnosestellung und Differentialdiagnosen 10
2.1.5 Ausblick bezüglich neuer Methoden der Diagnosestellung 14
2.1.6 Risikomerkmale 16
2.1.7 Therapieansätze 19
2.1.7.1 Pharmakologische Therapieansätze 20
2.1.7.2 Nicht-pharmakologische Therapieansätze 23
2.1.8 Fibromyalgiepatienten und das Gesundheitssystem 26
2.1.9 Fibromyalgiepatienten und Arbeitsfähigkeit 28
2.2 Pregabalin zur Fibromyalgiebehandlung 30
2.2.1 Pharmakologie 30
2.2.2 Pharmakokinetik 34
2.2.3 Wirkungsumfang bei Fibromyalgiepatienten 35
2.2.4 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen 36

3 Methoden 37

3.1 Einschlusskriterien der Studien 37
3.2 Relevante Fragebögen und Bewertungsskalen der Studien 38
3.2.1 Short Form 36 Health Survey (SF-36) 39
3.2.2 Fibromyalgia Impact Questionnaire 43
3.2.3 Visuelle Analogskala und numerische Schmerzbewertungsskala 44
3.3 Methoden der Auswertung 46
3.3.1 Frage 4 und 5 des Fragebogens SF-36 46
3.3.2 Arbeitsfehltage zu Studienende und Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 49
3.4 Berechnungen 51

4 Ergebnisse 52

4.1 Frage 4 und 5 des Fragebogens SF-36 52
4.1.1 Teilfrage 4a 53
4.1.2 Teilfrage 4b 56
4.1.3 Teilfrage 4c 59
4.1.4 Teilfrage 4d 61
4.1.5 Teilfrage 5a 63
4.1.6 Teilfrage 5b 65
4.1.7 Teilfrage 5c 67
4.1.8 Vergleich Frage 4 und 5 68
4.2 Arbeitsfehltage zu Studienende 69
4.2.1 Auswertung bezüglich der visuellen Analogskala 70
4.2.2 Auswertung bezüglich des Fibromyalgia Impact Questionnaires 73
4.2.3 Auswertung bezüglich des Fragebogens SF-36 75
4.2.3.1 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 76
4.2.3.2 Körperliche Funktionsfähigkeit 79
4.2.3.3 Körperliche Rollenfunktion 81
4.2.3.4 Emotionale Rollenfunktion 83
4.2.3.5 Soziale Funktionsfähigkeit 85
4.2.3.6 Psychisches Wohlbefinden 87
4.2.3.7 Körperlicher Schmerz 89
4.2.3.8 Vitalität 91
4.3 Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 93
4.3.1 Auswertung bezüglich der visuellen Analogskala 94
4.3.2 Auswertung bezüglich des Fibromyalgia Impact Questionnaires 96
4.3.3 Auswertung bezüglich des Fragebogens SF-36 98
4.3.3.1 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 98
4.3.3.2 Körperliche Funktionsfähigkeit 101
4.3.3.3 Körperliche Rollenfunktion 103
4.3.3.4 Emotionale Rollenfunktion 105
4.3.3.5 Soziale Funktionsfähigkeit 107
4.3.3.6 Psychisches Wohlbefinden 109
4.3.3.7 Körperlicher Schmerz 111
4.3.3.8 Vitalität 113

5 Diskussion 115

5.1 Fragebogen SF-36 116
5.1.1 Mittelwerte der Therapiegruppen 116
5.1.2 Schmerzstatus zu Studienende 117
5.1.3 Schmerzverbesserung im Studienverlauf 118

5.1.4 Doppel-Responder 119
5.1.5 Resümee bezüglich des Fragebogens SF-36 119
5.2 Arbeitsfähigkeit als neues Studienoutcome 123
5.2.1 Arbeitsfehltage zu Studienende 123
5.2.2 Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 124
5.2.3 Resümee bezüglich der Arbeitsfehltage 124
5.3 Auswertung der methodischen Darstellungsformen 127
5.4 Limitationen und Ausblick 131

6 Zusammenfassung 133

6.1 Deutsch 133
6.2 Englisch 135

7 Literaturverzeichnis 137

8 Abbildungsverzeichnis 159

9 Tabellenverzeichnis 162

10 Anhang 163

10.1 Studienübersicht und die ethische Prüfung 163
10.2 Wertungen der acht Dimensionen des Fragebogens SF-36 164
10.3 Vergleich von Durchschnittswerten der acht Dimensionen des Fragebogens SF-36 165
10.4 Abbildungsnachweis 166

11 Publikationen zum Thema der Doktorarbeit 167

Lebenslauf 168

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CK	Kreatinkinase
cm	Zentimeter
COX2	Cyclooxigenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochromoxidase P450
D	doppelblind
d.h.	das heißt
DRG	*diagnosis related groups* (diagnosebezogene Fallgruppen)
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	Fibromyalgiesyndrom
GABA	*gamma-aminobutyric-acid* (Gamma-Aminobuttersäure)
HPA-Achse	*hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems Version 10 - German Modification
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
IQOLA	International Quality of Life Assessment
kg	Kilogramm
kg/cm²	Kilogramm pro Quadratzentimeter
M.	Musculus
ml/min	Milliliter pro Minute
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MOS Sleep Scale	Medical Outcomes Study Sleep Scale
n	Personenanzahl
NF-κB	*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*
NS	nicht signifikant

NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NSRI	Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer
p-Wert	Signifikanzwert, p=probability
pH	Potentia hydrogenii
R	Randomisierung
RCT	*randomized controlled trial* (randomisierte kontrollierte Studie)
REM	*rapid eye movements*
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Health Survey
sog.	sogenannt
SS-Skala	*symptom severity*-Skala
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
USA	United States of America
VAS	visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
W	Studienabbrecher
WPI	*widespread pain index* (regionale Schmerzskala)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Im folgenden Kapitel wird zunächst auf den allgemeinen Hintergrund chronischer Schmerzerkrankungen, vor allem der Erkrankung Fibromyalgie, eingegangen und die Zielsetzung dieser Arbeit erläutert (vgl. Abschnitt 1.1). Im Anschluss folgen die Vorstellung der Datengrundlage und die Erklärung des methodischen Vorgehens (vgl. Abschnitt 1.2).

1.1 Allgemeiner Hintergrund und Zielsetzung

Chronische Schmerzen an verschiedenen Stellen des Bewegungsapparates beeinflussen viele Menschen in ihrem alltäglichen Leben. Je nach Studie und abhängig von der Definition der chronischen Schmerzen, der untersuchten Bevölkerung, Komorbiditäten und anderen Parametern variiert die Prävalenz zwischen 10 % und 55 % [Andersson et al. 1993; Buskila et al. 2000; Carr 2003; Gureje et al. 1998; Torrance et al. 2010]. Aufgrund der chronischen Beschwerden entstehen Einschränkungen auf körperlicher, psychischer und sozialer Ebene. Oft sind Aktivitäten im Alltag, aber auch bei der Arbeit, nur bedingt möglich [Smith et al. 2001]. Diese Einschränkungen wiederum wirken sich stark auf die Arbeitsfähigkeit aus. Aufgrund der Arbeitsausfälle bedingt durch chronische Schmerzen, entstehen sehr hohe Kosten [White et al. 2005].

Eine wichtige chronische Schmerzerkrankung ist die muskuloskelettale Erkrankung **Fibromyalgie**. Die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland wird auf ca. 3,8 % geschätzt [Häuser et al. 2009d]. Der Großteil der betroffenen Patienten sind Frauen. Neben chronischen Schmerzen leiden die Betroffenen auch noch an anderen körperlichen Beschwerden wie Müdigkeit, Morgensteifigkeit und Schlafstörungen oder psychischen Problemen. Bis heute sind Ätiologie, Pathogenese oder diagnostische Tests noch unbekannt. Fibromyalgiepatienten haben Einschränkungen in vielen Bereichen des täglichen Lebens, die mit einer verminderten Lebensqualität einhergehen, wie beispielsweise die körperliche Beweglichkeit, Motivation und Antrieb betreffend und auch die Fähigkeit, sich um Familie und Kinder zu kümmern oder Hobbies auszuüben [Choy et al. 2010; Hawley und Wolfe 1991; Martinez et al. 1995]. So ist es nicht verwunderlich, dass es neben vielen anderen Problemen auch zu Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit, verbunden mit hohen Kosten, kommt [Choy et al. 2010; White et al. 2008]. Diese werden unter anderem durch

Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, medikamentöse Therapien, Arbeitsfehltage und auch Berentungen verursacht [Cathey et al. 1988; Häuser 2005; White et al. 1999].

Wegen der durch die chronischen Schmerzen verursachten Einschränkungen im täglichen Leben, der verminderten Arbeitsfähigkeit und der hohen Kosten ist es wichtig, dass die betroffenen Patienten eine adäquate Schmerztherapie erhalten. Diese kann z.B mit dem Antikonvulsivum **Pregabalin** durchgeführt werden, oft im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes. Die Ergebnisse einer Schmerztherapie mit Pregabalin bei Fibromyalgiepatienten wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet.

Der Erfolg klinischer Therapien wird heute üblicherweise in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Randomisierte kontrollierte Studien gelten als Goldstandard zur Prüfung der Wirksamkeit von Medikamenten (im Vergleich zu Placebo) [Kabisch et al. 2011]. Um Fehler und Verzerrungen (Bias) zu vermeiden, sollten im Rahmen der Tests gewisse Qualitätsanforderungen erfüllt werden. Dazu zählt, wenn möglich, eine doppelte Verblindung, eine angemessene Probandenzahl, eine ausreichende Studienlänge, ein Konzept zum Umgang mit unvollständigen Ergebnissen und eine geeignete Auswahl der Ergebnisparameter [Moore et al. 2010a].

Im Verlauf von solchen klinischen Behandlungsstudien mit Patienten, die zum Beispiel an chronischen Schmerzerkrankungen wie der Fibromyalgie leiden, werden neben Daten zu direkt schmerzbezogenen Studienendpunkten (Schmerzintensität bzw. Schmerzminderung) auch Daten zu Outcomes in anderen Lebensbereichen erhoben, oft unter Verwendung standardisierter Fragebögen. Die Antworten auf diese in Fragebögen gestellten Fragen werden typischerweise in Punkte umgerechnet und zu einem Gesamtwert kumuliert, der dann zu Vergleichszwecken herangezogen werden kann. Oft verwendete Fragebögen bei klinischen Studien zur Fibromyalgie sind der Fragebogen Short Form 36 Health Survey (SF-36) zum Gesundheitszustand mit verschiedenen Einzelfragen zu körperlicher und psychischer Beeinträchtigung und das Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) speziell für Fibromyalgiepatienten.

Neben dem allgemeinen Gesundheitszustand werden in diesen Fragebögen auch Informationen bezüglich der Arbeitsfähigkeit bzw. der Arbeitsfehltage des Studienteilnehmers erfasst. Diese Daten werden aber nur selten separat und in Bezug zu arbeitsbezogenen Endpunkten ausgewertet, obwohl auch diese Angaben wichtige Auskünfte über den Therapieerfolg in einer Studie geben können, auch unter ökonomischen Gesichtspunkten.

Insbesondere diese Daten sollen im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit genauer betrachtet und analysiert werden. Das Ziel dieser Auswertung ist, herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen direkt schmerzbezogenen Studienendpunkten und der Arbeitsfähigkeit bei Fibromyalgiepatienten gibt und ob neben der Schmerzintensität oder Ver-

änderung der Schmerzen als Parameter zur Messung des Therapieergebnisses auch der Endpunkt Arbeitsfähigkeit eine Möglichkeit darstellt, den Erfolg einer Therapie z.B. mit Pregabalin zu beschreiben. Daraus folgt auch die Frage, inwieweit sich eine Schmerztherapie auf chronische Schmerzen und auf die Arbeitsfähigkeit von Schmerzpatienten auswirkt.

1.2 Datengrundlage und methodische Auswertung

Grundlage dieser Arbeit waren 2228 Einzelpatientendaten von Studienteilnehmern aus drei randomisierten, kontrollierten, 13- bzw. 14-wöchigen Doppelblindstudien, die von der Firma Pfizer Inc. zur Verfügung gestellt wurden. Die an der chronischen Schmerzerkrankung Fibromyalgie leidenden Studienteilnehmer wurden mit dem Medikament Pregabalin (300, 450 oder 600 mg/Tag) oder einem Placebo behandelt.
Die Auswertung der Doppelblindstudien erfolgte anhand von Fragebogenantworten zu unterschiedlichen Lebensbereichen wie beispielsweise der Vitalität, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Schmerzen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Fragebögen bzw. Bewertungsskalen ausgewertet:

- die visuelle Analogskala (VAS, Skala von 0 bis 100 mm) für die Berechnung der Schmerzintensität zu Studienende
- die numerische Schmerzbewertungsskala für die Berechnung der Schmerzverbesserung im Studienverlauf
- der Short Form 36 Health Survey (SF-36) und
- das Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).

Im Rahmen der Analyse wurden Einzelfragen des SF-36-Fragebogens bezüglich der körperlichen und seelischen Aspekte der Arbeitsfähigkeit der Studienteilnehmer ausgewertet und in Verbindung gesetzt mit der jeweiligen zugeordneten Therapie (300-600 mg Pregabalin pro Tag bzw. Placebo) und den schmerzbezogenen Endpunkten **Schmerzintensität (Schmerzstatus) zu Studienende** und **Schmerzverbesserung im Studienverlauf**. Zur Auswertung wurden die zu Studienbeginn und Studienende angegebenen Antwort-Scores (Punktwerte) verglichen.
Um die Aussagekraft der Analysen zum Verhältnis zwischen Arbeitsfähigkeit und Schmerzen zu verifizieren und um zu prüfen, ob Daten zur **Arbeitsfähigkeit** der Studienteilnehmer einen aussagekräftigen Studienendpunkt darstellen, erfolgten zwei weitere Analysen im zweiten Abschnitt dieser Arbeit (vgl. Abschnitt 4.2 und 4.3).

In klinischen Schmerzstudien hat sich in letzter Zeit die Beschreibung des Therapieerfolgs als Schmerzintensität zu Studienende oder als Veränderung der Schmerzintensität über den Studienverlauf etabliert [Dworkin et al. 2008]. Analog dazu erfolgten in dieser Arbeit die Beschreibung der Arbeitsfähigkeit zum Zeitpunkt des Studienendes sowie die Beschreibung der Veränderung der Arbeitsfähigkeit über den Studienverlauf.

Um die Eignung dieser zwei neuen Studienoutcomes zu überprüfen, wurde die Beziehung zwischen den Arbeitsfehltagen pro Woche am Studienende bzw. der Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf und zehn weiteren Studienoutcomes untersucht. Dazu gehören der Schmerzstatus, angegeben auf der visuellen Analogskala, die Gesamtbewertung des Fibromyalgia Impact Questionnaires und 8 Dimensionen des SF-36-Fragebogens.

Die Antworten auf eine Frage aus dem FIQ („Wie viele Tage konnten Sie in der vergangenen Woche wegen Fibromyalgie nicht arbeiten, inklusive Hausarbeit?“) dienten dabei zur Ableitung der Anzahl an Arbeitsfehltagen pro Woche.

2 Erkrankung und Therapie

Im folgenden Kapitel wird zunächst im Abschnitt 2.1 die der Arbeit zugrundeliegende Erkrankung „Fibromyalgie“ beschrieben und danach das verwendete Medikament „Pregabalin“ im Abschnitt 2.2 vorgestellt.

2.1 Fibromyalgie

2.1.1 Grundlagen und Krankheitsformen

Das Wort Fibromyalgie leitet sich aus dem lateinischen „fibro“ = Faser und dem griechischen „myos“ = Muskel und „algos“ = Schmerz ab.

1904 wurde die ursprünglich als „Fibrositis“ bezeichnete Erkrankung von Sir William Gowers zum ersten Mal beschrieben. Er definierte sie als Schmerzen des faserigen Gewebes, ausgelöst durch Entzündungen im Muskel [Simons 1975]. Der Begriff der „Fibromyalgie“ wurde erstmals 1976 von Dr. Philip Hench benutzt [Hench 1976]. Auch im deutschsprachigen Raum wurden verschiedene Begriffe für das Erkrankungsbild geprägt. In den 70er Jahren sprach der Schweizer Wolfgang Müller von der „generalisierten Tendomyopathie“ oder dem „generalisierten tendomyotischen Syndrom“ [Müller et al. 1981]. Der Begriff „polytope Insertionstendopathie“ wurde zur gleichen Zeit von dem deutschen Rheumatologen Hartwig Mathies geprägt [Neeck 2007].

Fibromyalgie ist eine muskuloskelettale Erkrankung, die mit diffusen chronischen Schmerzen und einer Vielzahl an körperlichen Beschwerden einhergeht, sich aber nicht zu den entzündlichen Erkrankungen zuordnen lässt. Von den Schmerzen betroffen sind Muskeln, Sehnen, Bänder und periarthrikuläre Strukturen [Egle et al. 2004]. Oft wird auch vom Fibromyalgiesyndrom (FMS) gesprochen, da es sich um einen Beschwerdekomplex mit verschiedenen Symptomen und klinischen Zeichen handelt [Häuser et al. 2009a]. Auch die Zuordnung zum funktionellen somatischen Syndrom ist möglich, das sich definitionsgemäß aus typischen klinischen Symptomen, einer bestimmten Dauer und durch die Abwesenheit von erklärenden somatischen Störungen und Schädigungen zusammensetzt [Kroenke 2006]. Trotz unzähliger Untersuchungen sind weder die Ätiologie noch die Pathogenese hinreichend erforscht.

In der internationalen Klassifikation der Krankheiten findet sich die Fibromyalgie bei „Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes“ unter dem Code ICD-10-GM M79.70 (ICD-10-GM - International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems Version 10 - German Modification) im Unterkapitel „sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, andernorts nicht klassifiziert“ [Graubner 2010a; Graubner 2010b]. Im DRG-System (DRG - *diagnosis related groups*) ist die Fibromyalgie unter der Nummer 179Z im Kapitel „Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe“ zu finden [Institut für das Entgeldsystem im Krankenhaus 2007-2012].

Die Fibromyalgie kann in zwei Formen eingeteilt werden. Bei der primären Fibromyalgie können andere zugrunde liegende Schmerzerkrankungen ausgeschlossen werden [Lakomek et al. 2007]. Anhand von Blutuntersuchungen, Ultraschall, radiologischen und neurologischen Untersuchungen können keine pathologischen Befunde erhoben werden [Lakomek et al. 2007]. Bei der sekundären Fibromyalgie liegen zusätzlich andere schmerzverursachende Erkrankungen wie z.B. Osteoporose, entzündlich rheumatische Erkrankungen oder endokrinologische Krankheitsbilder zugrunde [Lakomek et al. 2007]. Auch Infektionskrankheiten und Malignome kommen als Grunderkrankung in Frage [Neeck 2007].

2.1.2 Prävalenz

Der erste Wert der Prävalenz der Fibromyalgieerkrankung in der allgemeinen Bevölkerung wurde 1989 erhoben und lag bei 1 %, wobei hauptsächlich Frauen betroffen waren [Jacobsson et al. 1989]. Allerdings wurden zu diesem Zeitpunkt noch nicht die in Abschnitt 2.1.4 erläuterten ACR-Kriterien (ACR - American College of Rheumatology), sondern Klassifikationskriterien von Yunus et al. (1981) angewendet. Um nach dieser Klassifikation die Diagnose Fibromyalgie stellen zu können, müssen die zwei obligatorischen Kriterien, das Hauptkriterium und mindestens drei Nebenkriterien erfüllt sein. Zu den zwei obligatorischen Kriterien gehören starke Schmerzen oder Steifigkeit in mindestens drei Körperregionen für mindestens drei Monate und die Abwesenheit von sekundären Ursachen wie Traumata oder andere Erkrankungen. Als Hauptkriterium dient das Vorhandensein von mindestens fünf sogenannten Tenderpoints, definiert als Druckschmerz bei festem Druck an bestimmten Körperstellen. Zu den Nebenkriterien gehören schlechter Schlaf, Müdigkeit, Angst, Reizdarmsyndrom, chronische Kopfschmerzen, Modulation der Symptome durch körperliche Aktivität oder Wetter, Verschlechterung der Symptome durch Angst oder Stress sowie subjektives Taubheits- oder Schwellungsgefühl.

Nach aktuelleren Studien, durchgeführt in mehreren Ländern, wird die Prävalenz für die Fibromyalgieerkrankung in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 0,5 % und 5 % geschätzt [Lindell et al. 2000; Lyddell und Meyers 1992; Mäkelä und Heliövaara 1991; Raspe 1992; Raspe und Baumgartner 1992; Schochat et al. 1994]. Die Prävalenz für die Bevölkerung in Deutschland wird auf 3,8 % geschätzt [Häuser et al. 2009d]. In einer in der US-amerikanischen Stadt Wichita durchgeführten Studie wurde die Prävalenz für Männer mit ca. 0,5 % und für Frauen mit ca. 3,4 % angegeben [Wolfe et al. 1995b]. Der Anteil der Frauen an allen an Fibromyalgie Erkrankten variiert in unterschiedlichen Studien in verschiedenen Ländern zwischen 73 % und 94 % [Aaron et al. 1996; Branco et al. 2010; Choudhury et al. 2001; Dobkin et al. 2003; Epstein et al. 1999; Imbierowicz und Egle 2003; Müller et al. 2000; van Houdenhove et al. 2001; Wolfe et al. 1990]. Dabei sind vorwiegend Frauen, die älter als 50 Jahre alt sind, betroffen. Insgesamt steigt die Prävalenz mit dem Alter. Frauen zwischen 60 und 79 Jahren haben die höchste Prävalenz [Wolfe et al. 1995b].

2.1.3 Symptome und Krankheitsverlauf

Zu den Hauptsymptomen der Fibromyalgie gehören chronische Schmerzen in verschiedenen Körperregionen. Am häufigsten betroffen sind der Pes anserinus, der Epicondylus humeri radialis, der Trochanter major, der Epicondylus humeri ulnaris und die lange Bizepssehne [Müller et al. 1981]. Die jeweiligen Gewebestrukturen, die als betroffen angegeben werden, sind Muskulatur, Sehnenansätze und Gelenke. Dabei tritt der Schmerz an unterschiedlichen Orten, in verschiedener Intensität und auch belastungsabhängig auf [Petzke 2010].

Oft klagen die Betroffenen über andauernde Müdigkeit und Morgensteifigkeit der Gelenke [Wolfe et al. 1990]. Schlafstörungen entstehen aufgrund von verminderten Non-REM-Schlafstadien (REM - *rapid eye movements*), die zu einer reduzierten Schlaftiefe führen [Lakomek et al. 2007]. Weiterhin können verschiedene Begleitsymptome auftreten. Dazu zählen Parästhesien, Kopfschmerzen und Angst. Etwas seltener wird über ein Reizdarmsyndrom, eine Sicca-Symptomatik oder das Raynaud-Phänomen berichtet [Wolfe et al. 1990] sowie über Kälteintoleranz, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Kreislaufbeschwerden, verstärkten Dermographismus, Globusgefühl, Meteorismus und Obstipation [Neeck und Schmidt 1990]. Verstärkt werden die muskuloskelettalen Symptome durch modulierende Faktoren wie Kälte, Wärme, Wetterwechsel, Feuchtigkeit, schlechter Schlaf, Müdigkeit, Stress und Angst [Wolfe et al. 1990]. Besserung kann durch trocken-warmes Klima, moderate körperliche Aktivität oder psychische Entlastung erzielt werden [Neeck und

Schmidt 1990]. Häufig weisen die Betroffenen zusätzlich eine depressive Symptomatik auf [Müller et al. 1981]. Die Lebenszeitprävalenz von Fibromyalgiepatienten für Angst und Depression liegt über der der normalen Bevölkerung [Epstein et al. 1999]. Generell zeigt sich bei Erkrankten eine große Anzahl an Komorbiditäten wie Depression, Allergien, Ulzera, Magenbeschwerden und Bluthochdruck [Wolfe et al. 1997b].

Laut der aktuellen Leitlinie kann man das Fibromyalgiesyndrom nach seinem Verlauf unterteilen. In Tabelle 1 wird dazu zwischen einem leichten und schweren Verlauf der Krankheit unterschieden.

Kriterium	**leichter Verlauf**	**schwerer Verlauf**
körperliche Beschwerden	überwiegend muskuloskelettale Beschwerden	zahlreiche Beschwerden (sowohl muskuloskelettale Beschwerden als auch Beschwerden anderer Organsysteme)
Dauer körperlicher Beschwerden	rezidivierend, beschwerdefreie oder -arme Intervalle	anhaltend, keine oder seltene beschwerdefreie oder -arme Intervalle
seelische Beschwerden	gering	ausgeprägt
subjektive Krankheitsannahmen	angemessen (z.B. Abhängigkeit von Stress oder Temperatur)	unangemessen (z.B. anhaltende Ängste vor schwerwiegender Krankheit trotz erfolgter Ausschlussdiagnostik)
subjektive Beeinträchtigung (Beruf, Familie, Freizeit)	fehlend oder gering	hoch
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen	gering	hoch (Doctor hopping)
psychosoziale Belastung	wenige bzw. leichtgradige Stressoren (Familie, Beruf)	zahlreiche und/oder schwerwiegende Stressoren (Familie, Beruf)
Behandler-Patient Beziehung	kooperativ	„schwierig“, frustrierend

Tabelle 1: Verlauf des Fibromyalgiesyndroms [verändert nach: AWMF e.V. 2012, S.19]

Fibromyalgie beginnt oft bereits im Jugendalter. Frauen erreichen das Vollbild üblicherweise mit Beginn der Menopause. In seltenen Fällen kann sich das Vollbild auch bereits im Kindesalter oder erst im höheren Lebensalter entwickeln [Neeck 2007]. Als erstes Merkmal der Erkrankung treten Schmerzen am Bewegungsapparat, dabei vor allem an der Lenden- und Halswirbelsäule, auf. Mit steigendem Alter breiten sich die Schmerzen auf immer mehr Körperregionen aus. Da der Erkrankungsbeginn eher schleichend ist und es keine spezifischen diagnostischen Tests gibt, wird die Diagnose häufig erst sehr spät gestellt

[Neeck 2007]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass der Großteil der Fibromyalgiepatienten vor Generalisierung der Schmerzen bereits durchschnittlich 10 Jahre lokalisierte chronische Schmerzen hatte. Vom Beginn der generalisierten Schmerzen bis zur Diagnosestellung vergingen in der Regel weitere fünf Jahre [Müller et al. 2000]. Typischerweise persistiert die Erkrankung über Jahrzehnte oder sogar lebenslang [Neeck 2007]. Schmerzen, Müdigkeit, Angst, Schlafstörungen, Depression und Gesundheitsstatus verändern sich im Verlauf der Erkrankung kaum, was vielleicht die hohe Rate an Unzufriedenheit der Erkrankten in Bezug auf ihre Gesundheit erklärt [Wolfe et al. 1997d]. Eine stetige Verschlechterung der Symptomatik wird jedoch nicht beschrieben [Petzke 2010]. Fibromyalgiepatienten haben aufgrund ihrer Erkrankung insgesamt kein erhöhtes Mortalitätsrisiko, jedoch ein erhöhtes Risiko, an Unfällen oder durch Selbstmord zu sterben [Wolfe et al. 2011c].

Beim Vergleich der Krankheitsausprägungen zwischen Frauen und Männern zeigte sich, dass Männer bei Ganzkörperschmerz, Druckschmerzpunkten, Müdigkeit und dem irritablen Kolon weniger stark betroffen waren [Yunus et al. 2000]. Weiterhin wurde gezeigt, dass Frauen im Gegensatz zu Männern mehr Fibromyalgiesymptome haben, aber auch eine niedrigere Schmerzgrenze aufweisen. Diese Eigenschaft wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben [Mogil 2012]. Es ergab sich ebenfalls eine Korrelation zwischen einer verminderten Schmerzgrenze und den Symptomen der Fibromyalgie [Wolfe et al. 1995a].

Zwischen dem Alter des Patienten und der Dauer der Fibromyalgieerkrankung gibt es keinen Zusammenhang. Ältere Frauen oder Frauen, die bereits seit vielen Jahren erkrankt sind, haben keine größere Beeinträchtigung aufgrund ihrer Erkrankung als jüngere Frauen [Burckhardt et al. 1991].

Generell haben Fibromyalgiepatienten eine signifikante Einschränkung in seelischen und auch körperlichen Bereichen wie in den SF-36-Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden und emotionale bzw. körperliche Rollenfunktion (Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand bzw. die emotionalen Probleme die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen) im Vergleich zu gesunden Personen, aber auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Schmerzerkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematodes [Hoffman und Dukes 2008].

In einer amerikanischen Studie zum Vergleich zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Personen zeigte sich, dass Patienten mit Fibromyalgie seltener die Schulausbildung (High School) beendeten, höhere Scheidungsraten und ein geringeres Haushaltseinkommen hatten [Wolfe et al. 1995b].

2.1.4 Diagnosestellung und Differentialdiagnosen

Nachdem in der Vergangenheit verschiedene Definitionsversuche gemacht und diagnostische Kriterien aufgestellt wurden, wird heute die Definiton der Fibromyalgie durch das American College of Rheumatology (ACR) allgemein anerkannt. Mithilfe einer umfangreichen epidemiologischen Studie wurden hierzu im Jahre 1990 Kriterien für die Klassifkation der Fibromyalgie als funktionelles somatisches Syndrom aufgestellt. Diese Kriterien tragen bis heute zur Diagnosestellung der Fibromyalgie bei, auch wenn sie ursprünglich nur zur Klassifikation, nicht jedoch zur Diagnosestellung entwickelt wurden. Im Folgenden werden die Kriterien näher erläutert.

Das erste Kriterium, das für ein Vorliegen der Fibromyalgie spricht, sind generalisierte Schmerzen. Diese liegen vor, wenn alle folgenden Schmerzlokalisationen vorhanden sind:

- Schmerzen in der linken Körperseite,
- Schmerzen in der rechten Körperseite,
- Schmerzen oberhalb der Taille,
- Schmerzen unterhalb der Taille,
- sowie Schmerzen im Bereich des Achsenskeletts (Halswirbelsäule oder vorderer Thorax oder Brustwirbelsäule oder unterer Rücken).

Ein vorliegender Schulter- und Gesäßschmerz wird als Schmerz der jeweiligen betroffenen Körperhälfte betrachtet. Rückenschmerzen gelten als Schmerzen der unteren Wirbelsäulensegmente [Wolfe et al. 1990].

Das zweite Kriterium sind Schmerzen an den sog. Tenderpoints (*tender*=empfindlich) an Muskel-Sehnen-Ansätzen, die auf eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit und eine herabgesetzte Schmerzschwelle hinweisen. Damit ein Tenderpoint als positiv gilt, muss der Patient die Palpation als schmerzhaft angeben. Insgesamt gibt es 18 Tenderpoints, die paarig auf dem Körper verteilt liegen [Petzke 2010]. Bei digitaler Palpation mit dem Daumen und mit einer Kraft von ca. 4 kg/cm² müssen bei mindestens 11 der folgenden 18 Tenderpoints Schmerzen angegeben werden [Neeck 2007].

- Okziput, im Ansatzbereich der subokzipitalen Muskeln
- untere Halswirbelsäule von ventral, der Raum zwischen den Querfortsätzen C5-7
- Mitte des Oberrandes des Musculus (M.) trapezius
- Ursprungsbereich des M. supraspinatus, obere Scapula
- Knochen-Knorpelübergang der 2. Rippe
- Mitte des äußeren oberen Quadranten der Glutealregion
- distale Region (ca. 2 cm) des lateralen Epicondylus des Ellenbogens
- hintere Spitze des Trochanter major
- mediales Fettpolster am Kniegelenk proximal des Gelenkspalts

Die Zahl von 18 Tenderpoints ergibt sich durch jeweils 9 Tenderpoints, die spiegelbildlich in beiden Körperhälften liegen. In Abbildung (Abb.) 1 sind die 18 Tenderpoints anhand eines weiblichen Körpers visualisiert.

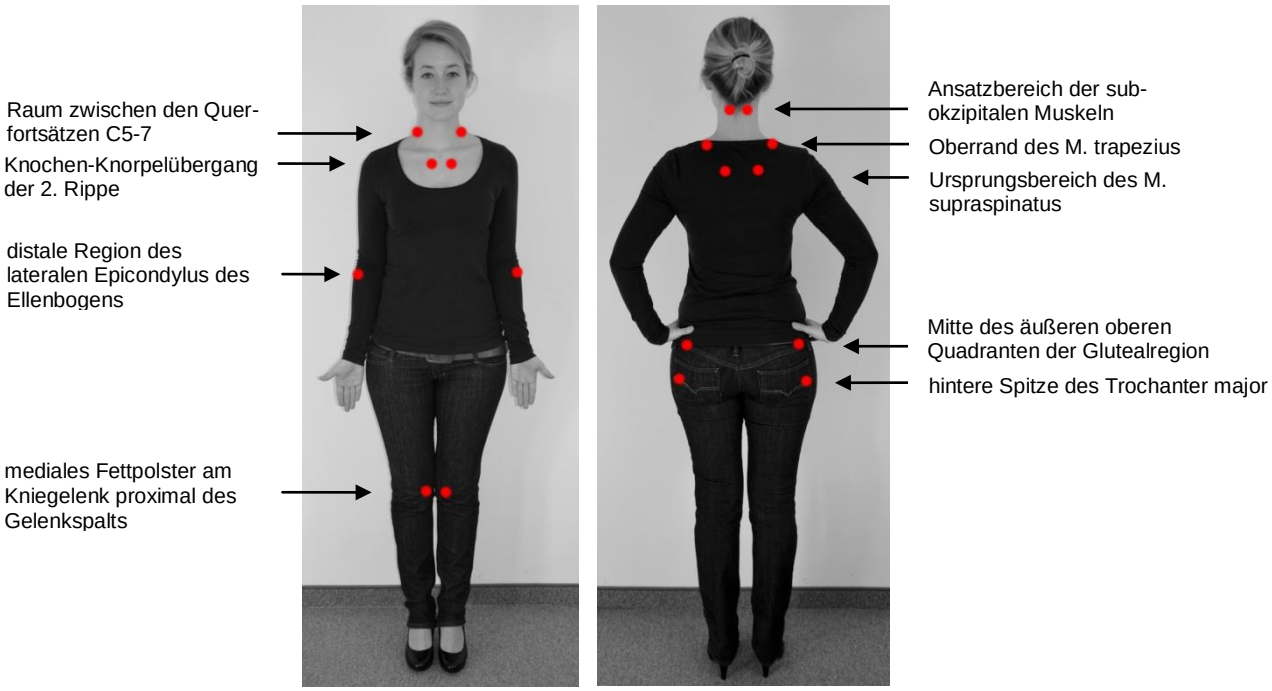

Abbildung 1: Lokalisation der 18 Tenderpoints nach den Kriterien des ACR

Um die Fibromyalgie klassifizieren zu können, müssen beide genannten Kriterien erfüllt sein. Außerdem müssen die generalisierten Schmerzen mindestens 3 Monate bestehen. Zudem schließt die Diagnose einer Fibromyalgie das Vorhandensein einer zweiten klinischen Erkrankung nicht aus [Wolfe et al.1990].

Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Tenderpoints mit der Schmerzintensität und körperlichem und psychosozialem Stress korreliert [Croft et al. 1994; Petzke et al. 2003]. Außerdem reagieren Fibromyalgiepatienten oft verstärkt auf schmerzhafte Stimuli (Hyper-

algesie) und empfinden Schmerzen bei normalerweise nicht schmerzhaften Stimuli (Allodynie) [Benett 1999], was durch das Vorhandensein von positiven Tenderpoints überprüft werden kann [Petzke 2010]. Beides weist auf eine erweiterte zentralnervöse Bearbeitung von schmerzhaften Stimuli hin, die charakteristisch für zentrale Sensibilisierung sind [Baranauskas und Nistri 1998; Harris und Clauw 2006; Staud 2009]; ein Begriff, der häufig im Zusammenhang mit dem Fibromyalgiesyndrom diskutiert wird.

Generell empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Fibromyalgieerkrankung ein umfassendes Vorgehen bei der Erstevaluation von chronischen Schmerzen, damit neben der Erkrankung selbst auch weitere Symptome aufgedeckt werden und andere Erkrankungen als Auslöser ausgeschlossen werden können. Empfohlen werden zunächst das Ausfüllen einer Schmerzskizze und die Erfragung von weiteren Symptomen wie z.B. Müdigkeit, Schlafstörungen und kognitive Störungen. Weiterhin soll eine vollständige Anamnese inklusive weiterer funktioneller somatischer Syndrome wie Reizdarm, Reizblase oder Spannungskopfschmerz und eine Medikamentenanamnese erhoben werden. Auch eine körperliche Untersuchung ist obligat [Eich et al. 2008]. Abbildung 2 zeigt den Algorithmus, das heißt, die einzelnen Stufen einer Möglichkeit zur Diagnostik des FMS auf.

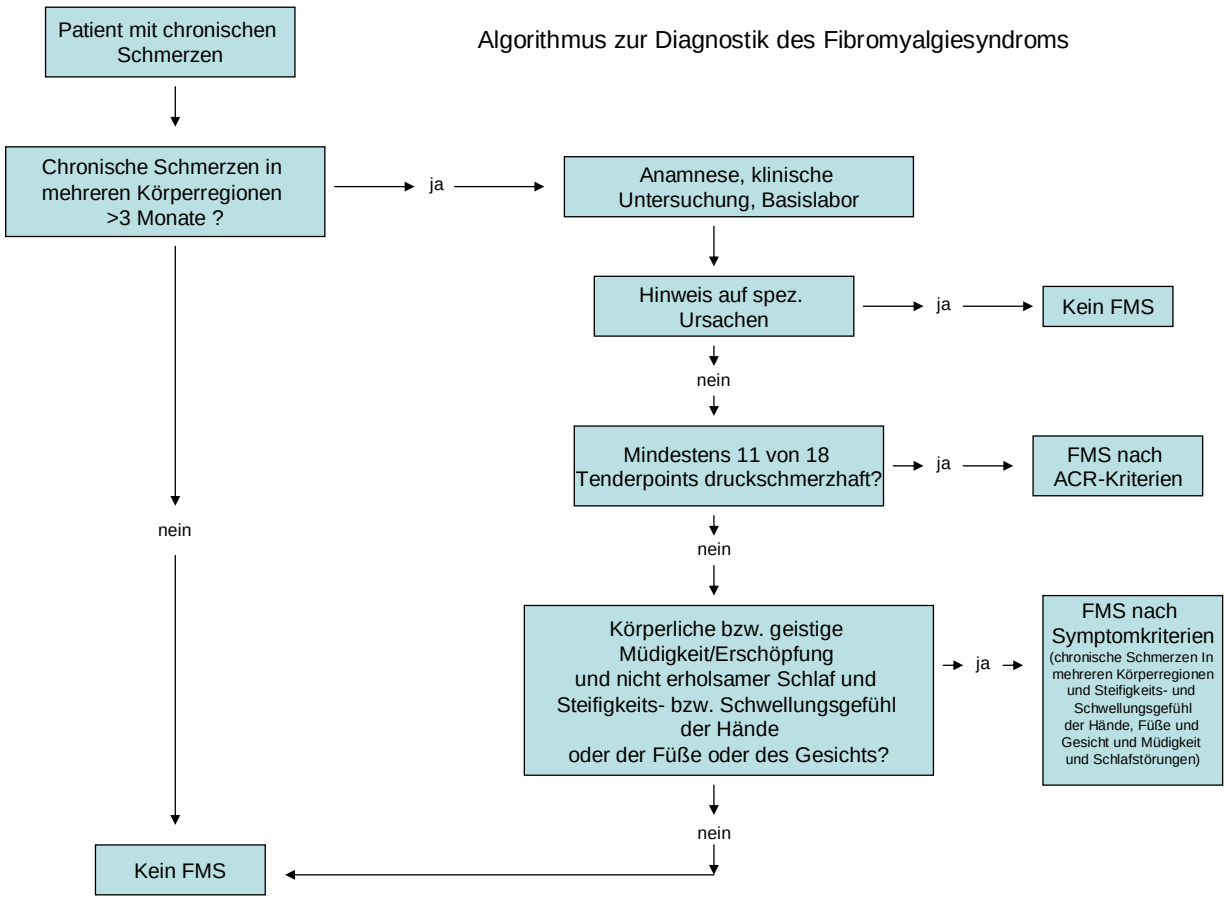

Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik des FMS [verändert nach: Eich et al. 2008, S.260]

Als Basislabor sollen ein kleines Blutbild und die Werte der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG), des C-reaktiven Proteins (CRP), der Kreatinkinase (CK), des Kalziums und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) bestimmt werden [Eich et al. 2008]. Tabelle 2 stellt die empfohlenen labordiagnostischen Parameter zum Ausschluss anderer fibromyalgieähnlicher Differentialdiagnosen gegenüber.

Labordiagnostik	**Differentialdiagnostik**
BSG, CRP, kleines Blutbild	Polymyalgia rheumatica Frühformen einer rheumatoiden Arthritis
CK	Muskelerkrankungen Statinbehandlung
Kalzium	Hyperkalzämie
TSH	Hypothyreose Autoimmunthyreoiditis

Tabelle 2: Labordiagnostische Marker zum FMS [verändert nach: Eich et al. 2008, S.261; Petzke 2010, S.310]

Weitere diagnostische Maßnahmen müssen in Abhängigkeit von den erkannten Symptomen in Erwägung gezogen werden. Zur Abgrenzung von der Fibromyalgie können neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchung und bildgebenden Verfahren auch Muskelbiopsien und Elektromyographien dienen, um andere muskuläre Erkrankungen auszuschließen [Egle et al. 2004]. Da das Fibromyalgiesyndrom oft mit seelischen Störungen assoziiert ist, wird auch ein Screening auf Angststörungen und Depression empfohlen [Fietta et al. 2007]. Zusätzlich erfragt werden sollten bisherige Therapieversuche, Einschränkungen im täglichen Leben und am Arbeitsplatz, soziale Einbindungen und auch die Einschätzungen der Erkrankungsschwere durch den Patienten selbst [AWMF e.V. 2012].

Da die Symptome und Symptomausprägungen bei der Fibromyalgie sehr unterschiedlich sind, können auch die Differentialdiagnosen sehr vielfältig sein. Um die Vielzahl der möglichen Erkrankungen einzugrenzen, gibt Tabelle 3 einen Überblick über die möglichen Differentialdiagnosen, wobei eine Einteilung bezüglich der verschiedenen Fachdisziplinen durchgeführt wurde.

fachspezifisch	**Differentialdiagnose**
allgemein	• funktionelle Syndrome, z.B. Reizdarmsyndrom
internistisch-rheumatologisch	• chronische entzündliche Erkrankungen der Muskulatur (Myositis ossificans, Dermatomyositis) • endokrinologische Erkrankungen (Hypothyreose) • Hämochromatose

fachspezifisch	Differentialdiagnose
internistisch-rheumatologisch	• entzündlich-rheumatische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Kollagenosen) • Infektionen mit Auswirkung auf das Bewegungssystem (Borreliose) • Psoriasis mit Gelenkbeteiligung • Tumorerkrankungen
orthopädisch	• Hypermobilität • lokale Enthesiopathien • myofasziale Schmerzsyndrome • Osteoporose • statisch muskuläre Dysbalancen
neurologisch	• entzündliche/degenerative neuromuskuläre Erkrankungen (Neuroborreliose) • Morbus Recklinghausen • muskuläre fokale Dystonien • Multiple Sklerose
psychiatrisch, psycho-therapeutisch	• anhaltende somatoforme Störung • Depression • posttraumatische Belastungsstörung • Somatisierungsstörung
pharmakologisch, toxisch	• Neben- und Wechselwirkungen von Medikamenten • Drogen
umwelt-medizinisch	• Symptomüberlappung mit vielen Erkrankungen ausgelöst durch verschiedene umweltmedizinsche Einflüsse, z.B. Multiple Chemical Sensitivity bzw. Idiopathic Environmental Intolerance

Tabelle 4: Differentialdiagnosen des FMS [verändert nach: Conrad 2003, S.468; Berghoff et al. 2005, S.712; Nowak 2010, S.195]

2.1.5 Ausblick bezüglich neuer Methoden der Diagnosestellung

In der wissenschaftlichen Praxis werden die ACR-Kriterien oft kontrovers diskutiert, da Untersuchungsmethoden wie die digitale Palpation von 4 kg/cm² oder die genaue Lokalisation der Tenderpoints sehr unterschiedlich durchgeführt werden können. Auch die alleinige Diagnosefindung anhand der 18 Hauptschmerzpunkte belichtet nur einen geringen Teil des Symptomkomplexes. Daher sollen die ACR-Kriterien nicht als reine Diagnosekriterien gewertet werden [Neeck 2007]. Vielmehr stellt der Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Beschwerden ein wichtiges Diagnosekriterium dar, nicht zuletzt wegen fehlender lokaler pathologischer Veränderungen an den Tenderpoints oder eindeutig nachweisbarer Ursachen der Erkrankung. Eine wichtige Rolle spielen dabei vor allem Entzündungen und Stoffwechselerkrankungen [Häuser 2009a].

Aufgrund der genannten Probleme bzw. Einschränkungen der ACR-Kriterien von 1990 werden in der aktuellen Leitlinie noch zwei weitere Kriterienkataloge zur Diagnosestellung empfohlen; zum einen die ACR-Kriterien von 2010 und deren Modifizierung und die Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Die Untersuchung der Tenderpoints als Kriterium ist dabei nicht notwendig [Eich et al. 2008]. Diese weiteren möglichen Kriterien werden im Folgenden vorgestellt, spielen jedoch für die Diagnosestellung der Fibromyalgie in dieser Arbeit keine Rolle.

Die ACR-Kriterien von 2010 sowie deren Modifizierung wurden (ebenso wie die 1990 entwickelten Kriterien) von Wolfe et al. (2010) definiert. Diese Weiterentwicklung der Ursprungskriterien erfolgte, da sich im Laufe der Jahre herausstellte, dass die Palpation der Tenderpoints entweder falsch oder gar nicht durchgeführt wurde, die Symptome wie Müdigkeit, Kognition oder somatische Symptome in den Kriterien nicht berücksichtigt wurden und Patienten, deren Anzahl an Tenderpoints oder Symptomen sich verringerte, die Kriterien der Fibromyalgie oft nicht mehr erfüllten. Die neuen Diagnosekriterien setzen sich aus zwei Punkteskalen zusammen: Zum einen der *widespread pain index* (WPI), der alle schmerzhaften Körpergebiete innerhalb der letzten Woche umfasst und zwischen 0 und 19 liegen kann und zum anderen die *symptom severity*-Skala (SS-Skala). Bei dieser Skala werden jeweils mit 0 bis 3 Punkten Müdigkeit, nichterholsamer Schlaf und kognitive Probleme innerhalb der letzten Woche sowie somatische Symptome allgemein (z.B. Muskelschmerz, Reizdarmsyndrom und Nervosität) bewertet, so dass ein Gesamtwert zwischen 0 und 12 Punkten erreichbar ist. Um die Diagnose Fibromyalgie stellen zu können, gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder muss der WPI mit ≥7 und die SS-Skala mit ≥5 bewertet werden oder die Werte des WPI müssen zwischen 3 und 6 liegen und die der SS-Skala über 9. Zusätzlich müssen die Symptome mindestens drei Monate vorhanden gewesen sein, und der Patient darf keine andere Erkrankung haben, die die Schmerzen erklären kann. Tenderpoints werden bei den modifizierten ACR-Kriterien nicht mehr berücksichtigt. Ausgefüllt wird der Fragebogen von einem Interviewer [Wolfe et al. 2010]. Die SS-Skala kann auch bei Patienten mit anderen rheumatischen oder nicht-rheumatischen Erkrankungen angewendet werden, um den Umfang an komorbiden Fibromyalgiesymptomen zu bestimmen [Wolfe et al. 2011b].

Im Jahr 2011 wurde eine Weiterentwicklung der ACR-Kriterien von 2010, die sog. modifizierten ACR-Kriterien, vorgestellt. Dazu wurde die ärztliche Schätzung der somatischen Symptome der SS-Skala durch die Summe aus drei vom Patienten selbst berichteten Symptomen ersetzt. Außerdem wurde eine sog. *fibromyalgia symptom scale* eingeführt. In die *fibromyalgia symptom scale* oder *fibromyalgianess scale* fließen die Werte der

modifizierten SS-Skala und des WPI ein. In der modifizierten SS-Skala, die nach Müdigkeit, nichterholsamem Schlaf und kognitiven Problemen fragt, werden hierzu die ursprünglich abgefragten somatischen Symptome durch die Frage nach Schmerzen oder Krämpfen im unteren Abdomen, Depression oder Kopfschmerzen innerhalb der letzten 6 Monate ersetzt. Auch hier kann eine Summe zwischen 0 und 12 Punkten erreicht werden. Die Veränderung des WPI besteht darin, dass Patienten selbst ihre Körpergebiete mit Schmerzen oder Empfindlichkeit beschreiben und dies nicht durch einen Arzt bestimmt wird. Die im WPI erzielten Punkte zwischen 0 und 19 und die in der modifizierten SS-Skala erzielten Punkte zwischen 0 und 12 werden addiert. Somit kann ein Wert zwischen 0 und 31 Punkten erreicht werden. Durch die Kombination der Werte können Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein negatives Outcome erkannt werden. Der gesamte Fragebogen kann somit vom Patienten selbst, -ohne die Anwesenheit eines Arztes bzw. Interviewers- ausgefüllt und in epidemiologischen und klinischen Studien durchgeführt werden. Die Beantwortung der Fragen sollte jedoch nicht zur Selbst-Diagnose eingesetzt werden und keinen Ersatz für eine ärztliche Diagnose darstellen [Wolfe et al. 2011b].

Die AWMF-Leitlinienkriterien wurden von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eingeführt und definieren die Fibromyalgie als generalisierte Schmerzen im Bereich des Achsenskeletts und in allen vier Extremitäten. Hinzu kommen die Symptome Müdigkeit, Schlafstörung und Schwellungs- oder Steifigkeitsgefühl in Händen, Füßen oder Gesicht innerhalb der letzten drei Monate jeweils mit einem Wert, der mit ≥1 auf einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10 angegeben werden muss. Andere körperliche Erkrankungen, die die Symptome bedingen könnten, müssen ausgeschlossen sein [Häuser et al. 2010a].

Nach welchen Kriterien die Diagnose Fibromyalgie gestellt werden sollte bzw. welche Methode den Goldstandard darstellt, bleibt weiterhin offen [Katz et al. 2006].

2.1.6 Risikomerkmale

Heute weiß man, dass die Erkrankung nicht entzündlich bedingt ist. Trotz unzähliger Untersuchungen und Versuche bleibt die Ursache jedoch weiterhin ungeklärt. Es lassen sich keine zugrundeliegenden körperlichen Veränderungen bei den Betroffenen nachweisen. Somit lassen sich bis heute nur Vermutungen über die Entstehung und Ursachen der Fibromyalgie anstellen. Eine Einschätzung der Erkrankungsschwere ist aufgrund mangeln-

der Beweise kaum möglich [Cathey et al. 1988]. Bezüglich der Ätiologie der Erkrankung existieren sehr unterschiedliche Ansätze. Deshalb werden im Folgenden nur die am häufigsten in der Literatur diskutierten möglichen Risikomerkmale vorgestellt.

Da das Fibromyalgiesyndrom familiär gehäuft auftritt, wird über einen **genetischen Aspekt** als Auslöser diskutiert [Pöyhiä et al. 2001; Arnold et al. 2004a]. Auch Polymorphismen des Serotoninrezeptorgens (5-HT2A-Rezeptor) sind mit dem Fibromyalgiesyndrom assoziiert [Lee et al. 2012].

In mehreren Studien wird über die Assoziation von **Serotonin** und dem Fibromyalgiesyndrom diskutiert. Das biogene Amin Serotonin kommt als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem vor und ist vor allem an der Schlafregulation und dem Schmerzempfinden beteiligt [Stratz et al. 1993]. Serotonin ist aber auch in enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa [Rassow et al. 2012] und Thrombozyten gespeichert und wird bei Entzündungen freigesetzt [Stratz et al. 1993]. Bei Fibromyalgiepatienten wurde zum einen eine Erniedrigung von Serotonin im Liquor [Russell et al. 1992a] und im Serum [Russell et al. 1992b; Stratz et al. 1993; Wolfe et al. 1997a] gefunden. Zum anderen fanden Stratz et al. (1993) in einer Studie heraus, dass eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Serotoninkonzentration im Serum und der Anzahl positiver Druckschmerzpunkte sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Serumserotoninspiegel und der dolorimetrisch gemessenen Druckempfindlichkeit besteht. Ein anderer Neurotransmitter, der bei Fibromyalgiepatienten im Liquor vermehrt nachgewiesen werden kann, ist die **Substanz P**, die bei der Schmerzübertragung von der Peripherie zum zentralen Nervensystem, aber auch bei Entzündungsprozessen eine Rolle spielt [Russell et al. 1994; Vaerøy et al. 1988]. Ebenfalls in erhöhten Konzentrationen wurde der erregende Neurotransmitter **Glutamat** im Liquor bei Fibromyalgiepatienten nachgewiesen. Eine Erhöhung von Substanz P und Glutamat wird mit einer Verstärkung zentraler Schmerzen assoziiert, eine Veränderung, die vermutlich auch dem FMS zugrunde liegt [Sarchielli et al. 2007].

Auch ein verändertes Zytokinmuster kann im Zusammenhang mit dem Fibromyalgiesyndrom stehen. Dieser Ansatz wird jedoch noch kontrovers diskutiert, da unterschiedliche Zytokinveränderungen in verschiedenen Studien publiziert wurden [Üçeyler et al. 2011]. So berichteten beispielsweise Gur et al. (2002) in einer Studie über eine Erhöhung des **proinflammatorischen Interleukin-8** und des **Interleukin-2-Rezeptors** bei Fibromyalgiepatienten. Eine Reduktion der **antiinflammatorischen Zytokine Interleukin-4** und **Interleukin-10** wurde von Üçeyler et al. (2006) gezeigt.

Im Zusammenhang mit chronischen generalisierten Schmerzen bzw. dem Fibromyalgiesyndrom wird eine **Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-**

Achse (HPA-Achse) diskutiert. In einer Studie mit Probanden, die ein erhöhtes psychosoziales Risikoprofil für die Entstehung von chronischen generalisierten Schmerzen hatten, zeigte sich, dass Probanden mit einer Funktionsstörung der HPA-Achse chronische Schmerzen im Verlauf entwickelten. Zu Störungen der Funktion der HPA-Achse gehören, entgegengesetzt zum normalen zirkadianen Rhythmus, niedrige Cortisolwerte morgens und hohe Cortisolwerte abends im Speichel sowie eine mangelnde Suppression im Dexamethasonhemmtest [McBeth et al. 2007].

Häufig scheint auch die psychische Komponente eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung zu spielen. So berichteten Egle et al. (2004) als Faktoren zur Entwicklung einer Fibromyalgie von einem Zusammenhang zwischen **Traumatisierung** und **psychosozialem Stress**. Vor allem körperliche Gewalt, sexueller Missbrauch und emotionale Vernachlässigung in der Kindheit werden genannt. Weiterhin wurde herausgefunden, dass Fibromyalgiepatientinnen oft körperlich traumatische Ereignisse erfuhren und in ihrer Kindheit in einer Umgebung geprägt von chronischem Schmerz lebten [Pöyhiä et al. 2001]. In einer Studie mit 88 Fibromyalgiepatientinnen im Rahmen von Renten- oder Schwerbehindertenverfahren wiesen 44 % der Patientinnen eine psychische Störung in der Vorgeschichte und 32 % biographische Belastungsfaktoren wie schweren sexuellen Missbrauch oder schwere körperliche Gewalterfahrung in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter auf. 12 % hatten keine psychosozialen Risikofaktoren [Häuser 2005]. Van Houdenhove et al. (2002) konnten nachweisen, dass Fibromyalgie- und Chronic-Fatigue-Syndrome-Patienten ein größeres Maß an Depression und Angst aufwiesen als Patienten mit Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis. Außerdem erfuhren sie mehr Stress im Privat- und Berufsleben. In der gleichen Studie wurde auch darüber berichtet, dass viele Fibromyalgiepatienten an dem Gefühl, nicht ernst genommen zu werden, litten, was oft durch das Unverständnis und die ablehnende Haltung von anderen Personen verstärkt wurde [van Houdenhove et al. 2002].

Auch Faktoren wie **Armut**, **Tabakrauchen**, **Übergewicht**, **geringe körperliche Aktivität** und eine **hohe Zahl an körperlichen Komorbiditäten** spielen bei der Entstehung der Fibromyalgie eine Rolle [Choi et al. 2010; Wolfe et al. 2011a].

Im Gegensatz zu Patientinnen mit inflammatorischer Arthritis und gesunden Kontrollgruppenpersonen litten Fibromyalgiepatientinnen häufiger am Reizdarmsyndrom, an Migränekopfschmerzen und an starken Menstruationsschmerzen [Pöyhiä et al. 2001].

Tabelle 4 dient der übersichtlichen Zusammenfassung der oben beschriebenen möglichen Risikomerkmale, die mit dem FMS assoziiert werden. Eine Einteilung erfolgt dabei nach genetischen, pathophysiologischen, psychischen und Lebensstilfaktoren.

Faktoren	mögliche, mit dem FMS assoziierte Risikomerkmale
genetische Faktoren	• familiäre Häufung • Genpolymorphismen des Serotoninrezeptors
pathophysiologische Faktoren	• Erniedrigung von Serotonin im Liquor und Serum • Erhöhung von Substanz P im Liquor • Erhöhung von Glutamat im Liquor • veränderte Zytokinmuster: Erhöhung des proinflammatorischen Interleukin-8 und des Interleukin-2-Rezeptors; Reduktion der antiinflammatorischen Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-10 • Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (morgens niedrige und abends hohe Cortisolwerte im Speichel, mangelnde Suppression im Dexamethasonhemmtest)
psychische Faktoren	• Traumatisierung und psychosozialer Stress (vor allem körperliche Gewalt, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung in der Kindheit) • Depression und Angst
Lebensstilfaktoren	• Armut • Tabakrauchen • Übergewicht • geringe körperliche Aktivität • hohe Zahl an körperlichen Komorbiditäten

Tabelle 5: Mögliche, mit dem FMS assoziierte Risikomerkmale

2.1.7 Therapieansätze

Um eine geeignete Therapieform zu finden, ist es wichtig, dass der Patient über seine Erkrankung und auch darüber, dass keine organischen Ursachen, sondern funktionelle Störungen zugrunde liegen und die Beschwerden somit nicht als gefährlich eingestuft werden, hinreichend aufgeklärt wird. Außerdem sollen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden und den Wünschen bzw. Komorbiditäten der Patienten angepasst werden. Die Hauptsymptome, auf die sich die Therapie konzentrieren sollte, sind Schmerzen, gestörter Schlaf, Stimmungsschwankungen (*mood disturbance*) und Müdigkeit. Die Therapie sollte insbesondere in schweren Fällen multidisziplinär aus pharmakologischen (vgl. Abschnitt 2.1.7.1) und nicht-pharmakologischen Anteilen (vgl. Abschnitt 2.1.7.2) aufgebaut sein. Zudem sollte sie sich vor allem auf eine Symptomlinderung und nicht die vollständige Beseitigung konzentrieren, um Enttäuschungen und Übermedikation zu vermeiden [Barkhuizen 2002].

Nach den aktuellen Fibromyalgie-Leitlinien wird bei leichten Erkrankungsformen in der Regel keine medikamentöse Therapie empfohlen. Die Patienten sollen lediglich zu körperlicher und geistiger Aktivität, sozialen Kontakten und dem Ausüben von Hobbies ermutigt werden. Für die Behandlung einer schweren Fibromyalgie gibt es verschiedene Konzepte, wie z.B. eine

auf 6 Monate zeitlich begrenzte medikamentöse Therapie, körperbezogene Therapien und die multimodalen Therapiekonzepte, die sich aus körperlich aktivierenden und psychotherapeutischen Behandlungen zusammensetzen [AWMF e.V. 2012].

2.1.7.1 Pharmakologische Therapieansätze

Häufig eingesetzte Medikamentenklassen sind Analgetika, Antidepressiva und Schlafmedikamente. Es gibt jedoch kein Medikament, das allen Betroffenen bezüglich aller Symptome helfen kann [Barkhuizen 2002]. Bis heute existieren nur symptombasierte Therapieansätze. Bislang gibt es in Deutschland, im Gegensatz zu den USA, in denen Pregabalin für das FMS zugelassen ist, kein zugelassenes Medikament.

Zur Symptomlinderung gelten **trizyklische Antidepressiva** als Basistherapeutika, dabei vor allem **Amitriptylin** in einer Dosierung von 10-50 mg pro Tag [Carette et al. 1986; Carette et al. 1994; Sommer et al. 2008]. Amitriptylin wirkt sich vor allem positiv auf Schmerzen, die Schlafqualität und Morgensteifigkeit aus [Carette et al. 1986; Ginsberg et al. 1996; Hannonen et al. 1998; Sommer et al. 2008].

Zur Fibromyalgiebehandlung werden ebenfalls **selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer** (SSRI) wie **Fluoxetin** mit 20-60 mg pro Tag und **Paroxetin** mit 20-40 mg pro Tag, die in Deutschland zur Therapie von Angst- und depressiven Störungen zugelassen sind, eingesetzt. Da sie jedoch eher auf Abgeschlagenheit und vegetative Begleitsymptome wirken, sollen sie vor allem bei Patienten, die neben der Fibromyalgie diese Symptome aufweisen, angewendet werden [Patkar et al. 2007; Sommer et al. 2008]. In einer Studie von Goldenberg et al. (1996) wurde gezeigt, dass sich durch eine Kombination der Medikamente Fluoxetin und Amitriptylin bessere Werte im FIQ, in der VAS für Schmerzen, bei allgemeiner Gesundheit und Schlaf ergeben als für das jeweilige Medikament alleine.

Der **Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer** (NSRI) **Duloxetin** (60-120 mg/Tag) reduziert ebenfalls die Schmerzen und verbessert die Lebensqualität von Fibromyalgiepatienten [Arnold et al. 2004b; Arnold et al. 2005]. Das Medikament sollte laut aktueller Leitlinie vor allem bei Patienten eingesetzt werden, die zusätzlich depressive Störungen bzw. generalisierte Angststörungen aufweisen; zwei Erkrankungen, für die Duloxetin in Deutschland zugelassen ist [Chappell et al. 2008; Goldstein et al. 2004; Russell et al. 2008].

Das als Agonist am μ–Opioid-Rezeptor und als Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wirkende **Opioid Tramadol** wirkt sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Paracetamol (37,5 mg Tramadol + 325 mg Paracetamol) positiv auf

Schmerzen, Tenderpoints, Steifigkeit und Lebensqualität [Bennett et al. 2003; Bennett et al. 2005a; Harten 2008; Russell et al. 2000; Sommer et al. 2008]. Trotzdem wird die Behandlung der Fibromyalgieerkrankung mit diesem Opiat aufgrund von Risiken für Missbrauch und Abhängigkeit sowie Hyperalgesie bei chronischer Einnahme in der aktuellen Leitlinie weder empfohlen noch abgelehnt [Arnold 2006; Chu et al. 2006]. In Deutschland ist Tramadol zur Behandlung von Schmerzen, nicht jedoch zur Behandlung der Fibromyalgie, zugelassen.

Das in Deutschland als Antiepileptikum und bei neuropathischen Schmerzen zugelassene **Antikonvulsivum Pregabalin** verbessert bei Fibromyalgiepatienten Abgeschlagenheit, Schlafqualität, Lebensqualität, Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die soziale Funktionsfähigkeit sowie in höheren Dosen zusätzlich die Schmerzen [Crofford et al. 2005; Harten 2008]. Die Effektivität der Behandlung von Fibromyalgiepatienten konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden [Arnold et al. 2008; Crofford et al. 2005; Crofford et al. 2008; Mease et al. 2008; Pauer et al. 2011]. Wie zuvor erwähnt, ist Pregabalin zur Behandlung der Fibromyalgie in den USA bereits zugelassen, in Deutschland jedoch noch nicht.

Gabapentin, das eine ähnliche Wirkung wie Pregabalin besitzt und in Deutschland ebenfalls als Antiepileptikum und zur Therapie von Schmerzen durch diabetische Polyneuropathie und durch postherpetische Neuralgie eingesetzt wird, verbessert vor allem die Schmerzsymptomatik bei Fibromyalgiepatienten [Arnold et al. 2007; Harten 2008].

Insgesamt werden bei Erkrankungen, die mit Schmerzen und Entzündungen assoziiert sind, häufig **nicht-steroidale Antirheumatika** (NSAR) als Analgetikum eingesetzt. Eine Verbesserung der fibromyalgiebedingten Symptomatik durch alleinige Gabe von NSAR konnte in drei Studien jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine positive Wirkung konnte nur durch die Kombination von Amitriptylin und Naproxen sowie Ibuprofen und Alprazolam erzielt werden [Goldenberg et al. 1986; Russell et al. 1991; Yunus et al. 1989]. Barkhuizen (2002) beschreibt in einer Studie, dass NSAR nicht bei zentralen Schmerzen wirken und sie nur in Kombination mit anderen zentral wirkenden Analgetika eingesetzt werden sollten. Obwohl in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass nicht-steroidale Antirheumatika als Monotherapie keine signifikanten Verbesserungen erzielen und die Behandlung nicht empfohlen wird, findet sich diese Substanzgruppe trotzdem noch im Therapieplan vieler Fibromyalgiepatienten [Goldenberg et al. 1986; Russell et al. 1991; Sommer et. al. 2008; Yunus et al. 1989].

Hypnotika, **Anxiolytika** und **Neuroleptika** sollten nicht zur Behandlung der Fibromyalgie angewendet werden. Bei der Gabe von Hypnotika und Anxiolytika konnte kein Einfluss auf die Schmerzsymptomatik nachgewiesen werden. Durch die Neuroleptikaeinnahme konnte zum einen keine Symptomverbesserung erzielt werden und zum anderen waren die Nebenwirkungen zu groß. Das **Narkotikum Ketamin** und das **Lokalanästhetikum Lidocain**, die zu einer kurzfristigen Schmerzreduktion führen, sollten wegen der intravenösen Applikation von der Therapie ausgeschlossen werden [McCleane 2000; Sörensen et al. 1995; Sörensen et al. 1997; Sommer et al. 2008].

Auch eine Therapie mit verschiedenen **Virostatika** (z.B. Valacyclovir [Kendall et al. 2004]) oder **Hormonen** (z.B. Dehydroepiandrosteron [Finckh et al. 2005], Calcitonin [Bessette et al. 1998], Hydrokortison [McKenzie et al. 1998]) jeglicher Art wird aus verschiedenen Gründen wie schweren Nebenwirkungen, geringer Wirkung oder zu geringer Datenlage nicht empfohlen [Sommer et al. 2008].

Dopaminagonisten, wie z.B. das zur Therapie des Parkinsonsyndroms oder des restless-legs-Syndroms zugelassene Medikament **Pramipexol**, sollten aufgrund von zu geringer Wirksamkeit und Verträglichkeit vermieden werden. Aufgrund geringer Wirksamkeit bezüglich Schmerz bzw. hoher Nebenwirkungen sollen **Muskelrelaxantien** bzw. der **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Milnacipran** laut aktueller Leitlinie nicht mehr zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms eingesetzt werden [AWMF e.V. 2012].

Zusammenfassend zeigt Tabelle 5 eine von der AWMF bezüglich der aktuellen Leitlinie zur Fibromyalgie erarbeitete Zusammenfassung der pharmakologischen Therapieverfahren und ihrem jeweiligen Empfehlungsgrad.

pharmakologische Therapieverfahren	**Empfehlungsgrad**
Amitriptylin	Empfehlung
Duloxetin	Empfehlung bei komorbider depressiver oder generalisierter Angststörung
Pregabalin	offene Empfehlung (off-label-use)
Serotoninwiederaufnahmehemmer (Fluoxetin, Paroxetin)	offene Empfehlung bei komorbider depressiver Störung
Opioide schwach (Tramadol) Paracetamol Metamizol	keine positive oder negative Empfehlung möglich
Cannabinoide Flupirtin Monoaminooxidasehemmer Muskelrelaxantien	negative Empfehlung

pharmakologische Therapieverfahren	Empfehlungsgrad
Anxiolytika Dopaminagonisten Hormone Hypnotika Ketamin Lokalanästhetika Milnacipran Natriumoxybat Neuroleptika Nicht-steroidale Antirheumatika Opioide stark Serotoninrezeptoragonisten (Tropisetron) Virostatika	stark negative Empfehlung

Tabelle 7: Pharmakologische Therapieverfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad [verändert nach: AWMF e.V. 2012, S.7]

2.1.7.2 Nicht-pharmakologische Therapieansätze

Da der Verlauf der Fibromyalgieerkrankung typischerweise sehr konstant und langjährig ist, sind auch nicht-pharmakologische Therapieverfahren sinnvoll, die der Patient selbst erlernen und zuhause durchführen kann und somit die Beschwerden selbst lindern kann.

Körperlich aktivierende Therapien (physiotherapeutische und alternative Verfahren):

Ein wichtiger Bestandteil der Fibromyalgietherapie ist das regelmäßige **Ausdauertraining**, das auch nach einer angeleiteten Therapieeinheit selbstständig weiter fortgeführt werden sollte. Es eignen sich Sportarten wie Aquajogging [Assis et al. 2006], Nordic-Walking [Mannerkorpi et al. 2010], Aerobic-Übungen [Gowans et al. 2004] und ähnliche aktive Betätigungen, die 2 bis 3 Mal pro Woche für 30 Minuten ausgeübt werden [Busch et al. 2008]. Auch ein regelmäßiges **Krafttraining** wird von den aktuellen Leitlinien als Therapieoption empfohlen [Jones et al. 2002; Kingsley et al. 2005].

Eine Verbesserung in Bezug auf Schmerzen und andere Einschränkungen wie Energielosigkeit, psychisches Wohlbefinden oder emotionales Befinden kann durch die **medizinische Trainingstherapie** bestehend aus aerobem Ausdauertraining, Muskelkrafttraining und Muskeldehnung erzielt werden [Buckelew et al. 1998; Da Costa et al. 2005; Martin et al. 1996; Matsutani et al. 2007; Valim et al. 2003; Wigers et al. 1996]. Außerdem können Fibromyalgiepatienten Ausdauertraining und Dehnungsübungen, z.B. Trocken- und Wasser-

gymnastik in Gruppen, was unter dem Begriff **Funktionstraining** zusammengefasst wird, verordnet bekommen [AWMF e.V. 2012].

Generell konnte gezeigt werden, dass sich der Allgemeinzustand von Patienten, die sich körperlich betätigten, deutlich mehr verbesserte als von Patienten, die keinen sportlichen Aktivitäten nachgingen [Fontaine und Haaz 2007]. Vor allem durch körperliches Ausdauertraining können einige Patienten eine langfristige Symptomreduktion erzielen. Allerdings müssen die sportlichen Aktivitäten regelmäßig und kontinuierlich durchgeführt werden, da sonst der positive Effekt nach einiger Zeit wieder nachlässt [Tomas-Carus et al. 2007; Tomas-Carus et al. 2008].

Eine Zusammenfassung der physikalischen bzw. physiotherapeutischen Verfahren und ihrem jeweiligen Empfehlungsgrad für Fibromyalgiepatienten, erarbeitet von der AWMF, wird in Tabelle 6 aufgelistet.

Physiotherapie und physikalische Verfahren	**Empfehlungsgrad**
Funktions-, Krafttraining	starke Empfehlung
Ganzkörperwärme mit wassergefilterter milder Infrarot-A-Strahlung Krankengymnastik Lymphdrainage Osteopathie Physiotherapie Ultraschall/Reizstrom	keine positive oder negative Empfehlung möglich
Chirotherapie Ganzkörperkälte Laser Magnetfeld, transkranielle Magnetfeldstimulation	negative Empfehlung
Massage	stark negative Empfehlung

Tabelle 8: Physiotherapie und physikalische Verfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad [verändert nach: AWMF e.V. 2012, S.8]

Zur Reduktion von Schmerzen und zur Verbesserung der Lebensqualität können neben **meditativen Bewegungstherapien** wie Tai-Chi, Qi-Gong oder Yoga auch Balneo- und Spa-Therapien ausprobiert werden [Da Silva et al. 2007; Dönmez et al. 2005; Evcik et al. 2002; Haak und Scott 2008; Neumann et al. 2001; Wang et al. 2010]. In der aktuellen Leitlinie wird auch die zeitlich befristete Anwendung von **Akupunktur** als mögliche Therapieoption in Erwägung gezogen [Deluze et al. 1992].

Eine Übersicht der komplementären Therapieverfahren für Fibromyalgiepatienten mit dem jeweiligen Empfehlungsgrad, erarbeitet von der AWMF, wird in Tabelle 7 dargestellt.

komplementäre Therapieverfahren	**Empfehlungsgrad**
meditative Bewegungstherapien	starke Empfehlung
Akupunktur	offene Empfehlung
Eliminationsdiät vegetarische Kost/Heilfasten	keine positive oder negative Empfehlung möglich
Homöopathie, Reiki	negative Empfehlung
achtsamkeitsbasierte Stressreduktion als Monotherapie	stark negative Empfehlung
Atemtherapie Ergotherapie Fußzonenreflextherapie	keine Aussage

Tabelle 9: Komplementäre Therapieverfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad [verändert nach: AWMF e.V. 2012, S.7]

Multimodale Therapie:

Eine positive Wirkung auf verschiedene Symptome der Fibromyalgie weist die **multimodale Schmerztherapie** auf. Erforderlich dafür ist eine interdisziplinäre Diagnostik durch mindestens zwei Fachdisziplinien, wobei eine psychiatrisch, psychologisch oder psychosomatisch ausgerichtet sein muss. Gleichzeitig werden mindestens drei aktive Therapieverfahren durchgeführt, z.B. Psychotherapie, Entspannungsverfahren, Ergotherapie, Arbeitsplatztraining oder ähnliche Verfahren. Der Behandlungsverlauf wird anhand von standardisierten Verfahren interdisziplinär kontrolliert [Brockow et al. 2007; Häuser et al. 2009c; Lemstra und Olszynski 2005].

Wie bereits erwähnt, sind die **psychotherapeutischen Verfahren** ein wichtiger Baustein der multimodalen Therapieversuche [AWMF e.V. 2012].

Im Rahmen der multimodalen Therapien wird auch die Kombination aus **Entspannungsverfahren und aerobem Training** vorgeschlagen. Verbesserungen sollen hauptsächlich bezüglich Schmerzen und Lebensqualität erzielt werden [Cedraschi et al. 2004; Mannerkorpi et al. 2000]. Als alleinige Therapiemaßnahme sollen Entspannungsverfahren jedoch nicht eingesetzt werden, sondern nur als Kombinationstherapie [Hammond and Freeman 2006].

Auch die Kombination von **aerobem Training und kognitiven Verhaltenstherapien** kann im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes zur Verbesserung der Lebensqualität angewendet werden. Die kognitiven Verhaltenstherapien können auch als Monotherapie eingesetzt werden [Burckhardt et al. 1994; Falcão et al. 2008; Hammond und Freeman 2006; van Koulil et al. 2010]. Sie setzen sich zusammen aus kognitiver und operanter Ver-

haltenstherapie. Mit kognitiven Verhaltenstherapien sollen Strategien zur Bewältigung von Problemen, die durch die Erkrankung entstehen, erlernt werden. Es werden z.B. progressive Muskelentspannungstechniken, *self-instructional-training* und Strategien zum Umgang mit chronischen Schmerzen, täglichen Aktivitäten sowie zum Lösen von Problemen durchgeführt. Dadurch sollen verschiedene Symptome der Fibromyalgieerkrankung wie Angst, Depression, Schmerz und die generelle Schwere des Krankheitsgrades verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit sowie emotionale Verstimmungen verbessert werden [García et al. 2006; Redondo et al. 2004; Thieme et al. 2006]. Ziel der operanten Verhaltenstherapie ist die Veränderung des Schmerzverhaltens z.B. durch Bestrafung. Hierzu werden rote Karten bei Äußerungen zum Schmerzverhalten und grüne Karten zur Verstärkung des gesunden Verhaltens gezeigt.

Zudem kann **Biofeedback** eingesetzt werden, das durch eine veränderte Selbstwahrnehmung Schmerzen reduzieren, Schlaf verlängern, aber auch die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhaustage verringern soll [Buckelew et al. 1998; Thieme et al. 2003; Thieme et al. 2006; van Santen et al. 2002]. Allerdings soll diese Therapieform auch eher ein Bestandteil der kognitiven Verhaltenstherapie sein und nicht als Monotherapie dienen [AWMF e.V. 2012].

2.1.8 Fibromyalgiepatienten und das Gesundheitssystem

Ein weiteres Problem, das aus der schwierigen und eher unbefriedigenden Diagnosestellung resultiert, ist die häufige Inanspruchnahme des Gesundheitssystems. Viele Fibromyalgiepatienten weisen eine hohe Anzahl von Arztbesuchen, Arztwechseln, aber auch Operationen und verschiedenen medikamentösen Therapien auf [Häuser 2005]. Die am häufigsten angewendeten Therapieverfahren reichen von Krankengymnastik und passiver Physiotherapie bis zu psychologischen Therapieversuchen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass aufgrund der Beschwerden am Bewegungsapparat häufig operative Eingriffe beispielsweise an Extremitäten, Karpaltunnel und Wirbelsäule durchgeführt wurden, vor allem ab Beginn der Schmerzgeneralisierung der Erkrankten [Müller et al. 2000; Wolfe et al. 1997b]. Auch die pharmakologischen Therapiemaßnahmen spielen eine wichtige Rolle. Durchschnittlich wurden von Fibromyalgiepatienten 2,7 Medikamente aufgrund ihrer Erkrankung eingenommen [Wolfe et al. 1997b]. Eine Studie von Müller et al. (2000) zeigte, dass am häufigsten nicht-steroidale Antirheumatika, gefolgt von Antidepressiva, einfachen Analgetika und Homöopathika eingenommen wurden. Auf starke Analgetika, Muskelrelaxantien, Sedativa und Kortikosteroide entfiel nur ein geringer Anteil. Ein weiterer Aspekt der Erkrankung ist, dass Fibromyalgiepatienten viele verschiedene Fachdisziplinen konsultieren. So wurden durchschnittlich fünf Fachrichtungen aufgrund der generalisierten Schmerzen aufgesucht,

dabei steht der Orthopäde an erster Stelle. Mehr als 70 % der Patienten waren sogar bereits in stationärer Behandlung. Trotz der unterschiedlichen Therapiemaßnahmen erlebten die Patienten jedoch nur mittelgradige Verbesserungen ihrer Symptome [Müller et al. 2000]. In einer anderen Studie von Wolfe et al. (1997b) gaben Fibromyalgiepatienten durchschnittlich pro Jahr 10 ambulante Arztbesuche an sowie einen Krankenhausaufenthalt alle 3 Jahre.

Bezüglich der jährlichen Kosten pro Fibromyalgiepatient existieren unterschiedliche Zahlen je nach durchgeführter Studie und Jahr der Studie. Wolfe et al. (1997b) gab jährliche Kosten in Höhe von US$ 2274 pro Patient an, wobei der größte Teil auf Krankenhausaufenthalte sowie Medikamente entfiel. Diese Summe war vergleichbar mit den jährlichen Kosten für ältere Patienten (Durchschnittsalter 65,5 Jahre) mit Osteoarthritis [Singh et al. 1996].

Aus amerikanischen Krankenversicherungsdaten ging eine Gesamtsumme von US$ 5945 pro Patient und Jahr hervor, was den doppelten Kosten eines Patienten ohne Fibromyalgie entsprach [Robinson et al. 2003].

In einer Studie von Berger et al. (2007) wurden die mittleren jährlichen Gesamtkosten im Bereich des Gesundheitswesens sogar auf US$ 9573 für Fibromyalgiepatienten geschätzt, im Gegensatz zu US$ 3291 bei Patienten ohne Fibromyalgie. Abbildung 3 zeigt die genaue Zusammensetzung der aus einer amerikanischen Datenbank ermittelten Kosten für Fibromyalgiepatienten und eine Vergleichsgruppe ohne Fibromyalgieerkrankung aufgeschlüsselt nach Kosten für die stationäre Versorgung (rot), die ambulante Versorgung (grün), die Schmerzmedikation (gelb), andere Medikamente (blau) und andere medizinische Versorgungsmaßnahmen (orange).

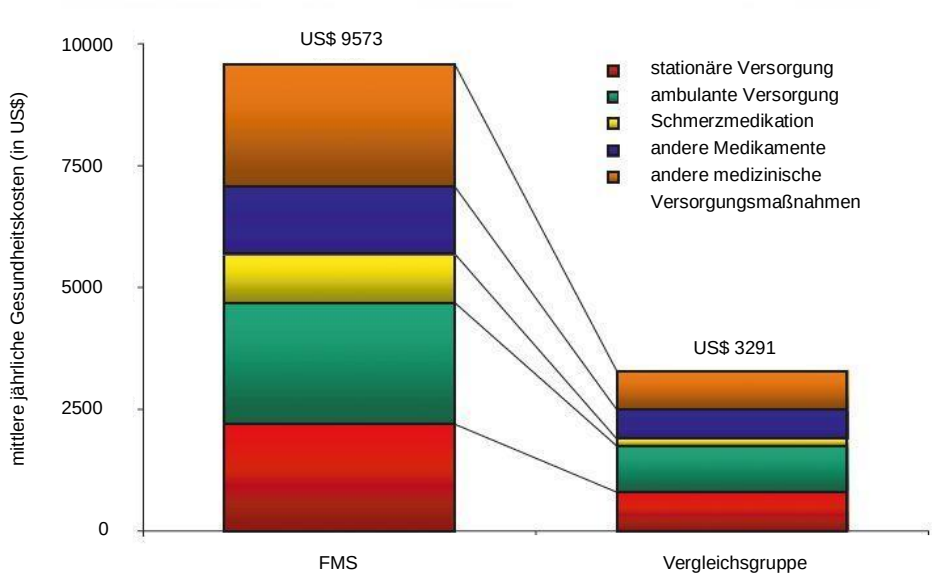

Abbildung 3: Jährliche Gesundheitskosten eines Fibromyalgiepatienten [verändert nach: Berger et al. 2007, S.1507]

In einer weiteren Studie wurden Fibromyalgiepatienten mit Patienten, die an rheumatoider Arthritis litten, verglichen. Es zeigte sich, dass das Fibromyalgiesyndrom mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten wie psychischen und affektiven Störungen, Krankheiten des Respirations- und Verdauungssystems, Rücken- oder Nackenschmerzen sowie anderen Krankheiten des muskuloskelettalen Systems und des Bindegewebes assoziiert war als die rheumatoide Arthritis. Die Anzahl an Notaufnahmenbesuchen, ambulanten Terminen, Labor- und Radiologieterminen und Physiotherapien war ebenfalls deutlich größer als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Ein Vergleich der gesamten jährlichen Ausgaben war mit US$ 10911 für Fibromyalgiepatienten zwar etwas höher, aber vergleichbar mit der Summe von US$ 10716 für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Mehr als ein Drittel dieser Gesamtkosten entfielen auf ambulant verordnete Medikamente [Silverman et al. 2009].

In Bezug auf entstehende Kosten aufgrund von verminderter Arbeitsfähigkeit zeigte sich in dieser Studie weiterhin, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis mehr Arbeitsfehltage hatten als Fibromyalgiepatienten (64,7 % der Fibromyalgiepatienten gaben Arbeitsfehltage an; 79,5 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis gaben Arbeitsfehltage an, $p<0,05$). Die sich ergebenden Kosten für Arbeitsfehlzeiten sowie die Kosten für kurzfristige Ausfallzeiten waren für beide Erkrankungen sehr ähnlich. Für Patienten mit Fibromyalgie mussten US$ 3316 für Arbeitsfehltage bzw. US$ 755 für kurzfristige Ausfallzeiten und für Patienten mit rheumatoider Arthritis US$ 3127 bzw. US$ 1064 aufgebracht werden. Jedoch war der Prozentsatz an Fibromyalgiepatienten, die kurzfristige Ausfallzeiten hatten, größer als der der Patienten mit rheumatoider Arthritis [Silverman et al. 2009].

2.1.9 Fibromyalgiepatienten und Arbeitsfähigkeit

Fibromyalgiepatienten haben aufgrund ihres Krankheitsbildes Schwierigkeiten bei alltäglichen Aktivitäten und bei der Arbeit [Campbell and Bennett 1986].

In einer Studie von Cathey et al. (1988) mit 156 Fibromyalgiepatienten (zwischen 18 und 65 Jahren) zeigte sich, dass 60,4 % der arbeitenden Fibromyalgiepatienten eine Fehlzeit von mehr als 5 Tagen aufgrund ihrer Erkrankung in den 6 Studienmonaten hatten. Mehr als 8 % gaben sogar 7 und mehr Arbeitsfehltage an. Auch Patienten ohne Arbeit konnten an vielen Tagen ihren alltäglichen Aktivitäten aufgrund der Fibromyalgieerkrankung nicht nachgehen. In der gleichen Studie zeigte sich, dass es nicht nur zu vermehrten Arbeitsfehlzeiten, sondern auch zu Veränderungen der Arbeitsplätze und Arbeitseinstellungen bei Fibromyalgiepatienten kam. 29 % der arbeitenden Studienteilnehmer berichteten, dass sie wegen ihrer Erkrankung die Arbeit wechseln mussten und 42 % der Fibromyalgiepatienten, die

keinen Beruf mehr ausübten, gaben an, dass sie wegen ihrer Erkrankung aufhören mussten zu arbeiten.

Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen den Symptomen von Fibromyalgiepatienten und einer frühen Berentung [Markkula et al. 2012].

In einer Längsschnittstudie über mehrere Jahre von Wolfe et al. (1997c) mit 1604 Fibromyalgiepatienten gaben 64,3 % der Probanden an, alle oder die meisten Tage arbeiten zu können. Andererseits zeigte sich, dass 26,5 % aller Probanden mindestens eine Arbeitsunfähigkeitsleistung bekamen. Als wichtiger Indikator für langfristige Arbeitsunfähigkeit gelten die *US Social Security disability payments*. Ca. 16 % der Studienteilnehmer bekamen diese Vergütung im Vergleich zu 2,5 % der allgemeinen Bevölkerung der USA. Mehr als 70 % der Probanden dieser Studie, die sich selbst als arbeitsunfähig bezeichneten, erhielten Arbeitsunfähigkeitsleistungen.

Von 620 an Fibromyalgie leidenden Krankenhauspatienten einer US-amerikanischen Studie gaben 15 % an, zum Zeitpunkt der Studie Arbeitsunfähigkeitsleistungen zu bekommen und 25 % bezeichneten sich selbst als vollständig arbeitsunfähig [Cathey et al. 1990].

Beim Vergleich der Arbeitsfähigkeit von Fibromyalgiepatienten, Kontrollpatienten mit chronischen Schmerzen an mehreren Körperregionen und gesunden Kontrollpersonen berichteten 31 % der Fibromyalgiepatienten, arbeitsunfähig zu sein, im Gegensatz zu 10,5 % der anderen Schmerzpatienten und 2,2 % der gesunden Studienteilnehmer. Weiterhin berichteten 26 %, eine Berufsunfähigkeitsrente zu bekommen, im Gegensatz zu 9,2 % und 3 % der anderen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen [White et al. 1999].

2.2 Pregabalin zur Fibromyalgiebehandlung

Pregabalin (Synonyme: (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexan-Säure, CI-1008, S(+)-3-isobutyl GABA) mit dem Handelsnamen Lyrica ist seit 2007 von der US Food and Drug Administration als erstes Medikament zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen [Kim et al. 2009]. Hersteller des Präparates ist die Pharmafirma Pfizer Inc. In fünf randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die mehr als 3800 Patienten umfassten, konnte die Sicherheit und Effektivität der Behandlung von Fibromyalgiepatienten mit Pregabalin gezeigt werden [1. Studie: Crofford et al. 2005, 2. Studie: Mease et al. 2008, 3. Studie: Crofford et al. 2008, 4. Studie: Arnold et al. 2008, 5. Studie: Pauer et al. 2011].

In den USA ist Pregabalin ebenfalls als Antikonvulsivum und zur Therapie von neuropathischen Schmerzen bei diabetischer peripherer Neuropathie und Postzosterschmerzen zugelassen [Spaeth 2008; Tassone et al. 2007]. In der Europäischen Union bekam Pregabalin die Zulassung für generalisierte Angststörungen sowie periphere und zentrale neuropathische Schmerzen und Epilepsie [Spaeth 2008]. Für Fibromyalgie fehlt die Zulassung noch.

2.2.1 Pharmakologie

Pregabalin wird aufgrund seiner Wirkung als Gamma-Aminobuttersäure-Analogon bezeichnet [Boomershine 2010]. Das biogene Amin GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist ein inhibitorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem, der analgetische, krampflösende und angstlösende Effekte durch den GABA-Rezeptor übermittelt [Kim et al. 2009]. Von diesem GABA-Rezeptor gibt es unterschiedliche Isoformen. Der ionotrope GABA-A-Rezeptor ist ein ligandengekoppelter Chloridkanal, der durch den Chlorideinstrom in die Nervenzelle eine Hyperpolarisation bewirkt und somit ein Aktionspotenzial verhindert [Horn 2009]. Der metabotrope GABA-B-Rezeptor ist sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert. Durch die G-Protein-Kopplung kommt es zu einer Erhöhung der Adenylatcyklasenaktivität, die zu einem Kalium-Ausstrom über Ionenkanäle führt. Präsynaptisch wird dadurch der Kalziumeinstrom vermindert, was wiederum zu einer Hyperpolarisation und Hemmung der Transmitterfreisetzung führt. Auch postsynaptisch kommt es zu einer Hyperpolarisation, die nachfolgende Aktionspotenziale verhindert [Horn 2009]. Außerdem gibt es einen GABA-C-Rezeptor, der sich jedoch, abgesehen von einer fehlenden Medikamentenwirkung, kaum vom GABA-A-Rezeptor unterscheidet [Horn 2009].

Nun stellt sich jedoch die Frage, welcher Zusammenhang zwischen Pregabalin und GABA besteht, denn Pregabalin hat keine Affinität zu den beschriebenen Rezeptoren, wird nicht in GABA umgewandelt, blockiert nicht die GABA-Aufnahme und ändert auch nicht dessen Abbau [Corrigan et al. 2001; Fehrenbacher et al. 2003]. Die zelluläre GABA-Konzentration bleibt gleich [Ben-Menachem 2004; Errante und Petroff 2003]. Es wirkt somit weder als Antagonist noch als Agonist von GABA [Corrigan et al. 2001; Fehrenbacher et al. 2003].

Strukturell ist Pregabalin abgeleitet vom chemischen Grundgerüst des Neurotransmitters GABA. Der Unterschied liegt in einer zusätzlichen aliphatischen Seitenkette am 3. Kohlenstoffatom [Taylor et al. 2007]. In den Abbildungen 4 und 5 werden die chemischen Strukturformeln von Pregablin und GABA dargestellt. In pharmakologischen Mechanismen ähnelt Pregabalin dem ebenfalls von GABA abgeleiteten Medikament Gabapentin, das als Antiepileptikum und bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird [Taylor et al. 2007]. Die Strukturformel von Gabapentin ist in Abbildung 6 dargestellt.

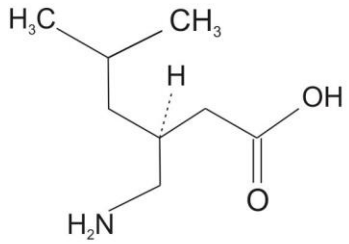

Abbildung 4: Strukturformel von Pregabalin

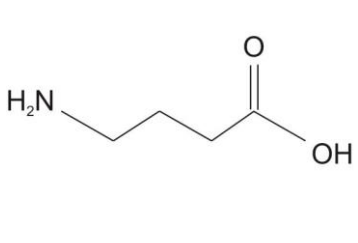

Abbildung 5: Strukturformel von GABA

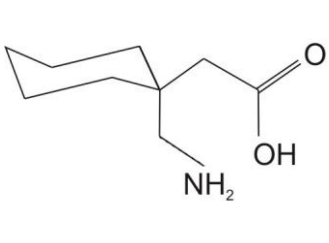

Abbildung 6: Strukturformel von Gabapentin

Chemisch betrachtet ist Pregabalin ein hydrophiles Molekül, so dass es in Lipiden wie der Zellmembran unlöslich ist. Bei neutralem pH ist es doppelt geladen [Taylor et al. 2007].

Pregabalin ist ein Ligand eines präsynaptischen Rezeptors, der eine Untereinheit von einem spannungsabhängigen Kalziumkanal ist [Qin et al. 2002]. Lokalisiert sind diese Kalziumkanäle hauptsächlich im Gehirn und im Rückenmark [Bian et al. 2006; Taylor und Garrido 2008]. Kommt es zu einer Ladungsverschiebung und somit zur Depolarisation der Plasmamembran erregbarer Zellen, ändert sich die Konfiguration der Kanäle und Kalzium kann in die Zelle einströmen [Qin et al. 2002]. In Abbildung 7 wird der schematische Aufbau eines spannungsabängigen Kalziumkanals mit seinen vier Untereinheiten und der Pregabalinbindungsstelle dargestellt. Die spannungsabhängigen Kalziumkanäle bestehen aus einem Proteinkomplex mit mehreren Untereinheiten [Catterall 2000]: die porenbildende α1-Unter-

einheit [Perez-Reyes et al. 1989] und die regulatorischen Untereinheiten α2δ, β und γ [Ellis et al. 1988; Jay et al. 1990; Ruth et al. 1989]. Dabei spielt die α2δ-Untereinheit eine besondere Rolle, da sie Bindungsstelle für Pregabalin und Gabapentin ist [Brown und Gee 1998; Bryans und Wustrow 1999; Gee et al. 1996; Williams et al. 1992]. Die Untereinheiten α1 und α2-δ sind Transmembranproteine, β liegt vollständig intrazellulär [Taylor 2009].

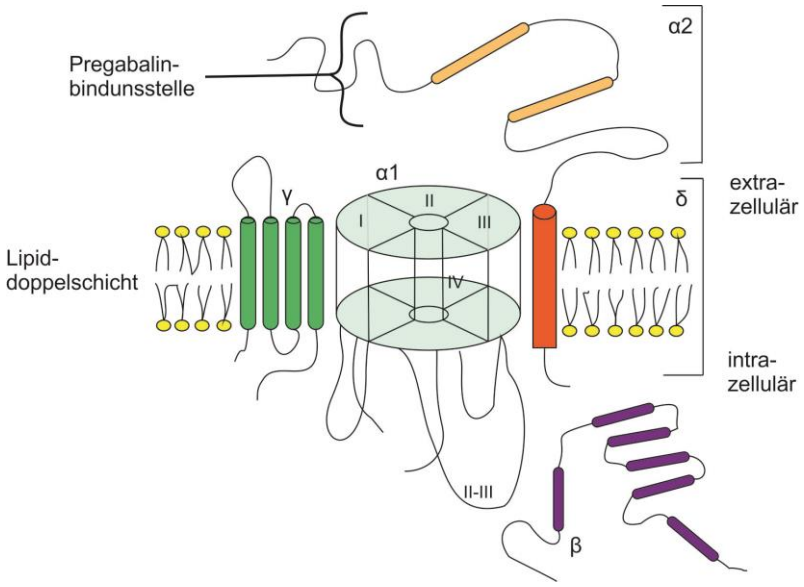

Abbildung 7: Spannungsabhängiger Kalziumkanal mit vier Untereinheiten [verändert nach: Taylor et al. 2007, S.139]

- die α1-Untereinheit (I-IV)
- die verbundenen Untereinheiten α2 (extrazellulär) und δ, die das α2-δ-Protein mit einer Transmembrandomäne beinhalten
- die komplett zytosolisch liegende β-Untereinheit
- die γ-Untereinheit

In verschiedenen Studien wurde herausgefunden, dass die α2δ-Untereinheit aus vier Subtypen besteht: α2δ-1, -2, -3 und -4. Pregabalin bzw. Gabapentin kann mit hoher Affinität nur an die Subtypen α2δ-1 und -2, jedoch nicht an die Subtypen α2δ-3 [Marais et al. 2001] oder -4 binden [Qin et al. 2002]. Lokalisiert ist der Subtyp α2δ-1 im Neokortex, in der Amygdala, im Hippocampus, im Striatum und im Hinterhorn des Rückenmarks, der Subtyp α2δ-2 befindet sich vor allem im Cerebellum und in den Epiphysenstielen [Taylor et al. 2007].

Durch die Bindung von Pregabalin an die Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals kommt es zu einer Aktivitätsänderung des Kanals und somit zur Änderung der neuronalen Erregbarkeit, so dass der Kalziumeinstrom in das Nervenende sinkt [Fink et al. 2002; Stefani et al. 1998]. Dadurch wird die Verschmelzung der synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran verhindert und die Freisetzung von synaptischen Vesikeln, die die Neurotransmitter Glutamat, Noradrenalin und Substanz P enthalten, vermindert [Dooley et al. 2000a (Glutamat); Dooley et al. 2000b (Noradrenalin); Fehrenbacher et al. 2003 (Substanz

P); Häuser et al. 2009b; Maneuf et al. 2001; Micheva et al. 2006]. Dargestellt wird dieser Prozess schematisch in Abbildung 8.

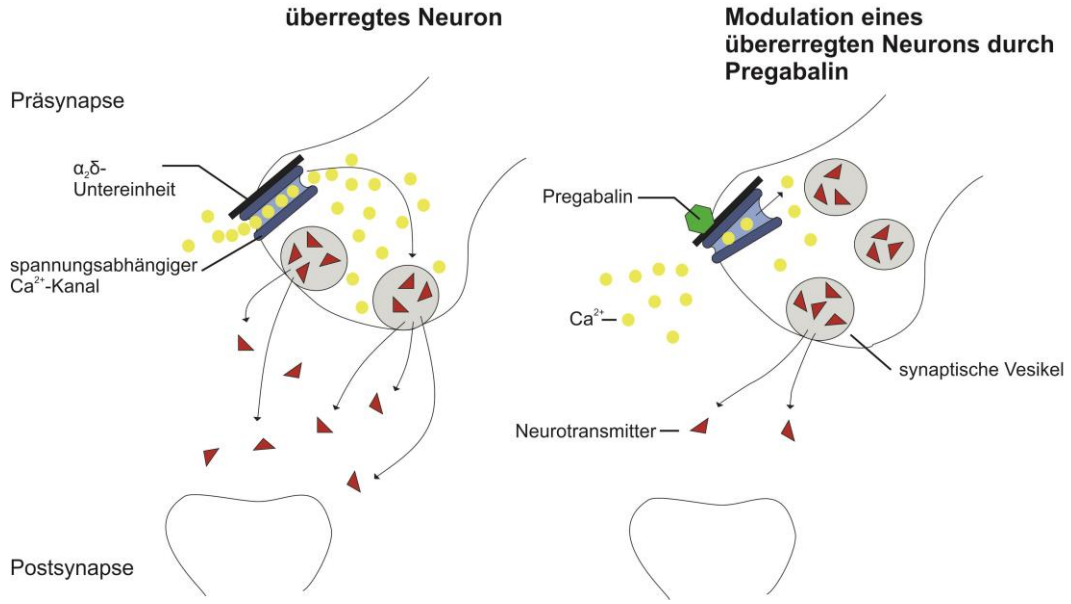

Abbildung 8: Pregabalin-Bindung an α2δ-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle [verändert nach: Volz und Stieglitz 2010, S.71]

Pregabalin verringert vor allem die vermehrte Neurotransmitterausschüttung, wenn eine Übererregung der Nervenzelle vorliegt [Fink et al. 2002; Volz und Stieglitz 2010]. Die Kalziumkanäle bzw. die Transmitterfreisetzung werden durch hohe Pregabalindosen nicht komplett blockiert [Ben-Menachem 2004].

Durch die Interaktion von Ligand und Rezeptor und daraus resultierender verminderter Neurotransmitterfreisetzung wird der inhibitorische Effekt von GABA imitiert [Boomershine 2010]. Diese Bindung ist vermutlich auch entscheidend für die antiepileptische, analgetische und anxiolytische Wirkung [Crofford et al. 2005; Gee et al. 1996; Taylor 2004].

Als Erklärungsversuch für die analgetische Wirkung kann die durch Pregabalin veränderte zentrale neuronale Erregung erwähnt werden. Durch die verminderte Neurotransmitterausschüttung nach der Bindung von Pregabalin an die Rezeptoren werden die Schmerzbahnen weniger von den afferenten Nervenfasern stimuliert und die zentrale neuronale Erregung wird gehemmt. Ebenfalls gehemmt werden dadurch die aufsteigenden Schmerzbahnen und die zentrale Sensibilisierung. Der Chronifizierung z.B. von postoperativen Schmerzen kann somit vorgebeugt werden [Lederer et al. 2011].

Außerdem konnte in einer Studie mit mechanisch evozierter Hyperalgesie (durch repetitive elektrische Stimulation der Haut) und Allodynie gezeigt werden, dass Pregabalin bei einer 6-tägigen oralen Aufsättigung auf 300 mg eine positive Wirkung hatte und die stimulierten

Hyperalgesieareale und die taktile Allodynie reduziert wurden, was ebenfalls zeigt, dass Pregabalin der zentralen Schmerzsensibilisierung vorbeugen kann [Chizh et al. 2007].

Zusätzlich zu den oben genannten Veränderungen durch die Pregabalin- bzw. Gabapentin-bindung konnten zwei weitere Mechanismen gefunden werden. Zum einen kommt es zu einer langsamen Umverteilung der Kalziumkanäle von der Funktionsmembran auf die Zytosolseite [Hendrich et al. 2008; Mich und Horne 2008] und zum anderen zu einer Verhinderung der Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktor NF-κB (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*), wodurch die Transkription für die Cyclo-oxigenase-2 (COX2) und für Gene, z.B. für Zytokine und Interleukin 6, die an Entzündungs-prozessen beteiligt sind, vermindert wird [Park et al. 2008].

Trotz der beschriebenen Erkenntnisse muss erwähnt werden, dass bis heute noch nicht alle Wirkmechanismen im Einzelnen geklärt sind und es weiterer Forschung bedarf.

2.2.2 Pharmakokinetik

Oral eingenommen wird Pregabalin schnell im proximalen Kolon absorbiert [Tassone et al. 2007] und gelangt über die Blutbahn zum Zentralnervensystem, wo es aufgrund einer nur sehr geringen Plasmaproteinbindung die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann [Bockbrader und Wesche 2004]. Sowohl die Aufnahme aus dem Kolon, der Durchtritt durch die Blut-hirnschranke als auch die Überquerung von Zellmembranen erfolgt über ein spezielles Transportsystem, den L-Typ-Aminosäuren-Transport, der auch endogene Aminosäuren transportiert [Su et al. 2005]. Vermutlich ist die aliphatische Substitution an der 3. Position des Pregabalinmoleküls für den Transport mit dem L-System und für die fehlende Aktivität an den GABA-Rezeptoren verantwortlich [Taylor et al. 2007].

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt unabhängig von der Dosis über 90 % [Bockbrader and Wesche 2004; Gilron 2007]. Die höchste Plasmakonzentration lässt sich nach 1,5 Stunden messen. Ca. 2 Tage nach Therapiebeginn ist eine gleichbleibende Konzentration erreicht [Kim et al. 2009]. Die mittlere Ausscheidungshalbwertzeit liegt unabhängig von der Dosis bei 4,6 - 6,8 Stunden [Busch et al. 1998]. Pregabalin wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden, weniger als 0,1 % werden mit dem Stuhl ausgeschieden [Corrigan et al. 2001; Randinitis et al. 2003]. Die Clearance wird weder durch das Geschlecht noch durch die geografische Herkunft beeinflusst, kann allerdings bei älteren Personen aufgrund der altersbedingten verminderten Nierenfunktion verringert sein [Kim et al. 2009]. Deshalb sollte eine Dosisanpassung bei Fibromyalgiepatienten mit einer renalen Clearance kleiner

60 ml/min und bei Hämodialyse erfolgen [Randinitis et al. 2003]. Außerdem findet weder eine hepatische Metabolisierung statt, noch besteht eine Interaktion mit Leberenzymen wie Cytochrom P450 [Ben-Menachem 2004; Pohl et al. 2005]. Somit hat Pregabalin keine bekannten pharmakologischen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [Bockbrader und Wesche 2004].

Die Dosierung des Medikaments muss individuell angepasst werden, wobei Tagesgesamtdosen zwischen 150 mg und 600 mg variieren und auf 2 oder 3 Tagesdosen verteilt werden können [Shneker und McAuley 2005].

2.2.3 Wirkungsumfang bei Fibromyalgiepatienten

Je nach Studie und eingesetzten Therapiedosen erzielen die mit Pregabalin behandelten Fibromyalgiepatienten unterschiedliche Ergebnisse und Verbesserungen bezüglich ihrer Lebensqualität. Zusammenfassend werden die wichtigsten Ergebnisse beschrieben.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch Pregabalin in Dosierungen von 300 mg, 450 mg und 600 mg im Vergleich zu Placebo signifikant fibromyalgiebedingte Schmerzen reduziert, der Schlaf verbessert und Verbesserungen im klinischen Gesamteindruck, gemessen anhand der *Patient Global Impression of Change*-Skala, erzielt werden konnten [Arnold et al. 2008; Crofford et al. 2005; Mease et al. 2008]. Diese bei chronischen Schmerzen eingesetzte Skala dient der Selbstbeurteilung von Patienten, indem Veränderungen im Gesamtstatus nach einer medikamentösen Therapie gemessen werden. Die Werte werden auf einer numerischen Schmerzbewertungsskala angegeben und können zwischen 1 „sehr stark verbessert“ und 7 „sehr viel schlechter“ liegen [Dworkin et al. 2005].

Auch in einer Meta-Analyse von Straube et al. (2010a) konnte die Überlegenheit von Pregabalin gegenüber Placebo bei Fibromyalgiepatienten in fünf großen Studien nachgewiesen werden. Die Effektivität der Pregabalintherapie mit 300 mg, 450 mg und 600 mg zeigte sich bezüglich des Schmerzempfindens der Fibromyalgiepatienten, der SF-36-Dimensionen und anderer Outcomes verschiedener Fragebögen.

Ebenfalls signifikante Verbesserungen konnten im FIQ, einem Evaluationsinstrument für Fibromyalgiepatienten, bei einer Therapie mit 450 mg und 600 mg Pregabalin pro Tag erreicht werden [Arnold et al. 2008].

In einer Studie von Crofford et al. (2005) erzielten Fibromyalgiepatienten mit 450 mg Pregabalin pro Tag Verbesserungen in der generellen Gesundheitswahrnehmung, bei kör-

perlichen Schmerzen, in der sozialen Funktionsfähigkeit, in der Vitalität und bezüglich Müdigkeit und Schlaf.

Eine geringe Verbesserung durch Pregabalin lässt sich auch für Angstsymptome feststellen [Häuser et al. 2009b]. In zwei Studien, die jedoch nicht an Fibromyalgiepatienten, sondern an Patienten mit generalisierten Angststörungen durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass Pregabalin die Angstsymptome, vergleichbar mit anderen Anxiolytika, verminderte [Bech 2007; Hidalgo et al. 2007].

Depressive Verstimmungen können durch Pregabalin nicht verbessert werden [Häuser et al. 2010b]. Bei Fibromyalgiepatienten, die zusätzlich an Depression leiden, eignet sich das Medikament Duloxetin besser zur Behandlung [AWMF e.V. 2012].

2.2.4 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Häufige Nebenwirkungen vor allem bei hohen Pregabalindosen sind Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen und dosisabhängig auch eine Gewichtszunahme [Arnold et al. 2008; Crofford et al. 2005; Mease et al. 2008; Shneker und McAuley 2005]. Durch langsame Dosissteigerung können diese Nebenwirkungen minimiert werden.

Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten werden aufgrund der geringen Plasmaproteinbindung und der geringen hepatischen Metabolisierung nicht beschrieben. Daher eignet sich Pregabalin laut Herstellerangaben auch für Kombinationstherapien, die für Fibromyalgiepatienten mit vielen verschiedenen Symptomen oft notwendig sind [Pfizer 2013]. Aufgrund der sedativen Effekte sollte Pregabalin allerdings nicht mit anderen Sedativa kombiniert werden [Boomershine 2010].

Da Pregabalin bei gleichmäßiger Einnahme keine Übelkeit auslöst, kann es bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt werden. Die Behandlung von Fibromyalgiepatienten mit renalen Beeinträchtigungen ist laut Herstellerinformationen ebenfalls möglich [Pfizer 2013].

In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass Pregabalin auch in hohen Dosen im Gegensatz zu Kalzium-Kanalblockern der Gefäße keine Wirkung auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz hat. Die Wirkung ist somit auf Neurone beschränkt [Boomershine 2010; Crofford et al. 2005].

3 Methoden

Die in dieser Arbeit verwendeten Einzelpatientendaten wurden von Pfizer Inc. (New York City, New York, USA) in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Es handelt sich dabei um Daten von 2228 Patienten aus drei randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien zur Wirkung des Medikaments Pregabalin (Handelsname: Lyrica) bei Fibromyalgie.

Die Studiennummern von Pfizer und die Identifizierungsnummern von ClinicalTrials.gov sind wie folgt:

- A0081056, NCT00645398 [Mease et al. 2008],
- A0081077, NCT00230776 [Arnold et al. 2008],
- A0081100, NCT00333866 [Pauer et al. 2011].

Ausgeschlossen von der Auswertung wurde die Studie „1008-105“ [Crofford et al. 2005], da die Studiendauer nur 8 Wochen betrug. Auch die „Freedom-Studie“ [Crofford et al. 2008] konnte nicht hinzugezogen werden, da der Studienaufbau zu stark von denen der anderen Studien abwich.

In diesem Kapitel werden zunächst in Abschnitt 3.1 die Einschlusskriterien der verwendeten Studien erläutert. Dann erfolgt in Abschnitt 3.2 eine Vorstellung der für diese Arbeit relevanten Studien-Fragebögen und Bewertungsskalen. Das methodische Vorgehen bezüglich der Auswertung der Ergebnisse wird in Abschnitt 3.3 erklärt und zum Schluss erfolgt in Abschnitt 3.4 eine Übersicht über die statistischen Berechnungen.

3.1 Einschlusskriterien der Studien

Alle Studienteilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt und erfüllten die ACR-Kriterien für Fibromyalgie. Nach diesen Kriterien spricht man von Fibromyalgie, wenn die Person in mindestens drei Körperregionen Schmerzen hat, die mindestens 3 Monate andauern. Außerdem müssen von den 18 Tenderpoints, den gelenknahen Druckpunkten an Muskel-Sehnen-Übergängen, 11 schmerzhaft tastbar sein [Wolfe et al. 1990]. Zusätzlich gaben die Probanden nach Beendigung von anderen Schmerz- oder Schlafmitteltherapien einen

Schmerzstatus von über 40 mm auf der visuellen Analogskala (0 [kein Schmerz] bis 100 mm [schlimmster vorstellbarer Schmerz]) an.

Die methodische Qualität und die Validität der Studien wurden anhand der Oxford Quality Scale [Jadad et al. 1996] und der Oxford Pain Validity Scale [Smith et al. 2000] bewertet. Die drei verwendeten Studien wiesen auf diesen Bewertungsskalen die beste Bewertung auf (5 von 5 im Oxford Quality Scale und 16 von 16 im Oxford Pain Validity Scale), was unter anderem eine adäquate doppelte Verblindung und Randomisierung bedeutet (vgl. Abschnitt 10.1).

Alle drei Studien wurden mit ähnlich großen Probandengruppen durchgeführt. An Studie „1056“ nahmen 748 Probanden, an Studie „1077“ 745 Probanden und an Studie „1100“ 735 Probanden teil. Die Probanden waren zwischen 18 und 82 Jahren alt. Der Anteil an Frauen betrug in jeder Studie mindestens 93 %. Zu Studienbeginn wurden die Probanden in vier etwa gleich große Therapiegruppen eingeteilt (Randomisierung), die jeweils ein Placebo oder eine aktive Therapie mit 300 mg, 450 mg oder 600 mg Pregabalin pro Tag bekamen. Probanden der Studie „1056“ erhielten eine Woche lang eine Dosissteigerung auf die gewünschte Dosis, gefolgt von 12 Wochen Behandlung mit festgesetzter Dosis. Die Studie dauerte 13 Wochen. In den Studien „1077“ und „1100“ wurde die Dosis über 2 Wochen erhöht und danach 12 Wochen mit festgesetzter Dosis behandelt. Beide Studien dauerten 14 Wochen (vgl. Abschnitt 10.1). Von den Probanden zu Studienbeginn konnten nicht alle bis zum Ende der Studie teilnehmen (Studienabbrecher) bzw. es waren nicht zu jedem Zeitpunkt verwertbare Ergebnisse vorhanden (Fehlverschlüsselungen), daher können die Zahlen der Studienteilnehmer zwischen Anfang und Ende der Studie geringfügig variieren.

3.2 Relevante Fragebögen und Bewertungsskalen der Studien

Am Studienanfang und am Studienende bewerteten die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand anhand von unterschiedlichen Fragebögen. Zu den in dieser Dissertationsschrift verwendeten Fragebögen gehören der SF-36-Fragebogen, das Fibromyalgia Impact Questionnaire und sowohl die empfundene Schmerzintensität gemessen anhand der visuellen Analogskala in mm als auch die Schmerzintensität gemessen anhand der numerischen Schmerzbewertungsskala. Die Ergebnisse solcher Fragebögen sind vor allem bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wichtig, da Bezug auf verschiedene Bereiche wie die aktuelle funktionelle Fähigkeit, das Fortschreiten der Dysfunktion, Behandlungseffekte

und Lebensqualität genommen wird und somit der Krankheitsverlauf über lange Zeiträume überwacht werden kann [Hedin et al. 1995].

In den folgenden Abschnitten (vgl. Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3) werden die verschiedenen Fragebögen bzw. Bewertungsskalen detailliert vorgestellt.

3.2.1 Short Form 36 Health Survey (SF-36)

Der Fragebogen SF-36 versucht anhand von 36 Fragen den subjektiven Gesundheitszustand bezüglich der körperlichen und der seelischen Gesundheit zu erfassen [Kirchberger 2000]. Vorteil des Fragebogens ist, dass er in der Regel unabhängig vom Gesundheitszustand und Alter des Teilnehmers durchgeführt werden kann und somit breite und vielfältige Einsatzmöglichkeiten bietet. Die einzige Einschränkung ist ein Mindestalter von 14 Jahren. Die Fragen wurden so entwickelt, dass sie möglichst klar und verständlich sind. Durchschnittlich benötigen die Teilnehmer 10 Minuten zum Beantworten aller Fragen [Bullinger und Kirchberger 1998]. Grundlage des Fragebogens ist eine gekürzte Version eines Messinstruments, das im Rahmen der Medical Outcome Study entwickelt wurde. Heute wird der Fragebogen als Standardverfahren in Bereichen der subjektiven Gesundheit eingesetzt [Bullinger und Kirchberger 1998]. Neben dem SF-36-Fragebogen existiert eine auf 12 Fragen gekürzte Form, der SF-12-Fragebogen. Die Indikationen der zwei Formen unterscheiden sich nicht. Beide können als Fragebogenform, Interviewform oder auch als Fremdbeurteilung durchgeführt werden. Je nach Einsatzgebiet, kann eine akute Version mit Bezug auf die vorherige Woche oder die Standardversion bezüglich der letzten 4 Wochen benutzt werden [Bullinger und Kirchberger 1998]. Die Teilnehmer können den Fragebogen selbstständig und alleine ausfüllen. Der Fragebogen, der ursprünglich aus den USA stammt, wurde bereits in 54 Sprachen übersetzt. Diese Aufgabe und auch das Testen des SF-36-Fragebogens wird durch das International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project, gebildet aus einer Gruppe von internationalen Lebensqualitätforschern [Aaronson et al. 1992] in europäischen Ländern, Australien, Kanada, Japan und Südamerika, übernommen [Bullinger 1995]. In einigen Ländern, für die bereits übersetzte Versionen existieren, wurden anhand von Bevölkerungsstichproben Normwerte für die acht zugrunde liegenden Dimensionen erhoben (vgl. Abschnitt 10.3). Diese Normwerte lassen einen Vergleich unterschiedlicher Länder, aber auch verschiedener Altersstufen und einen Vergleich der Geschlechter zu [Bullinger und Kirchberger 1998].

Die 36 Fragen des Fragebogens werden acht verschiedenen Dimensionen zugeordnet. Diese acht Dimensionen sind die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die emotionale Rollenfunktion, die soziale Funktionsfähigkeit, das psychische Wohlbefinden, die körperlichen Schmerzen und die Vitalität (vgl. Abschnitt 10.2). Der Teilnehmer wird gebeten, eine nach seinem Empfinden zutreffende Antwortmöglichkeit pro Frage anzukreuzen. Die acht im SF-36-Fragebogen verwendeten Dimensionen lassen sich den beiden Oberkategorien „körperliche Gesundheit" und „seelische Gesundheit" zuordnen.

Körperliche Gesundheit:

Unter der Oberkategorie der körperlichen Gesundheit werden die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die körperlichen Schmerzen und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung zusammengefasst.

Die meisten Fragen des Fragebogens beziehen sich auf die **körperliche Funktionsfähigkeit**. Dafür müssen die Studienteilnehmer 10 Fragen, wie z.B. ihre Einschränkung bei anstrengenden oder mittelschweren Tätigkeiten, beim Steigen von Treppenabsätzen, beim Laufen von mehr als einem Kilometer oder beim Baden bzw. Anziehen mit „ja, stark eingeschränkt", „ja, etwas eingeschränkt" oder „nein, überhaupt nicht eingeschränkt" beantworten (Fragen 3a-j des Fragebogens).

Die Dimension der **körperlichen Rollenfunktion** setzt sich aus den Fragen 4a bis 4d des Fragebogens zusammen. Diese beziehen sich auf Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei alltäglichen Tätigkeiten aufgrund der körperlichen Gesundheit. Jeweils von „1=immer" bis „5=nie" werden vier Aussagen wie z.B. „Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein", „Ich habe weniger geschafft, als ich wollte", „Ich konnte nur bestimmte Dinge tun" und „Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung" bewertet.

Auf die **körperlichen Schmerzen** beziehen sich die Fragen 7 und 8 des Fragebogens. Dabei wird zum einen nach der Schmerzstärke in den letzten 4 Wochen (anzukreuzen zwischen „Ich hatte keine Schmerzen" bis „sehr starke Schmerzen") und nach der Behinderung bei Alltagstätigkeiten oder im Beruf gefragt (Bewertung von „überhaupt nicht" bis „sehr").

Die **allgemeine Gesundheitswahrnehmung** wird anhand von fünf Fragen (Frage 1, 11a-d) überprüft. Diese beziehen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand, bewertbar von „ausgezeichnet" bis „schlecht" und die folgenden vier Aussagen, die auch jeweils zwischen

„trifft ganz zu“ und „trifft überhaupt nicht zu“ bewertet werden: „Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden“, „Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne“, „Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt“ und „Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit“.

Die Frage 2 des SF-36-Fragebogens, die den Studienteilnehmer nach seinem aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr befragt, wurde den acht Dimensionen nicht zugeordnet.

Seelische Gesundheit:

Die zweite Oberkategorie des Fragebogens bezieht sich auf die seelische Gesundheit. Darunter fallen die Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.

Bezüglich der **Vitalität** werden Studienteilnehmer nach ihrem Befinden in der letzten Woche gefragt, dabei sind die Antwortmöglichkeiten „voller Schwung“, „voller Energie“, „erschöpft“ und „müde“ auf einer Skala von „immer“ bis „nie“ zu beantworten (Fragen 9a, 9e, 9g, 9i).

Bei der Dimension der **sozialen Funktionsfähigkeit** (Frage 6 und 10) geht es zum einen um die Beeinträchtigung von Kontakten zu Familienangehörigen, Freunden und Nachbarn aufgrund von körperlicher Gesundheit oder seelischen Problemen; auswählbar sind Antworten zwischen „überhaupt nicht“ und „sehr“. Zum anderen wird nach der Häufigkeit dieser Beeinträchtigung gefragt, dabei muss eine Zahl zwischen 1 für „immer“ und 5 für „nie“ angegeben werden.

Die Fragen zur **emotionalen Rollenfunktion** beziehen sich auf Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei alltäglichen Tätigkeiten aufgrund von seelischen Problemen. Zur Auswertung werden folgende von „1=immer“ bis „5=nie“ zu beantwortende Fragen herangezogen: „Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein“, „Ich habe weniger geschafft, als ich wollte“ und „Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten“ (Frage 5a-c).

Die letzte Dimension umfasst Fragen zum **psychischen Wohlbefinden** in der letzten Woche (Fragen 9b, 9c, 9d, 9f, 9h). Diese beziehen sich auf die Emotionen „sehr nervös“, „so niedergeschlagen, dass nichts aufheitern konnte“, „ruhig und gelassen“, „entmutigt und traurig“ oder „glücklich“. Die Bewertung erfolgt ebenfalls auf einer Skala von „immer“ bis „nie“.

Die Tabelle 8 stellt zusammenfassend die Fragen des SF-36-Fragebogens, zugeordnet zu den acht Dimensionen und den zwei Oberkategorien der körperlichen Gesundheit und der seelischen Gesundheit, dar.

SF-36 Fragen		8 Dimensionen	Zusammenfassung
3.a	anstrengende Tätigkeiten	körperliche Funktionsfähigkeit	körperliche Gesundheit
3.b	mittelschwere Tätigkeiten		
3.c	Einkaufstaschen heben oder tragen		
3.d	mehrere Treppenabsätze steigen		
3.e	einen Treppenabsatz steigen		
3.f	sich beugen, knien, bücken		
3.g	mehr als 1 Kilometer weit zu Fuß gehen		
3.h	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen		
3.i	eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen		
3.j	sich baden oder anziehen		
4.a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	körperliche Rollenfunktion	
4.b	Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.		
4.c	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.		
4.d	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen).		
7.	Schmerzstärke in den letzten 4 Wochen	körperliche Schmerzen	
8.	Behinderung bei Alltagstätigkeiten oder Beruf in den letzten 4 Wochen aufgrund von Schmerzen		
1.	allgemeiner Gesundheitszustand	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	
11.a	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.		
11.b	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.		
11.c	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.		
11.d	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.		
9.a	…voller Schwung	Vitalität	seelische Gesundheit
9.e	…voller Energie		
9.g	…erschöpft		
9.i	…müde		
6.	Beeinträchtigung von normalen Kontakten zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis aufgrund von körperlicher Gesundheit oder seelischen Problemen	soziale Funktionsfähigkeit	
10.	Häufigkeit der Beeinträchtigung von Kontakten zu anderen Menschen aufgrund von körperlicher Gesundheit oder seelischen Problemen		
5.a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	emotionale Rollenfunktion	
5.b	Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.		
5.c	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.		
9.b	… sehr nervös	psychisches Wohlbefinden	
9.c	… so niedergeschlagen, dass nichts aufheitern konnte		
9.d	… ruhig und gelassen		
9.f	… entmutigt und traurig		
9.h	…glücklich		

Tabelle 10: Zuordnung der 36 Fragen des SF-36-Fragebogens zu acht Dimensionen bzw. zwei Oberkategorien

Die Auswertung des Gesamtfragebogens erfolgt durch die Addition der einzelnen angegebenen Werte für jede Frage, die unterschiedlich gewichtet werden. Vereinfacht werden diese Rechnungen durch ein spezielles Auswertungsprogramm. Für jede Dimension des Fragebogens kann nach einer Transformation ein Wert auf der Skala zwischen 0 und 100 erzielt werden. 100 wäre das bestmögliche Ergebnis, also der beste Gesundheitszustand bzw. Schmerzfreiheit.

Für jeden individuellen Probanden können so anhand dieses Punktesystems die Ergebnisse der acht Dimensionen berechnet werden [Bullinger und Kirchberger 1998].

3.2.2 Fibromyalgia Impact Questionnaire

Der zweite in dieser Arbeit analysierte Fragebogen ist das Fibromyalgia Impact Questionnaire, das als Bewertungs- und Evaluationsinstrument für Fibromyalgiepatienten dient. Entwickelt wurde er Ende der 80er Jahre von Burckhardt und Kollegen an der Oregon Health & Science University [Burckhardt et al. 1991]. Anhand von 20 Fragen wird der Teilnehmer zu verschiedenen für seine Erkrankung wichtigen Einschränkungen befragt. Diese beziehen sich auf die körperliche Funktionsfähigkeit, den Arbeitszustand, Depressionen, Angst, Schlafgegebenheiten, Schmerz, Steifigkeit, Müdigkeit und Gesundheit [Offenbaecher et al. 2000]. Die Teilnehmer können den Fragebogen selbstständig innerhalb von 3-5 Minuten ausfüllen [Bennett 2005b]. Insgesamt gibt es Übersetzungen in ca. 46 Sprachen [Fibromyalgia Information Foundation 2013]. Die deutsche Version wurde von Offenbaecher et al. (2000) als reliabel und valide bewertet.

Die Fragen 1 bis 11 gehen auf die körperliche Funktionsfähigkeit des Teilnehmers ein, wie z.B. ob „einkaufen gehen“, „Essen zubereiten“, „Betten machen“ oder „Auto fahren“ in der letzten Woche möglich war. Diese Fragen zielen auf die Fähigkeit ab, ob bestimmte Aufgaben mit den großen Muskeln durchgeführt werden konnten (im Gegensatz zu feinen Handbewegungen) [Hedin et al. 1995]. Die Antworten liegen auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von „0=immer“ bis „3=nie“.

Die Fragen 12 und 13 mit einer Bewertungsskala von 0 bis 7 beziehen sich zum einen auf die Anzahl der Tage, an denen sich der Teilnehmer in der vergangenen Woche gut fühlte und zum anderen auf die Anzahl der Tage, an denen die Arbeit inklusive Hausarbeit wegen der Erkrankung nicht ausgeübt werden konnte.

Die Fragen 14 bis 20 werden auf einer visuellen Analogskala bewertet. Das linke Ende dieser Skala signalisiert immer abhängig von der jeweiligen Fragestellung kein Problem bzw. keine Einschränkung und entspricht 0 Punkten, das rechte Ende steht für große Probleme und starke Einschränkungen und entspricht 10 Punkten [Bennett 2005b]. Der Studienteilnehmer wird aufgefordert, die Stelle der Linie zu markieren, die seine Einschätzung der Frage am besten widerspiegelt. Befragt wird der Teilnehmer dabei z.B. nach seiner Schmerzstärke, Müdigkeit, Steifigkeit und wie nervös oder ängstlich er sich in der letzten Woche gefühlt hat.

Die ersten 11 Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit werden in der Auswertung als eine Frage zusammengefasst und mit einem Wert zwischen 0 und 3 bewertet. Dieser erzeilte Wert muss mit 3,33 multipliziert werden, damit sich für alle Fragen insgesamt ein Wert von 10 ergeben kann. Frage 12 wird spiegelbildlich bewertet, das bedeutet, dass 0 Tage einem Wert von 7 entsprechen und 7 Tage einem Wert von 0. Somit kann bei dieser Frage ein Wert zwischen 0 und 7 erreicht werden. Dieser muss mit 1,43 multipliziert werden. Die 13. Frage wird direkt gewertet. 7 Tage entsprechen auch einem Punktewert von 7. Auch hier ist ein Wert zwischen 0 und 7 möglich, der mit 1,43 multipliziert werden muss. Die Fragen 14 bis 20 werden jeweils mit einem Wert zwischen 0 und 10 gewertet. Insgesamt können somit 100 Punkte erreicht werden, da jede der 10 Fragen (Fragen 1-11 werden als eine Frage zusammengefasst) mit maximal 10 Punkten bewertet werden kann [Indiana University 2011]. Je höher die erreichte Punkteanzahl ist, desto mehr wird der Teilnehmer durch die Fibromyalgie eingeschränkt. Der Durchschnitt der Fibromyalgiepatienten erreicht ca. 50 Punkte. 70 und mehr Punkte werden von stark betroffenen Patienten angegeben [Bennett 2005b].

3.2.3 Visuelle Analogskala und numerische Schmerzbewertungsskala

Da Schmerzen bzw. der nozizeptive Reiz nicht direkt messbar sind, müssen indirekte Verfahren, die von der Subjektivität des Schmerzempfindendens abhängig sind, eingesetzt werden [Denecke und Hünseler 2000]. Die messbaren Indikatoren für Reaktionen auf Schmerz sind das subjektive Erleben, das beobachtbare Verhalten und physiologische Prozesse [Birbaumer 1984; Sanders 1979]. Vor allem für Patienten mit chronischen Schmerzen ist die regelmäßige Messung der Schmerzintensität zur Verlaufskontrolle, aber auch zur richtigen Einstellung der Schmerzmedikation wichtig. Als Messinstrumente dienen unter anderem die visuelle Analogskala und die numerische Schmerzbewertungsskala. Dabei wird die Schmerzintensität auf einer linearen Skala gemessen, ohne dass die emotionale oder kognitive Komponente des Schmerzes berücksichtigt wird [Mader et al. 2003].

Die lineare visuelle Analogskala ist eine der am häufigsten verwendeten Skalen zur Schmerzmessung, die aufgrund ihres einfachen Aufbaus und ihrer unkomplizierten Durchführung bei vielen verschiedenen Fragestellungen einsetzbar ist [Carlsson 1983; Ho et al. 1996; McCormack et al. 1988; Price et al. 1994]. Bereits seit den 1960iger Jahren wird diese Skala zur Schmerzmessung eingesetzt [Aitken 1969; Huskisson 1974; Joyce et al. 1975;

Littman et al. 1985; McCormack et al. 1988]. In verschiedenen Studien konnte eine hohe Validität und Reliabilität dieses Messinstruments gezeigt werden [McCormack et al. 1988]. Huskisson (1974) zeigte in seinen Experimenten, dass die visuelle Analogskala die sensitivste Methode zur Schmerzmessung darstellt.

Als Messskala wird üblicherweise eine horizontale 10 cm lange Linie verwendet [Jensen et al. 1986; Ogon et al. 1996]. Die beiden Enden der durchgängigen Skala markieren die extremen Grenzen der Schmerzempfindung: an einem Ende gar keine Schmerzen und am anderen Ende die stärksten vorstellbaren Schmerzen [Carlsson 1983; Jensen et al. 1986]. Da es sich um eine „Analogskala" handelt, werden auf der Skala keine Zahlenwerte angegeben [Johnson 2005]. Der Patient muss nach seinem Empfinden eine Markierung eintragen [Jensen et al. 1986; Myles et al. 1999]. Für die Auswertung ist es wichtig, dass die Skala genau 10 cm lang ist, da die angegebene Markierung in Millimeter (10 cm=100 mm) umgerechnet wird und somit ein Zahlenwert für das Schmerzempfinden des Probanden angegeben werden kann [McCormack et al. 1988; Scrimshaw und Maher 2001]. Wichtig bei der Durchführung von Vergleichen von Schmerzempfindungen ist laut Carlsson (1983), dass die Patienten ihre Markierung auf der Messskala setzen, ohne ihr vorheriges Ergebnis bzw. ihre vorherige Skala zu sehen. Auf diese Weise kann ein Vergleich und damit eine angepasste Beantwortung ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu verbalen Skalen, bei denen der Schmerz anhand von Adjektiven wie „stark" oder „gering" beschrieben wird, kann die Schmerzintensität und vor allem die Änderung im zeitlichen Verlauf sehr viel genauer gemessen werden [Gallagher et al. 2001].

Der Unterschied zwischen der visuellen Analogskala und der numerischen Schmerzbewertungsskala liegt in der angegebenen Zahlenfolge der Messskala, die für Letztere mit ganzen Zahlen zwischen 0 und 10 beschriftet ist bzw. verbal angegeben werden kann [Johnson 2005]. 0 bedeutet keine Schmerzen, 10 steht für die stärksten Schmerzen. Meist wird eine horizontale durchgehende Linie oder horizontale segmentierte Linie als Skala verwendet, bei der die Länge der Skala im Gegensatz zur visuellen Analogskala keine Rolle spielt [Johnson 2005]. Der Patient gibt durch Ankreuzen sein Schmerzempfinden an. Die angegebenen Zahlen werden notiert und können für weitere Berechnungen verwendet werden [Mader et al. 2003].

Wie Seemann (1987) beschrieb, liegt der Vorteil dieser Skalen „in der leichten Quantifizierbarkeit der Werte, ihrer Sensibilität, ihrer Raumökonomie und ihrer Anschaulichkeit bei Verlaufsmessungen (Intensitätskurven)". Probleme bei der Bearbeitung können sich bei

kleinen Kindern und älteren Personen ergeben, jedoch sollte in den meisten Fällen mit Erklärungen der Skalen die Bearbeitung durchführbar sein [Seemann 1987].

Generell können die beiden beschriebenen Skalen auch für andere Fragestellungen unabhängig von Schmerzen, wie z.B. für Luftnot oder Juckreiz, verwendet werden.

3.3 Methoden der Auswertung

3.3.1 Frage 4 und 5 des Fragebogens SF-36

Aus dem Fragebogen SF-36 wurden Antworten zu zwei Fragen (Frage 4 und 5) mit ihren jeweiligen Teilfragen analysiert, um eine Aussage bezüglich der Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit von Fibromyalgiepatienten ableiten zu können. Die Antworten wurden am Studienanfang und am Studienende mithilfe einer Bewertungsskala von 1=immer bis 5=nie von den Probanden angegeben. Die zur Auswertung herangezogenen Fragen gehen auf verschiedene Aspekte der Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit in den vergangenen 4 Wochen ein. Als Anmerkung muss erwähnt werden, dass die von der Firma Pfizer in den drei Studien eingesetzten SF-36-Fragebögen in ihrem zeitlichen Bezug variieren. In Studie 1056 wird nach Einschränkungen der vergangenen 4 Wochen gefragt, in den Studien 1077 und 1100 jedoch nach der vergangenen Woche. Die im Folgenden vorgestellten Fragen beziehen sich auf die vergangenen 4 Wochen, um in der Diskussion in Bezug zu anderen Studien ausgewertet werden zu können.

Frage 4 mit ihren Teilfragen bezieht sich auf die körperliche Gesundheit (zugehörig zur Dimension körperliche Rollenfunktion): „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten:

4a. „Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.“

4b. „Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.“

4c. „Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.“

4d. „Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen).“?“

Frage 4 (US-Version): During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

4a. ‚Cut down on the amount of time you spent on work or other activities'

4b. ‚Accomplished less than you would like'

4c. ‚Were limited in the kind of work or other activities'

4d. ‚Had difficulty performing the work or other acitivities (for example, it took extra effort)'

Frage 5 dagegen bezieht sich auf die seelische Gesundheit (zugehörig zur Dimension emotionale Rollenfunktion): „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **seelischen** Probleme Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen):

5a. „Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein."

5b. „Ich habe weniger geschafft, als ich wollte."

5c. „Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten."?"

Frage 5 (US-Version): During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

5a. ‚Cut down on the amount of time you spent on work or other activities'

5b. ‚Accomplished less than you would like'

5c. ‚Did work or activities less carefully than usual'

Die Ergebnisse zur Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit zu Studienbeginn und -ende wurden jeweils bezüglich der zugeteilten Therapiegruppe, des Schmerzstatus der Probanden zu Studienende, der Schmerzverbesserung im Studienverlauf und, in kombinierter Betrachtung, bezüglich Schmerzstatus und Schmerzverbesserung (sog. *improvement responder* und *state responder*, Erklärung der Begriffe siehe unten) für jede Teilfrage verglichen.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse dienen Abbildungen für jede Teilfrage, die auf der Ordinate die Bewertungsskala des Fragebogens von 1 bis 5 und auf der Abszisse die Therapiegruppe (vgl. Abb. 9, 13, 17, 21, 25, 29 und 33), den Schmerzstatus zu Studienende (vgl. Abb. 10, 14, 18, 22, 26, 30 und 34), die Schmerzverbesserung im Studienverlauf (vgl. Abb. 11, 15, 19, 23, 27, 31 und 35) und die *improvement responder* und *state responder* (vgl.

Abb. 12, 16, 20, 24, 28, 32 und 36) angeben. Dadurch resultieren Abbildungen mit drei Dimensionen bestehend aus der bewerteten Arbeitsfähigkeit am Studienbeginn und am Studienende, dargestellt auf der Ordinate und der jeweilige Parameter auf der Abszisse.

Die Therapiegruppen sind aufgeteilt in Probanden, die mit einem Placebo oder aktiver Therapie mit 300 mg, 450 mg und 600 mg pro Tag behandelt wurden, unabhängig von der Studie (Studie 1056, 1077 oder 1100).

Anhand des Endschmerzzustands, den die Probanden am Studienende als Wert zwischen 0 mm und 100 mm auf der visuellen Analogskala (0 mm: keine Schmerzen, 100 mm: stärkste vorstellbare Schmerzen) angaben, wurde der Schmerzstatus berechnet. Danach wurden die Probanden abhängig von ihrem Schmerzzustand drei Gruppen zugeordnet; Schmerzstatus zwischen 0-≤30 mm, >30-≤50 mm und >50 mm.

Die Schmerzverbesserung im Studienverlauf in Prozent ergibt sich aus dem Schmerzstatus am Beginn und am Ende der Studie; die Angaben erfolgen anhand einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10 (0: keine Schmerzen, 10: stärkste vorstellbare Schmerzen). Eingeteilt wurden sie dabei nach einer Schmerzverbesserung von <0 %, 0-<15 %, 15-<30 %, 30-<50 % und >50 % im Studienverlauf.

Als kombinierte Betrachtung werden sowohl der Schmerzstatus zu Studienende als auch die Schmerzminderung im Studienverlauf analysiert. Dabei werden die Probanden als *improvement responder* oder *state responder* bezeichnet. *Improvement responder* sind Probanden, die eine Schmerzverbesserung von über 50 %, gemessen auf der numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10, zwischen Therapieanfang und -ende aufweisen. Ein *state responder* ist ein Proband mit einem Therapieerfolg bezogen auf den Schmerzstatus zu Therapieende zwischen 0-≤30 mm auf der visuellen Analogskala (0-100 mm). Zur Auswertung werden die Probanden in vier Gruppen eingeteilt: weder ***improvement responder*** noch ***state responder***, ***improvement responder*** aber kein ***state responder***, kein ***improvement responder*** aber ***state responder*** und sowohl ***improvement responder*** als auch ***state responder***.

Für die Studienoutcomes Schmerzverbesserung im Studienverlauf und Schmerzstatus zu Studienende wurden jeweils bestimmte Skaleneinteilungen, die klinisch relevant sind, ausgewählt.

Die Einteilung der Probanden bezüglich der Schmerzverbesserung erfolgt mithilfe der von IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trails) empfohlenen Schwellenwerte. IMMPACT ist eine 2002 gegründete Initiative bestehend aus Teilnehmern unterschiedlicher Institutionen wie Hochschulen, Aufsichtsbehörden, Gesund-

heitsbehörden, Verbrauchervertretern, Industrie und anderen Ämtern. Ziel der Initiative ist die Entwicklung von Maßstäben, um den Aufbau, die Durchführung und die Auswertung von Studien zur Schmerzbehandlung zu verbessern. Demnach wird eine Verminderung der Schmerzintensität von 10-20 % als „minimale“ Verbesserung (*minimally important improvement*) definiert; eine ≥30 %-ige Verminderung entspricht einer „mäßigen“ Verbesserung (*moderately important improvement*) und eine Verminderung von mindestens 50 % ist eine „wesentliche“ Verbesserung (*substantial improvement*) [Dworkin et al. 2008]. Daraus ergibt sich die evidenzbasierte Einteilung für die Schmerzverbesserung im Studienverlauf wie folgt <0 %, 0-<15 %, 15-<30 %, 30-<50 % und ≥50 %.

Der Schmerzstatus zu Studienende wurde auf der VAS angegeben. Um die Angaben der Studienteilnehmer einordnen zu können, wurde die Skala in drei Abschnitte eingeteilt: 0-≤30 mm, >30-≤50 mm und >50 mm. Bei der nach Ergebnissen von Collins et al. (1997) und Tubach et al. (2005) vorgenommenen Einteilung entspricht eine Bewertung von >30-≤50 mm auf der Skala von 0 mm bis 100 mm „moderaten“ Schmerzen und eine Angabe im Bereich >50-100 mm „starken“ Schmerzen. Eine „sehr gute“ oder „exzellente“ Schmerzbehandlung erleben Studienteilnehmer, deren Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0-30 mm liegt [Mhuircheartaigh et al. 2009]. Als klinisches Ziel wird somit ein Schmerz unter 30 mm angestrebt.

3.3.2 Arbeitsfehltage zu Studienende und Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

Um eine Aussage bezüglich der Arbeitsfehltage zu Studienende und der Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf ableiten zu können, werden verschiedene Fragebögen herangezogen. Insbesondere werden die angegebene Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala in mm, der erzielte Gesamtwert im Fragebogen FIQ bewertet auf einer Skala von 0-100 und die acht verschiedenen Dimensionen aus dem Fragebogen SF-36 betrachtet. Die jeweiligen Werte wurden zum einen mit der von den Probanden angegebenen Anzahl an Arbeitsfehltagen zu Studienende und zum anderen mit der Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf in Beziehung gesetzt. Die angegebene Anzahl an Arbeitsfehltagen bezieht sich auf berufliche Arbeit und Hausarbeit zum Studienende, gewissermaßen als Zustandsbeschreibung der Größe „Arbeitsfehltage“ nach erfolgter Therapie. Zur Berechnung der Anzahl an Arbeitsfehltagen pro Woche wurden die Antworten auf die Frage 13 des FIQ („Wie viele Tage konnten Sie in der vergangenen Woche wegen Fibromyalgie nicht arbeiten, inklusive Hausarbeit?“) herangezogen.

Dargestellt werden die Ergebnisse in Form von Säulendiagrammen und als Streudiagramme zu Studienbeginn und zu Studienende. Auf der Abszisse der Diagramme sind für die Abbildungen 37 - 56 die Arbeitsfehltage zu Studienende von 0 bis 7 und für die Abbildungen 57 - 76 die Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf von -7 bis 7 abgebildet. Ein negativer Wert bezüglich der Verringerung der Arbeitsfehltage bedeutet, dass am Studienende mehr Arbeitsfehltage pro Woche aufgetreten sind als am Studienbeginn. Ein positiver Wert gibt an, dass im Studienverlauf eine Reduktion der Arbeitsfehltage pro Woche erreicht werden konnte. Probanden mit einem Wert von 0 weisen weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung auf, ihre Anzahl an Arbeitsfehltagen ist gleich geblieben. Die Verringerung der Arbeitsfehltage pro Woche der Probanden berechnet sich somit aus der Differenz zwischen Studienanfang und Studienende. Es wird eine 7-Tage Woche zugrunde gelegt, da auch Hausarbeit hier als Arbeit gewertet wird. Die Ordinate bezieht sich auf den jeweiligen Fragebogen bzw. auf die Schmerzangaben. Zusätzlich sind die Standardabweichung und die jeweilige Signifikanz der Ergebnisse (NS - nicht signifikant; p-Wert - Signifikanzwert: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$; SD - Standardabweichung), berechnet aufgrund von Mittelwertvergleichen mittels t-Test, angegeben.

In den beiden Streudiagrammen, die sich jeweils auf den Studienbeginn und auf das Studienende beziehen, wird jeder Proband in Form eines Kreises dargestellt. Dadurch werden die angegebenen Werte der Probanden und deren Veränderung zwischen Studienanfang und -ende sowie die Gesamtheit der Probanden graphisch verdeutlicht. Die zusätzlich angegebenen Korrelationskoeffizienten (Werte zwischen -1 und +1) beziehen sich ebenfalls auf Anfang und Ende der Studie. Der Korrelationskoeffizient gibt jeweils Auskunft über einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen. Bei einem Wert nahe von 1 besteht ein vollständiger linearer Zusammenhang; bei einem Wert von 0 hängen die Merkmale nicht voneinander ab und bei einem Wert von -1 besteht ein negativer linearer Zusammenhang.

Eine besondere farbliche Einteilung erfolgte analog einer Ampel bei den beiden Streudiagrammen, die die Schmerzangaben auf der VAS wiedergeben. Diese Einteilung der Skala in drei Bereiche entspricht der bereits erläuterten Einteilung der VAS-Skala: 0-≤30 mm markieren den grünen (therapeutisch anzustrebenden) Bereich, >30-≤50 mm den gelben und >50 mm den roten Bereich (unakzeptable Schmerzen).

Um die Ergebnisse der Probanden bezüglich der Dimensionen des SF-36-Fragebogens in Relation zur normalen Bevölkerung setzen zu können, wurden zusätzlich die Durchschnittswerte der Bevölkerung angegeben. Der Durchschnittswert der amerikanischen Gesamtbevölkerung wird als durchgezogene Linie und der Durchschnittswert amerikanischer Frauen als gestrichelte Linie in den Säulendiagrammen dargestellt. Im Streudiagramm repräsentiert

die untere Kante des grün markierten Bereichs den Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung, wodurch die Einordnung der Ergebnisse der Untersuchung mit Bezugnahme auf die Referenzwerte der Bevölkerung möglich wird. Die Durchschnittswerte sind aus dem Handbuch *SF-36 Health Survey, Manual and Interpretation Guide* entnommen [Ware et al. 1993]. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da der Großteil der Studienzentren ebenfalls in den USA lag. Der Durchschnittswert der Frauen wurde ausgewählt, da auch der Großteil der Studienteilnehmer aus Frauen bestand.

3.4 Berechnungen

Unterstützung bei den Berechnungen der in der vorliegenden Arbeit präsentierten aggregierten Daten auf Grundlage der von Pfizer zur Verfügung gestellten Einzelpatientendaten erhielt ich von unserem Kooperationspartner Jocelyn Paine (von der Firma *Spreadsheet Factory* in Oxford, England; www.spreadsheet-factory.com). Die Komplexität der von Pfizer zur Verfügung gestellten Daten machte die Hilfe eines Spezialisten für Tabellenkalkulation für die Auswertung erforderlich. Herr Paine ist ein international anerkannter Experte auf dem Gebiet solcher Berechnungen und kooperiert mit Herrn Prof. Dr. Straube vom Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Göttingen und anderen Wissenschaftlern bei der Auswertung von Einzelpatientendaten klinischer Studien. Unter Anleitung meines Betreuers habe ich aufgrund der vorhandenen Daten die vorzunehmenden Auswertungen konzipiert. Die mithilfe von Herrn Paine durchgeführten Berechnungen wurden Plausibilitätsprüfungen unterzogen.

Die statistischen Berechnungen der Signifikanzen wurden von mir mithilfe der Website „QuickCalcs“ durchgeführt [GraphPad Software 2013]. Dabei wurden die Gruppenmittelwerte, die Probandenanzahl und die Standardabweichungen zu Studienbeginn und Studienende mittels des t-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p<0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit vorgestellt. In Abschnitt 4.1 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der zwei Einzelfragen des Fragebogens SF-36. Abschnitt 4.2 und 4.3 beziehen sich auf die Ergebnisse bezüglich der Arbeitsfehltage zu Studienende und der Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf.

4.1 Frage 4 und 5 des Fragebogens SF-36

Wie bereits im Abschnitt 3.3.1 erwähnt, werden zur Ermittlung der Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit von Fibromyalgiepatienten die Fragen 4 und 5 mit ihren jeweiligen Teilfragen aus dem Fragebogen SF-36 ausgewertet. Die Fragen gehen auf verschiedene Aspekte der Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit in den vergangenen 4 Wochen ein. Frage 4 bezieht sich auf Probleme bei der Arbeit, verursacht durch eine reduzierte körperliche Gesundheit. Frage 5 betrifft Schwierigkeiten bei der Arbeit aufgrund von seelischen Problemen.

Die Abbildungen 9 bis 36 beziehen sich auf Antworten der jeweiligen Teilfragen (auf einer Bewertungsskala von 1=immer, 2=meistens, 3=manchmal, 4=selten bis 5=nie, d.h. 1 ist am besten und 5 am schlechtesten). Diese Daten wurden jeweils am Studienanfang und am Studienende erhoben, um Veränderungen in Bezug auf eine Therapie mit Pregabalin analysieren zu können. Die Auswertung basiert auf Patientendaten aus drei randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien, die im Methodenteil erläutert wurden (vgl. Kapitel 3).

Die Abbildungen zeigen auf der Ordinate jeweils die Bewertungsskala, bezogen auf die Antworten auf Teilfragen der Fragen 4 und 5 des Fragebogens und auf der Abszisse jeweils entweder die randomisierte Therapiegruppe, den Schmerzstatus (angegeben auf der visuellen Analogskala), die Schmerzverbesserung im Studienverlauf bzw. die Kombination aus Schmerzstatus und Schmerzminderung.

4.1.1 Teilfrage 4a

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***„Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.“*** ?

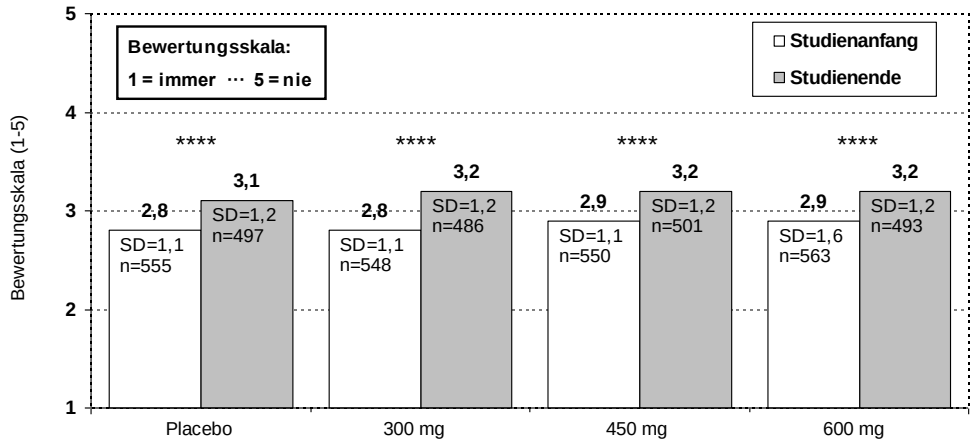

Abbildung 9: Therapiegruppe

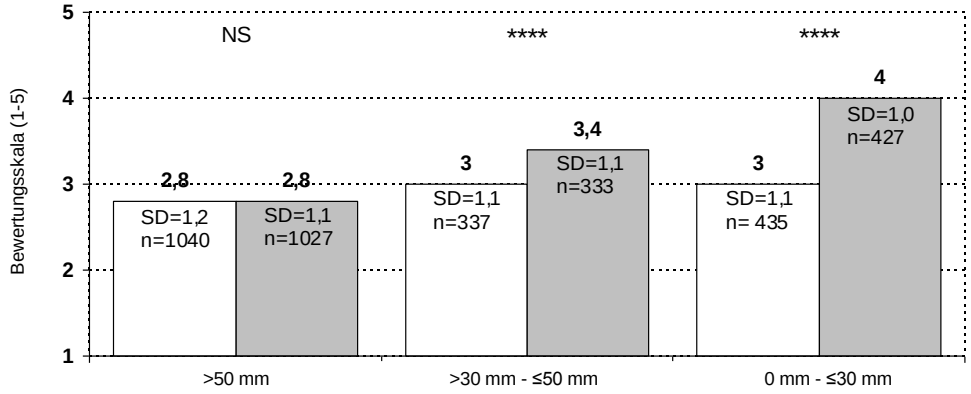

Abbildung 10: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

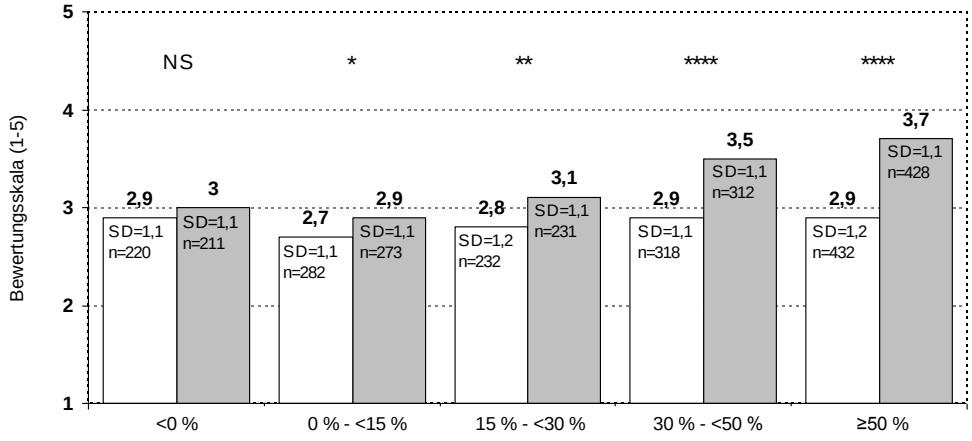

Abbildung 11: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

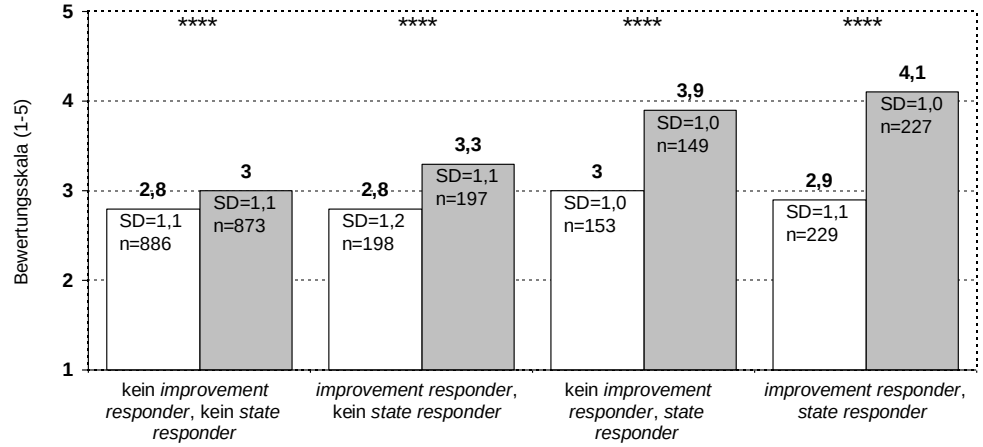

Abbildung 12: Status

Als erstes wurden Antworten auf die Teilfrage 4a: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.***?“ analysiert.

Abbildung 9 bezieht sich auf die von den Probanden in den einzelnen Therapiegruppen angegebenen Bewertungen. In allen drei Studien wurden die Probanden in vier verschiedene, etwa gleich große Gruppen zufällig aufgeteilt, die jeweils ein Placebo oder aktive Therapie mit 300 mg, 450 mg oder 600 mg Pregabalin pro Tag erhielten. Mit „n“ ist die Anzahl der Probanden in einer Gruppe gekennzeichnet. Die Anzahl der Probaden zu Studienbeginn und -ende kann leicht variieren (inkomplette Datensätze). Alle Therapiegruppen wiesen zwischen Studienanfang und Studienende eine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung (bezogen auf die Dauer der Tätigkeit) auf, z.B. die Placebo-Therapiegruppe mit 2,8 am Studienanfang auf der Bewertungsskala (SD =1,1) und am Studienende 3,1 (SD=1,2), ebenso die 600 mg Pregabalin-Therapiegruppe mit 2,9 (SD=1,6) am Studienanfang und 3,2 (SD=1,2) am Studienende (jeweils $p<0,0001$). Es zeigte sich, dass im Vergleich der randomisierten Therapiegruppen die durchschnittliche Verminderung der Arbeitseinschränkung der mit Placebo oder unterschiedlichen Dosen der aktiven Therapie behandelten Probanden fast gleich groß war.

Abbildung 10 zeigt auf der Abszisse den Schmerzstatus der Probanden. Dieser wurde mit der visuellen Analogskala von 0 bis 100 mm (0 mm: keine Schmerzen, 100 mm: stärkste vorstellbare Schmerzen) am Studienende gemessen und gibt somit den Endschmerzzustand des Probanden an. Bei der Auswertung der Teilfrage ergab sich nur bei Probanden, deren Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0-≤30 mm oder zwischen >30-≤50 mm lag, eine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung. Die größte Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten die Probanden mit einem Schmerzstatus zwischen 0-≤30 mm zu Studienende; am Studienanfang lag der Wert auf der Bewertungsskala bei 3 (SD=1,1), am Studienende bei 4 (SD=1,0) mit $p<0,0001$. Für Probanden mit einem Schmerzstatus >50 mm fand keine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung statt, der Wert lag sowohl am Studienanfang als auch am -ende bei 2,8 auf der Bewertungsskala (SD=1,2 und 1,1).

Die Schmerzintensität der Probanden wurde wöchentlich auf einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10 angegeben (0: keine Schmerzen, 10: stärkste vorstellbare Schmerzen). Aus Werten zu Studienanfang und nach 13 bzw. 14 Wochen wurde daraus die Schmerzverbesserung in Prozent berechnet (z.B. ein Schmerzstatus von 8 am Studienanfang und von 4 am Studienende bedeutet eine Verbesserung von 50 % ebenso wie eine Verbesserung von 6 auf 3; ein Schmerzstatus von 8 am Anfang und 7 am Studienende wäre

eine Verbesserung von 12,5 %). Diese Werte sind auf der Abszisse der Abbildung 11 angegeben. Die Auswertung dieser Werte zeigte, dass eine zunehmende Schmerzverbesserung, also steigende Prozentzahl mit einer Verminderung der Arbeitseinschränkung einhergeht, z.B. gaben Probanden mit einer Schmerzverbesserung von ≥50 % auch die höchsten Werte auf der Bewertungsskala am Studienende und die größte Verbesserung an: 2,9 (SD=1,2) am Studienanfang und 3,7 (SD=1,1) am Studienende, p<0,0001. Probanden mit einer Schmerzverbesserung von unter 0 %, also keiner Verbesserung, sondern einer Verschlimmerung der Schmerzen, zeigten auch keine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung, siehe Abb. 11: am Studienanfang 2,9 auf der Bewertungsskala (SD=1,1) und am Studienende 3,0 (SD=1,1).

Die letzte Abbildung (vgl. Abb. 12) bezieht sich ebenfalls auf das Schmerzerleben der Probanden. Als kombinierte Betrachtung wurden sowohl der Schmerzstatus zu Studienende als auch die Schmerzminderung im Studienverlauf analysiert. Die Abszisse zeigt folgende Gruppierung der Probanden an (vgl. Abschnitt 3.3.1):

- weder ***improvement responder*** noch ***state responder***
- ***improvement responder***, aber kein ***state responder***
- kein ***improvement responder***, aber ***state responder*** und
- sowohl ***improvement responder*** als auch ***state responder***.

Ein *state responder* ist ein Proband mit einem Therapieerfolg bezogen auf den Schmerzstatus zu Therapieende zwischen 0-≤30 mm auf der visuellen Analogskala (0 mm: keine Schmerzen, 100 mm: stärkste vorstellbare Schmerzen). Als *improvement responder* werden Probanden bezeichnet, die eine Schmerzverbesserung von wenigstens 50 %, gemessen auf einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) zwischen Therapieanfang und -ende aufweisen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass Probanden, die sowohl *state responder* als auch *improvement responder* waren, die größte Verminderung der Arbeitseinschränkung hatten, z.B. am Studienanfang 2,9 auf der Bewertungsskala (SD=1,1) und am Studienende 4,1 (SD=1,0). Probanden, die kein *improvement responder*, aber *state responder* waren, zeigten größere Verbesserungen (von 3,0 mit SD=1,0 auf 3,9 mit SD=1,0) als Probanden, die in die Kategorie *improvement responder*, aber kein *state responder* fielen (von 2,8 mit SD=1,2 auf 3,3 mit SD=1,1). Die geringste Verminderung der Arbeitseinschränkung ergab sich bei Probanden, die weder *improvement responder* noch *state responder* waren, mit den Bewertungen 2,8 am Studienanfang (SD=1,1) und am Studienende 3,0 (SD=1,1). Hierbei gelten alle Aussagen als signifikant mit p<0,0001.

4.1.2 Teilfrage 4b

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***„Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.“*** ?

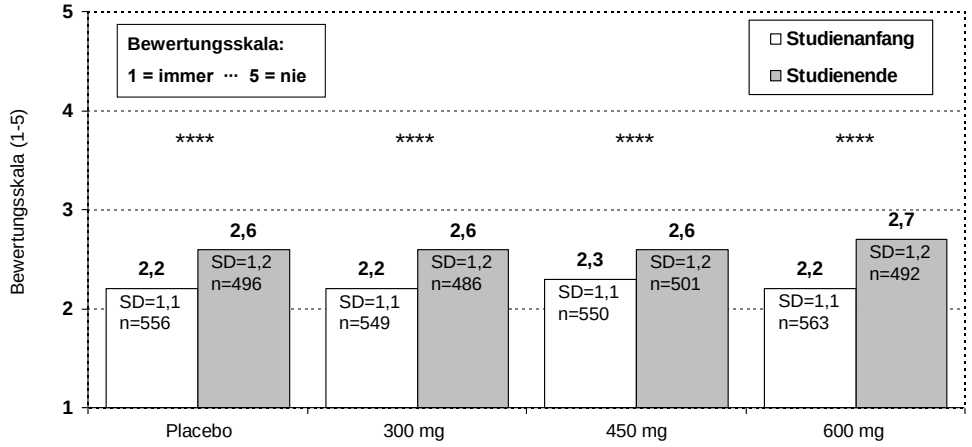

Abbildung 13: Therapiegruppe

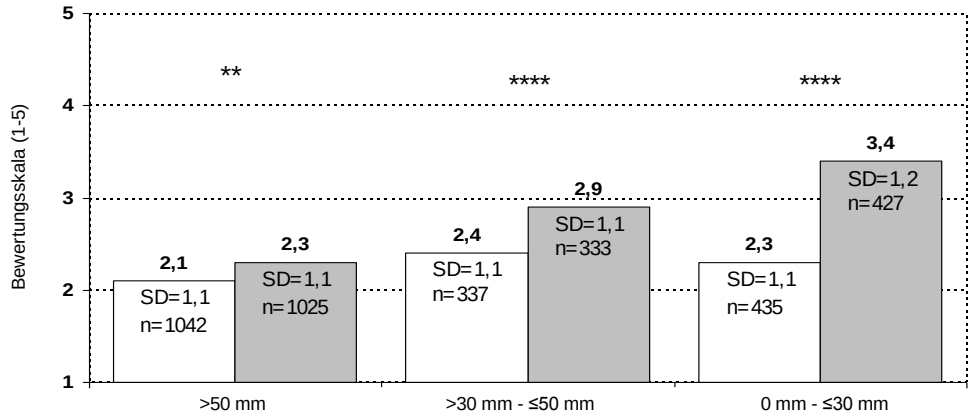

Abbildung 14: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

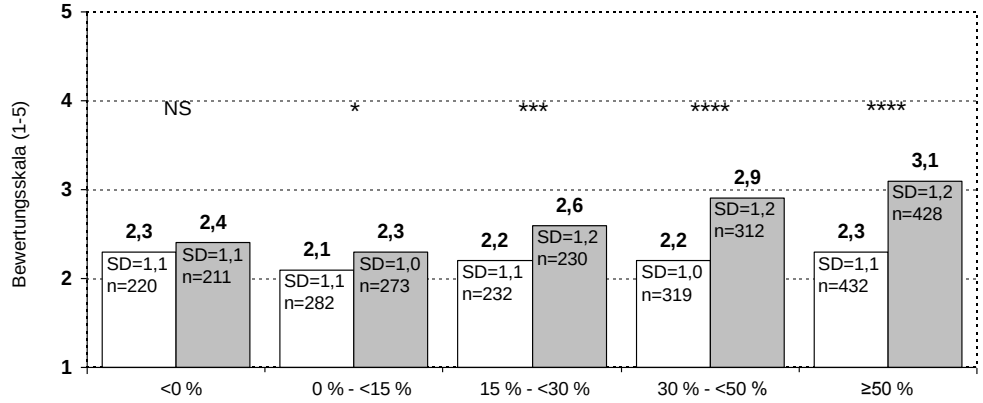

Abbildung 15: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

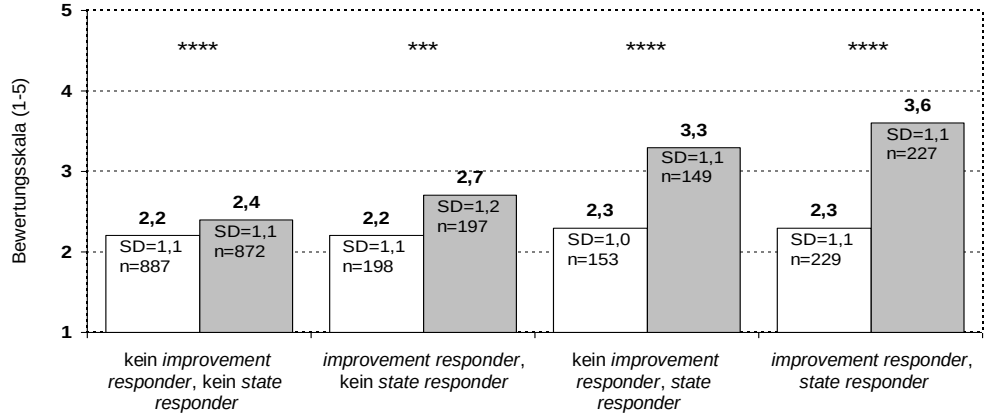

Abbildung 16: Status

Die nächste Teilfrage (Frage 4b) lautet: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.***?“.

Abbildung 13 zeigt auf der Abszisse die von den Probanden angegebenen Werte, eingeteilt nach Therapiegruppen. Alle Therapiegruppen wiesen zwischen Studienanfang und Studienende eine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung auf, z.B. erlangten Probanden der Placebo-Therapiegruppe eine Verbesserung von 0,4 auf der Bewertungsskala von 1 bis 5, sie gaben am Studienbeginn eine 2,2 (SD=1,1) und am Studienende eine 2,6 (SD=1,2) an ($p<0,0001$). Eine Verbesserung von 0,5 erlangten Probanden der 600 mg-Pregabalin-Therapiegruppe, sie steigerten sich von 2,2 (SD=1,1) am Studienbeginn auf 2,7 (SD=1,2) am -ende ($p<0,0001$).

Abbildung 14 bezieht sich auf den Schmerzstatus der Probanden zu Studienende, gemessen anhand der visuellen Analogskala und angegeben auf der Abszisse. Eine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten Probanden, deren Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0-≤30 mm oder zwischen >30-≤50 mm lag. Die mit 1,1 auf der Bewertungsskala größte Verminderung der Arbeitseinschränkung wurde von Probanden mit einem Schmerzstatus zwischen 0-≤30 mm zu Studienende erreicht; am Studienanfang gaben sie einen durchschnittlichen Wert von 2,3 (SD=1,1) und am Studienende 3,4 (SD=1,2) an ($p<0,0001$). Probanden mit einem Schmerzstatus >50 mm erzielten mit 0,2 auf der Bewertungsskala die geringste Verminderung der Arbeitseinschränkung ($p<0,01$).

Die Schmerzverbesserung der Probanden im Studienverlauf, angegeben in Prozent, wird in Abbildung 15 dargestellt. Mit zunehmender Schmerzverbesserung (steigende Prozentzahl) sank die Arbeitseinschränkung der Probanden. Die höchsten Werte auf der Bewertungsskala mit 3,1 (SD=1,2) am Studienende (2,3 am Studienanfang, SD=1,1) erreichten Probanden mit einer Schmerzverbesserung von ≥50 % ($p<0,0001$), ihre Arbeitsfähigkeit stieg somit um 0,8 auf der Skala von 1 bis 5. Die geringste Verbesserung der Arbeitseinschränkung mit 0,1 auf der Bewertungsskala erzielten Probanden mit einer Schmerzverbesserung von unter 0 %, also einer Verschlimmerung der Schmerzen (nicht signifikant).

Das Schmerzerleben der Probanden wird als kombinierte Betrachtung aus Schmerzstatus zu Studienende und Schmerzminderung im Studienverlauf im letzten Diagramm (vgl. Abb. 16) dargestellt. Die mit 1,3 auf der Bewertungsskala größte Verminderung der Arbeitseinschränkung hatten Probanden, die sowohl *state responder* als auch *improvement responder* waren. Sie gaben am Studienanfang durchschnittlich einen Wert von 2,3 auf der Bewertungsskala (SD=1,1) und am Studienende von 3,6 (SD=1,1) an; $p<0,0001$. Die nur etwas geringere Verbesserung der Arbeitsfähigkeit mit 1,0 auf der Bewertungsskala erzielten Pro-

banden, die kein *improvement responder*, aber *state responder* waren, von ihnen wurde am Studienanfang eine 2,3 auf der Bewertungsskala (SD=1,0) und am Studienende eine 3,3 (SD=1,1) angegeben; p<0,0001. Die Gruppe *improvement responder*, aber kein *state responder* konnte sich nur noch um 0,5 auf der Bewertungsskala verbessern, ihr Studienanfangswert lag bei 2,2 (SD=1,1) und stieg zum Studienende auf 2,7 (SD=1,2); p<0,001. Die geringste Verminderung der Arbeitseinschränkung ergab sich bei der Gruppe kein *improvement responder* oder *state responder*, am Studienanfang lag der Wert bei 2,2 auf der Bewertungsskala (SD=1,1) und am Studienende bei 2,4 (SD=1,1); p<0,0001.

4.1.3 Teilfrage 4c

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***„Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.“*** ?

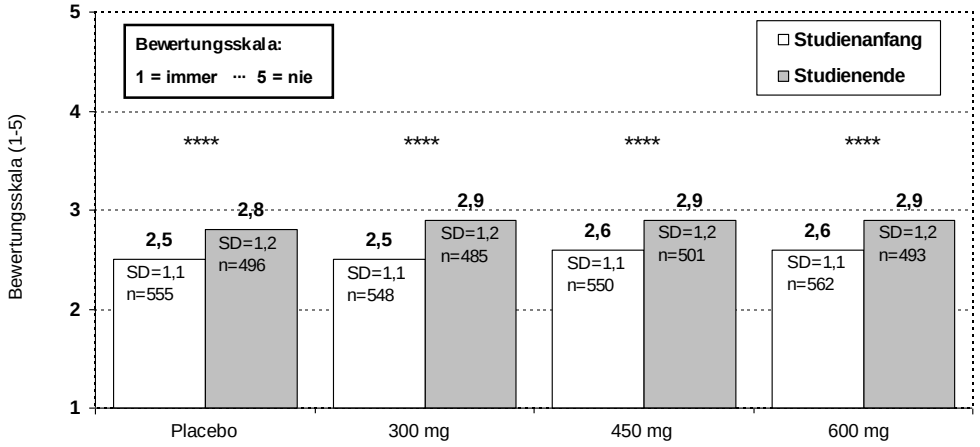

Abbildung 17: Therapiegruppe

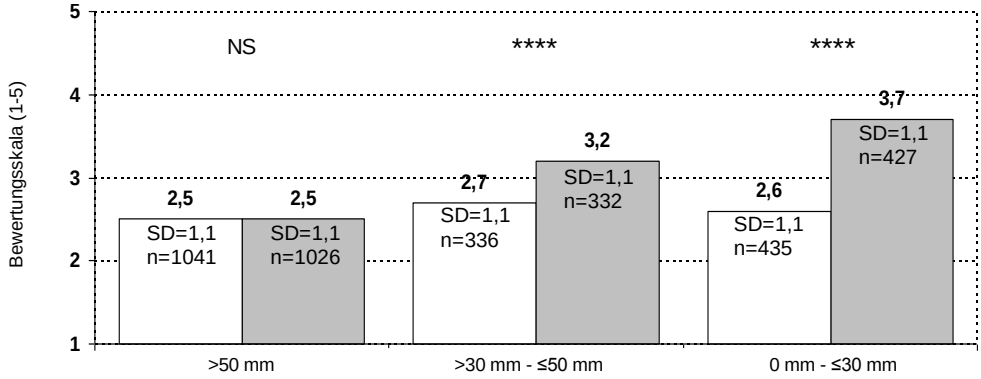

Abbildung 18: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

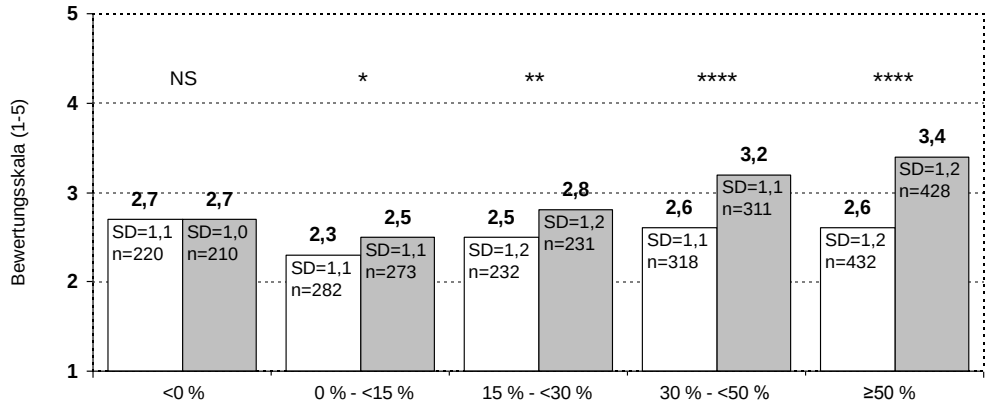

Abbildung 19: Schmerzverbesserung im Studienverlauf

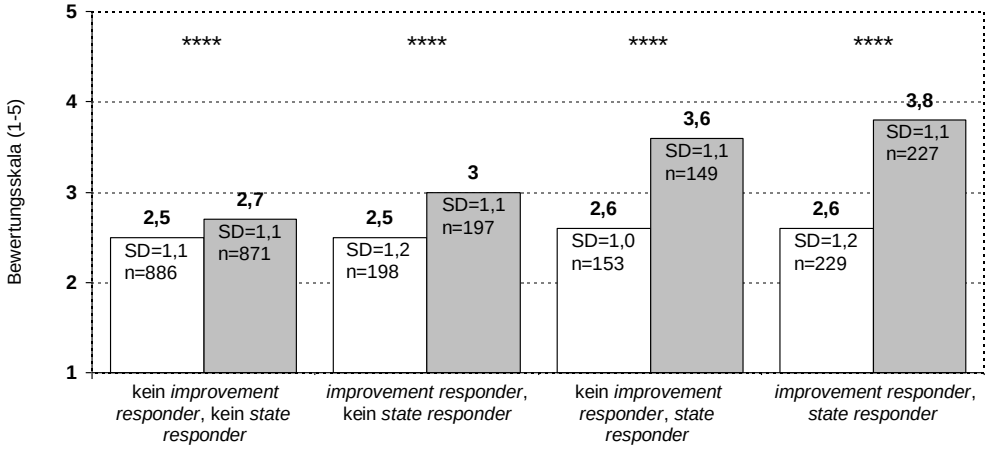

Abbildung 20: Status

Als nächstes wurden Antworten auf die Teilfrage 4c: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.***?“ analysiert.

Abbildung 17 zeigt auf der Abszisse wieder die von den Probanden angegebenen Werte eingeteilt in die randomisierten Therapiegruppen. Trotz unterschiedlicher Therapie wiesen die Probanden in allen Gruppen eine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung zwischen Studienanfang und -ende auf. Diese Verminderung war bei Probanden, die mit Placebo oder unterschiedlichen Dosen der aktiven Therapie behandelt wurden, fast gleich groß.

Die nächste Abbildung (vgl. Abb. 18) bezieht sich auf den Schmerzstatus der Probanden, gemessen zu Studienende. Eine Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten nur Probanden mit einem Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0-≤30 mm oder >30-≤50 mm. Die größte Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten Probanden, deren Schmerzstatus zwischen 0-≤30 mm zu Studienende lag. Keine signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung ergab sich für Probanden mit einem Schmerzstatus >50 mm.

Die Schmerzverbesserung der Probanden wird auf der Abszisse der Abbildung 19 dargestellt. Mit zunehmender Schmerzverbesserung, also steigender Prozentzahl, stieg auch die Verminderung der Arbeitseinschränkung. Somit erreichten Probanden mit einer Schmerzverbesserung von ≥50 % die höchsten Werte auf der Bewertungsskala und auch die größte Verbesserung zwischen Studienbeginn und -ende. Probanden, die zwischen Studienanfang und -ende keine Verminderung der Arbeitseinschränkung erzielen konnten, gaben auch eine „Schmerzverbesserung“ von unter 0 %, also eine Verschlimmerung der Schmerzen an (nicht signifikant).

Auf der Abszisse der letzten Abbildung (vgl. Abb. 20) wird als kombinierte Betrachtung sowohl der Schmerzstatus der Probanden zu Studienende als auch die Schmerzminderung im Studienverlauf gezeigt. Die größte Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten Probanden, die sowohl *state responder* als auch *improvement responder* waren. Die geringste Verminderung der Arbeitseinschränkung erreichten Probanden, die weder *improvement responder* noch *state responder* waren.

4.1.4 Teilfrage 4d

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***„Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen).“*** ?

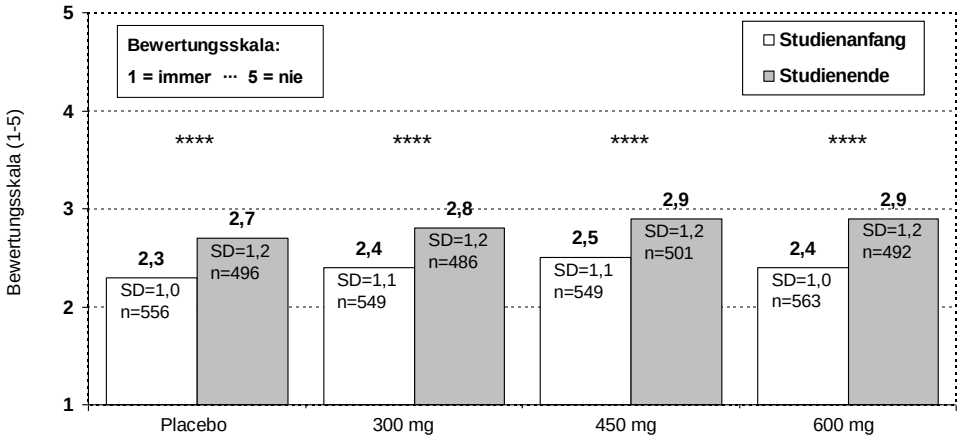

Abbildung 21: Therapiegruppe

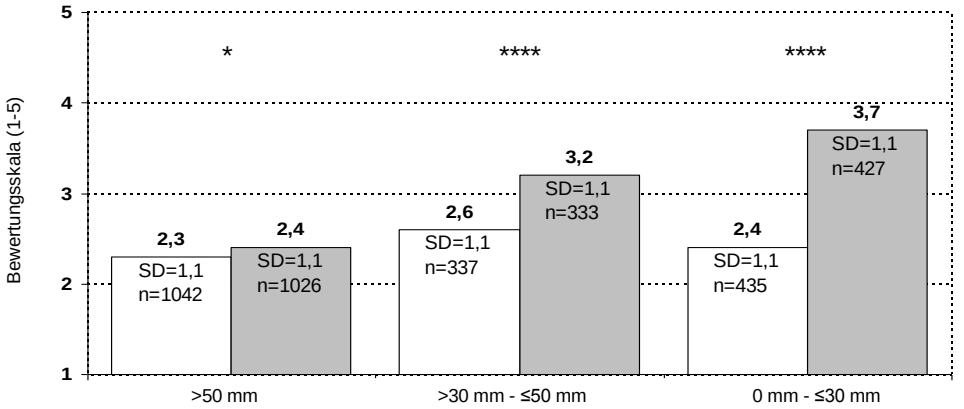

Abbildung 22: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

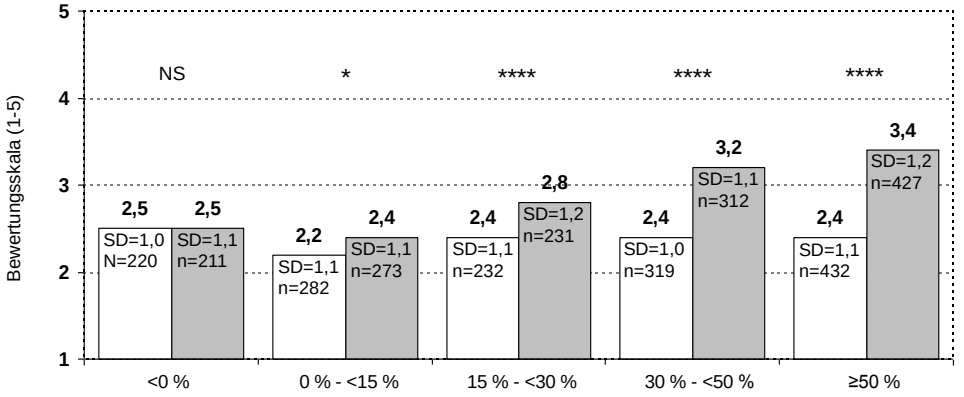

Abbildung 23: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

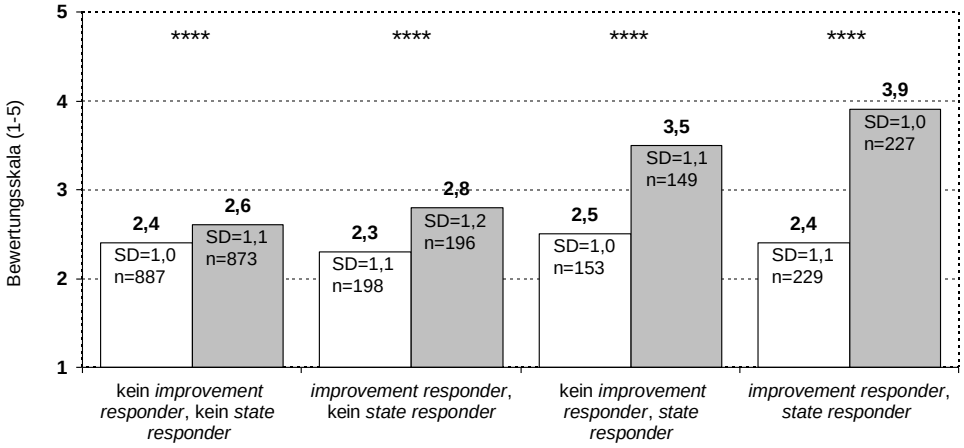

Abbildung 24: Status

Die letzten Antworten zur vierten Frage beziehen sich auf die Teilfrage 4d: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** die folgenden Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten: ***Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen).***?“.

Im Vergleich mit den vorherigen Teilfragen zeigen sich auch für diese Fragestellung ähnliche Ergebnisse. Wie bereits gezeigt wurde, wiesen die Probanden im Durchschnitt auch für diese Teilfrage in allen Therapiegruppen eine fast gleich große signifikante Verminderung der Arbeitseinschränkung zwischen Studienanfang und -ende auf (vgl. Abb. 21).

Auch bezüglich des Schmerzstatus zu Studienende und der Schmerzverbesserung im Studienverlauf zeigten sich ähnliche Ergebnisse (vgl. Abb. 22 und 23). Probanden mit einem geringen Schmerzstatus zu Studienende bzw. einer großen Schmerzverbesserung im Studienverlauf erfuhren die größte Verbesserung bezüglich ihrer Einschränkung bei der Arbeit oder alltäglichen Tätigkeiten. Probanden, die am Studienende noch einen hohen Schmerzstatus bzw. eine geringe Schmerzverbesserung angaben, konnten sich auch in ihrer Arbeitseinschränkung kaum verbessern.

Probanden, die sowohl *state responder*, als auch *improvement responder* waren, erreichten die größte Verbesserung bezüglich der Ausgangsfrage. Geringere Verbesserungen wurden von Probanden, die in die Kategorien kein *improvement responder*, aber *state responder* und *improvement responder*, aber kein *state responder* fielen, erreicht. Wie zu erwarten, konnten sich Probanden, die weder *improvement responder* noch *state responder* waren, am wenigsten verbessern (vgl. Abb. 24).

4.1.5 Teilfrage 5a

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer seelischen Probleme Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen):
„Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.“ ?

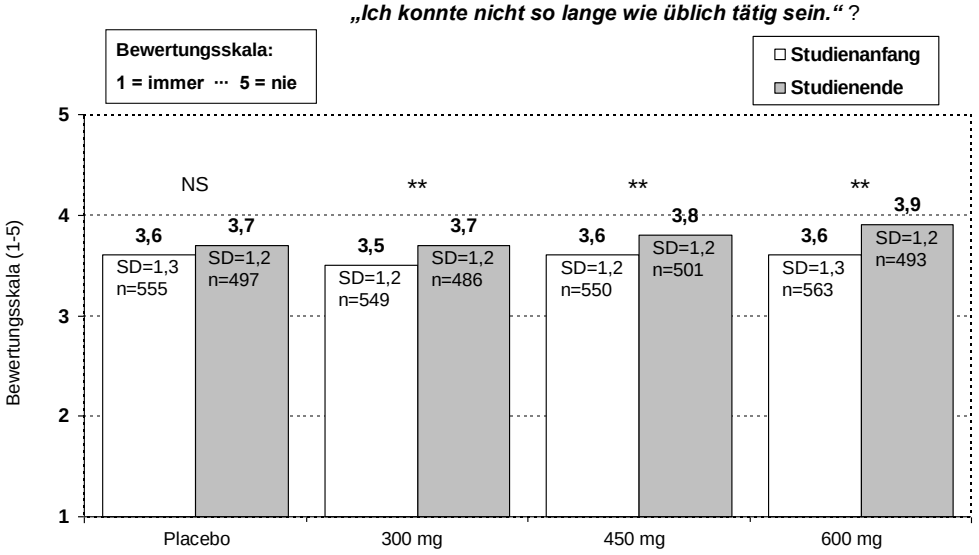

Abbildung 25: Therapiegruppe

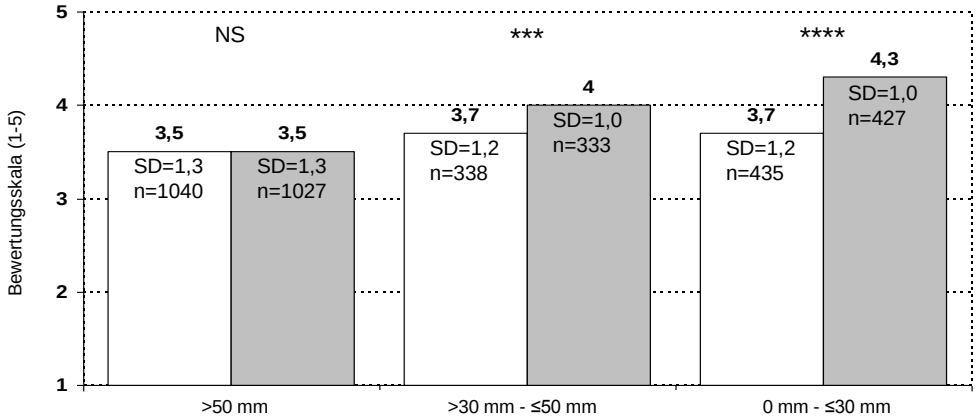

Abbildung 26: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

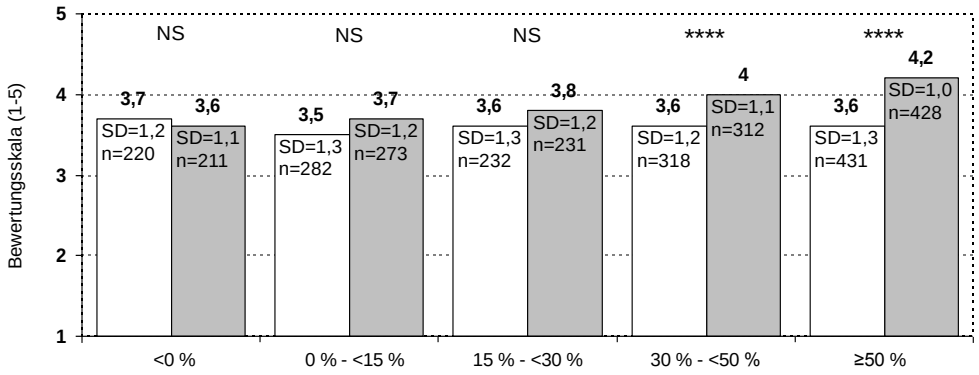

Abbildung 27: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

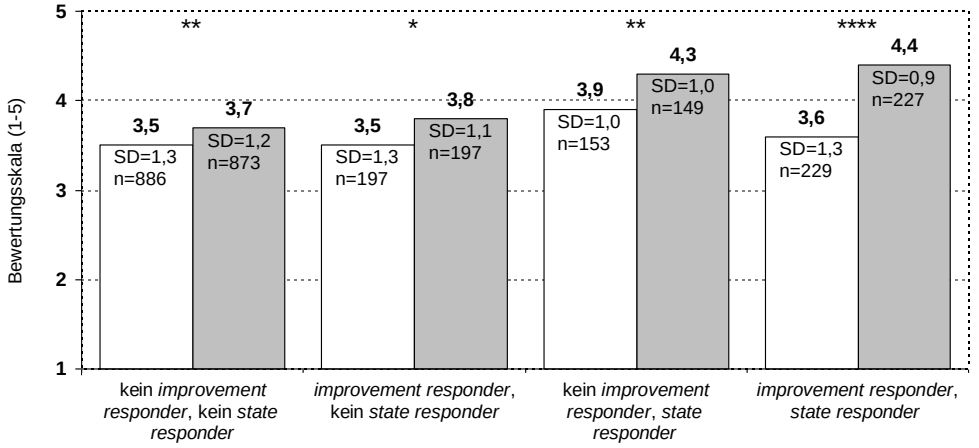

Abbildung 28: Status

Die folgenden Abbildungen beziehen sich auf die Teilfrage 5a: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **seelischen Probleme** Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen): ***Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.***?“.

Wie oben bereits ausgeführt, erfolgt die Einteilung der Probanden in vier Therapiegruppen. Die erzielten Ergebnisse sind für die mit Placebo oder unterschiedlichen Dosen der aktiven Therapie behandelten Probanden sehr ähnlich und die Veränderungen im Vergleich zwischen Studienanfang und -ende eher gering (vgl. Abb. 25). Das beste Ergebnis mit einer Verbesserung von 0,3 auf der Bewertungsskala konnten Probanden mit einer 600 mg Pregabalintherapie erzielen. Am Studienanfang wurde im Durchschnitt ein Wert von 3,6 (SD=1,3) und am Studienende 3,9 (SD=1,2) angegeben; $p<0,01$.

Die nächste Darstellung (vgl. Abb. 26) bezieht sich auf den Schmerzstatus zu Studienende. Je geringer der Schmerzstatus am Studienende war, desto größer wurde auch die erreichte Verbesserung bezüglich der Teilfrage. Beispielsweise konnten Probanden, die am Studienende einen Schmerzstatus zwischen 0 und ≤30 mm angaben, sich von durchschnittlich 3,7 (SD=1,2) auf der Bewertungsskala, auf 4,3 (SD=1,0) am Studienende verbessern; $p<0,0001$. Probanden, die auch am Studienende noch einen hohen Schmerzstatus hatten, konnten auch keine Verbesserung in ihrer Arbeitsfähigkeit erzielen.

Abbildung 27 gibt die Schmerzverbesserung der Probanden an. Auch hier zeigte sich mit steigender Schmerzverbesserung eine steigende Verbesserung in Bezug auf die Teilfrage. Die mit 0,6 auf der Bewertungsskala größte signifikante Verbesserung wurde von Probanden mit einer Schmerzverbesserung von mehr als 50 % erreicht. Die durchschnittlichen Werte der Probanden stiegen von 3,6 (SD=1,3) am Studienbeginn auf 4,2 (SD=1,0) am Studienende; $p<0,0001$. Eine geringe Verschlechterung in Bezug auf alltägliche Arbeiten zeigte sich bei Probanden, deren „Schmerzverbesserung“ unter 0 % lag.

Die letzte Abbildung (vgl. Abb. 28) bezüglich der oben genannten Teilfrage bezieht sich sowohl auf den Schmerzstatus zu Studienende als auch auf die Schmerzverbesserung im Studienverlauf. Die besten Ergebnisse auf der Bewertungsskala wurden von Probanden erzielt, die sowohl *state responder* als auch *improvement responder* waren. Ihr Studienanfangswert bei 3,6 (SD=1,3) stieg am Studienende auf 4,4 (SD=0,9); $p<0,0001$.

4.1.6 Teilfrage 5b

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer seelischen Probleme Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen):
„Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.“ ?

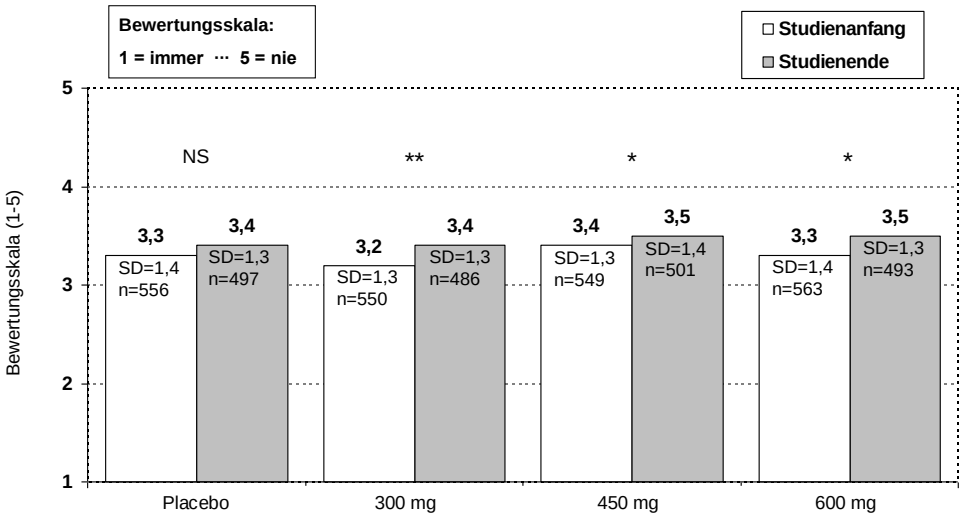

Abbildung 29: Therapiegruppe

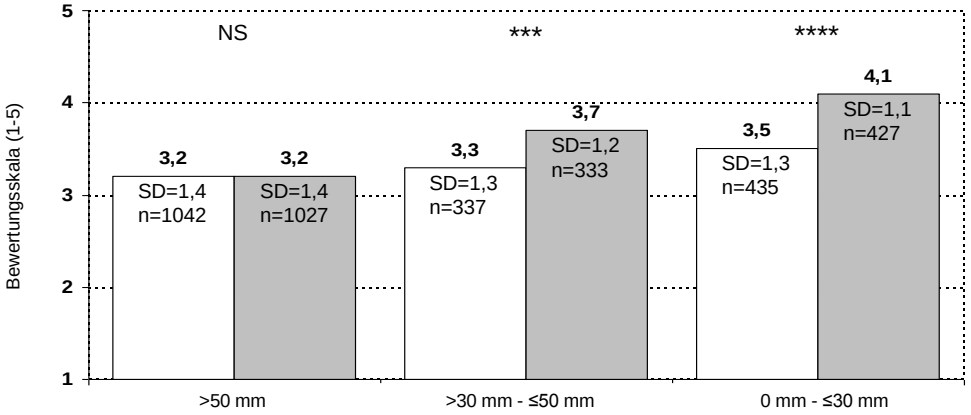

Abbildung 30: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

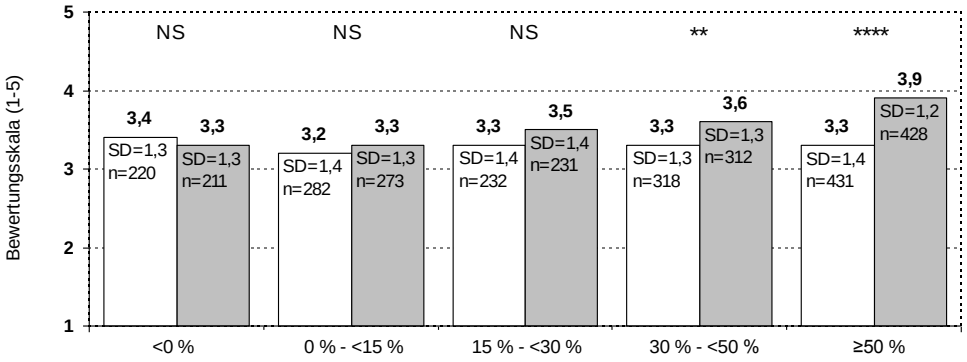

Abbildung 31: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

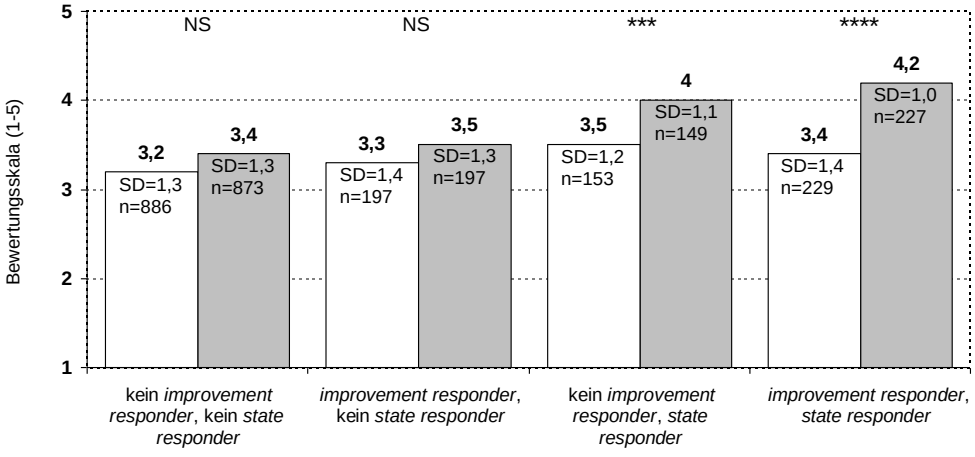

Abbildung 32: Status

Die nächste Teilfrage der Frage 5 lautet: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **seelischen Probleme** Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen): ***Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.***?“.

Unabhängig von der jeweiligen Medikation erzielten alle Therapiegruppen ein durchschnittlich sehr ähnliches Ergebnis (vgl. Abb. 29).

Der Schmerzstatus zu Studienende gemessen mithilfe der visuellen Analogskala wird auf der Abszisse der Abbildung 30 visualisiert. Auch hier zeigte sich, dass Probanden mit einem geringen Schmerzstatus zwischen 0 und 30 mm zu Studienende die besten Ergebnisse bezüglich ihrer Arbeitsfähigkeit erzielen konnten.

Im Gegensatz dazu konnten Probanden, deren Schmerzstatus mehr als 50 mm zu Studienende betrug, auch keine Verbesserung ihrer Arbeitsfähigkeit erfahren.

Abbildung 31 zeigt ähnliche Ergebnisse bezüglich der Schmerzverbesserung im Studienverlauf. Probanden mit einer mehr als 50 %-igen Schmerzverbesserung verbesserten sich um den höchsten erzielten Wert auf der Bewertungsskala. Probanden, deren Schmerzverbesserung zwischen 0 und <50 % lagen, konnten sich auch nur gering bezüglich der Fragestellung verbessern.

Die Kombination aus Schmerzstatus zu Studienende und Schmerzverbesserung im Studienverlauf ist in Abbildung 32 dargestellt. Probanden, deren Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0 und ≤30 mm lag und die eine Schmerzverbesserung von mehr als 50 % angaben (*improvement responder* und *state responder*), profitierten am meisten in Bezug auf ihre Arbeitsfähigkeit.

4.1.7 Teilfrage 5c

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer seelischen Probleme Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen):

„Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten." ?

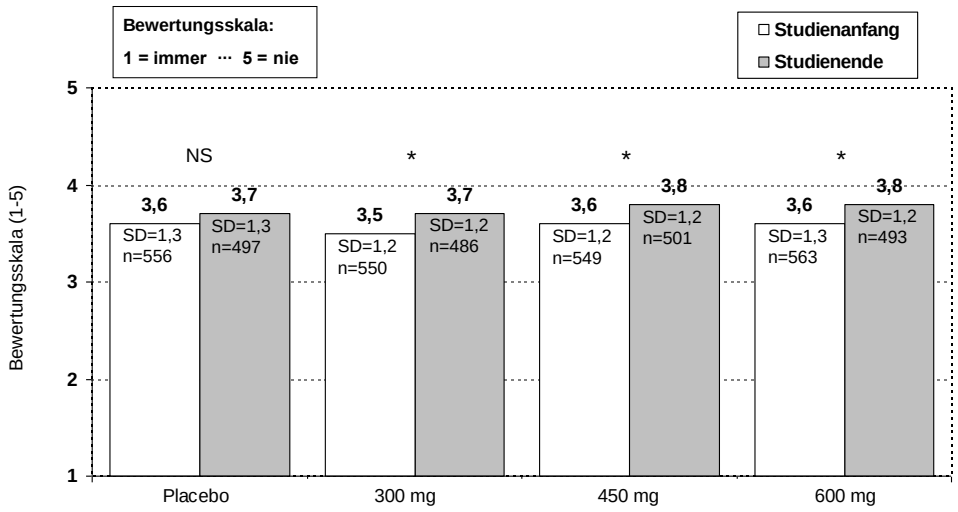

Abbildung 33: Therapiegruppe

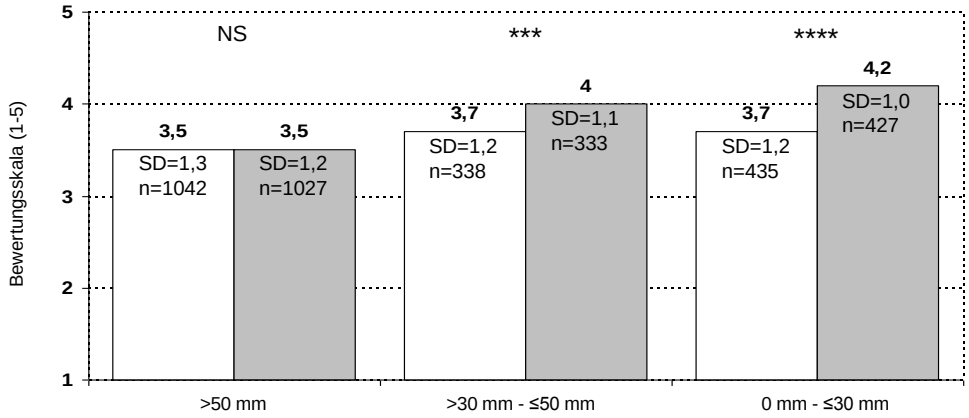

Abbildung 34: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala)

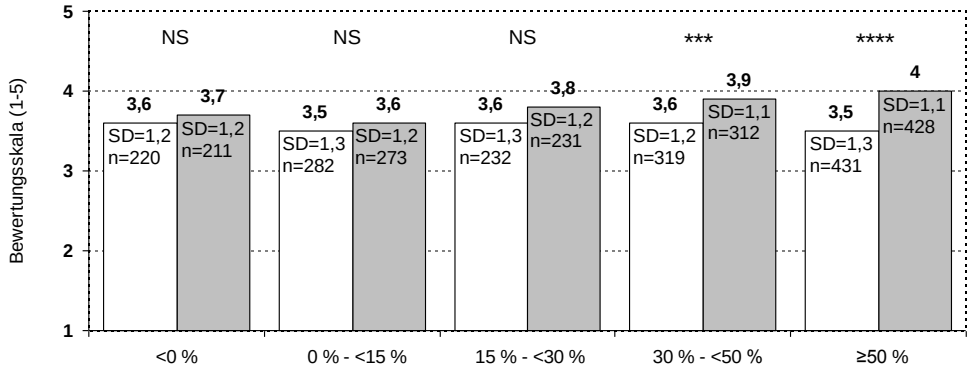

Abbildung 35: Schmerz-verbesserung im Studienverlauf

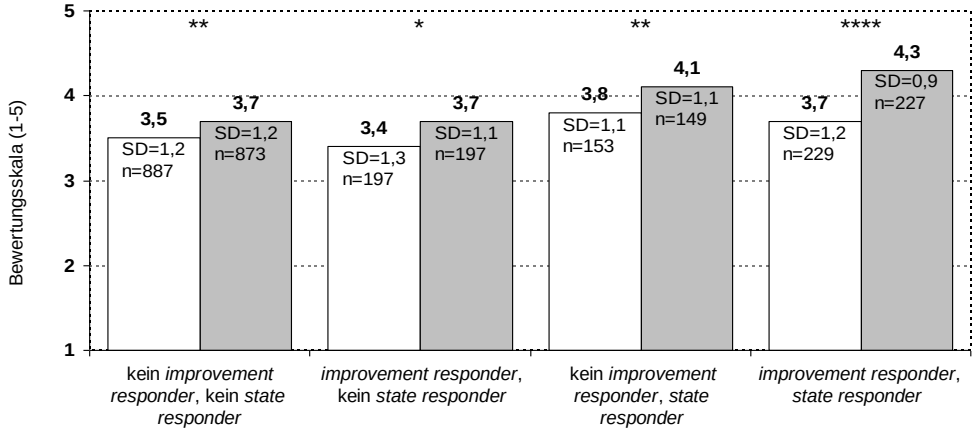

Abbildung 36: Status

Als Letztes werden Antworten auf die Teilfrage 5c: „Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **seelischen Probleme** Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen): ***Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.***?“ analysiert.

Wie auch in den vorherigen Diagrammen bezüglich der Therapiegruppen bereits beschrieben, konnte auch für diese Fragestellung kein deutlicher Unterschied der auf der Bewertungsskala angegebenen Werte zwischen Studienanfang und -ende festgestellt werden (vgl. Abb. 33). Es fand zwar in allen Therapiegruppen eine geringe Verbesserung der Arbeitssorgfältigkeit statt, jedoch stach weder die Placebotherapie noch eine aktive Pregabalintherapiegruppe besonders hervor.

Auch die Ergebnisse des Schmerzstatus zu Studienende und der Schmerzverbesserung im Studienverlauf ähnelten denen der anderen oben beschriebenen Teilfragen.

Probanden, die den geringsten Schmerzstatus und die größte Schmerzverbesserung angaben, erzielten die größte Verbesserung der Arbeitssorgfältigkeit zwischen Studienanfang und -ende (vgl. Abb. 34 und 35). Wiederum Probanden, die einen hohen Schmerzstatus und eine nur geringe Schmerzverbesserung angaben, konnten auch keine Verbesserung auf der Bewertungsskala erreichen.

Die größte Verbesserung bezüglich der Abbildung 36 erreichten Probanden, die sowohl als *improvement responder* als auch als *state responder* galten.

4.1.8 Vergleich Frage 4 und 5

Vergleicht man die Ergebnisse der Fragen 4 und 5 miteinander, fällt auf, dass die für Frage 4 angegeben Werte insgesamt in einem niedrigeren Wertebereich der Bewertungsskala von 1 bis 5 angeordnet sind als die durchschnittlichen Werte für Frage 5. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die Probanden in den untersuchten Studien in ihrer körperlichen Gesundheit stärker beeinträchtigt fühlten als durch seelische Probleme.

4.2 Arbeitsfehltage zu Studienende

Die folgenden Abbildungen wurden anhand von Werten aus verschiedenen Fragebögen, die von Probanden der drei randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien am Anfang und am Ende der Studie ausgefüllt wurden, erstellt.

Die Bewertungsskala des jeweiligen Parameters eines Fragebogens ist auf der Ordinate dargestellt. Es handelt sich dabei um die Schmerzintensität angegeben auf der visuellen Analogskala in mm (vgl. Abschnitt 4.2.1), um den erzielten Gesamtwert im Fragebogen FIQ bewertet auf einer Skala von 0-100 (vgl. Abschnitt 4.2.2) und die acht verschiedenen Dimensionen aus dem Fragebogen SF-36 (vgl. Abschnitt 4.2.3). Die Abszisse zeigt die von den Probanden angegebene Anzahl an Arbeitsfehltagen in Bezug auf berufliche Arbeit und Hausarbeit am Studienende. Jedes Säulenpaar des Diagramms repräsentiert jeweils die angegebenen Werte der beschriebenen Parameter zu Studienbeginn (weiß) und zu Studienende (grau) in Abhängigkeit zur Anzahl der Arbeitsfehltage am Studienende.

4.2.1 Auswertung bezüglich der visuellen Analogskala

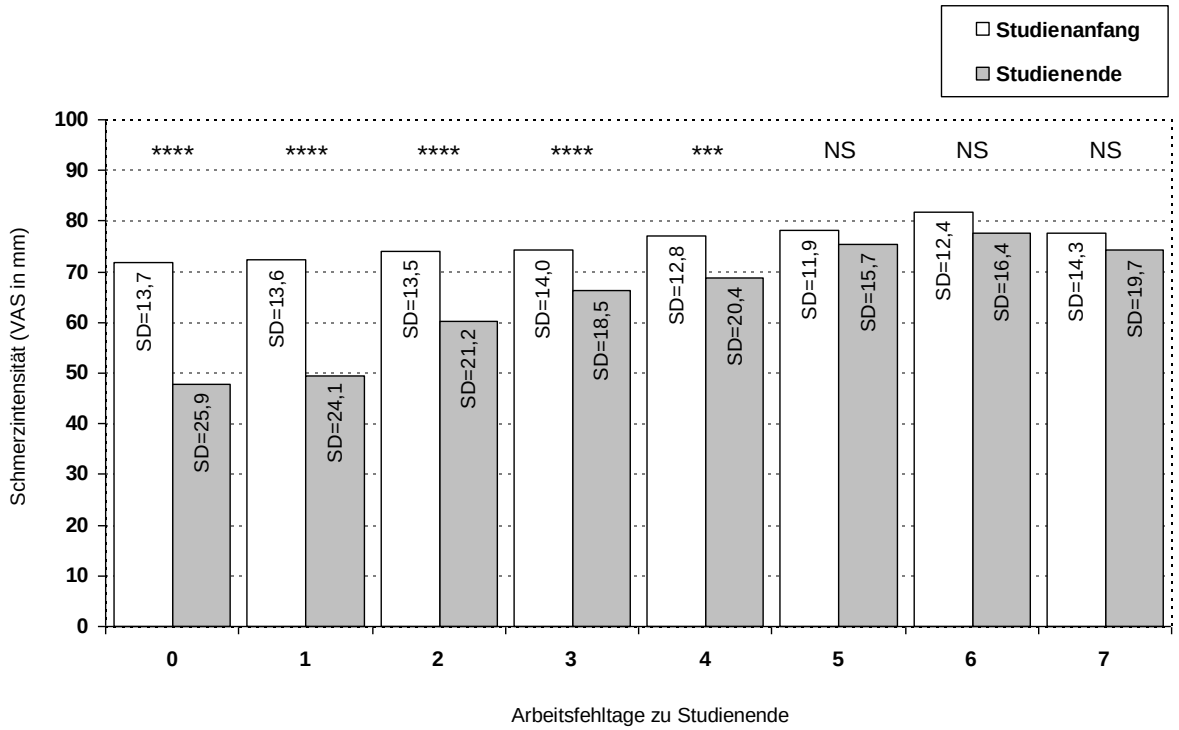

Abbildung 37: VAS: Arbeitsfehltage zu Studienende

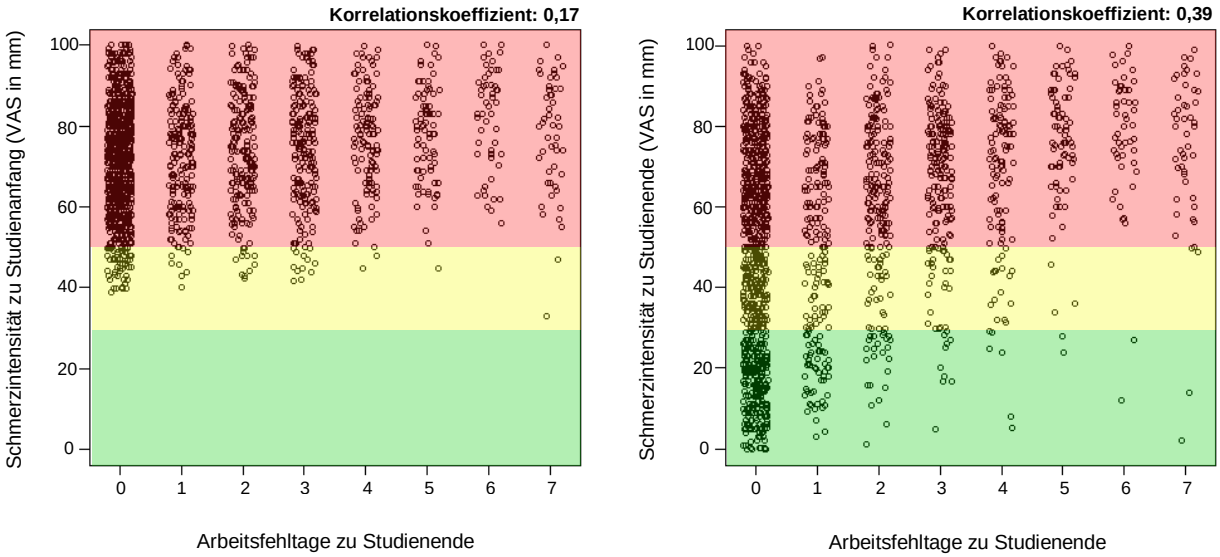

Abbildung 38 a,b: VAS: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 37 bezieht sich auf die von den Probanden wahrgenommene Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala von 0 bis 100 mm. Diese Werte wurden von den Probanden am Studienanfang und am Studienende angegeben. Die Abszisse zeigt nur die Arbeitsfehltage am Studienende (die Arbeitsfehltage am Studienanfang werden hier nicht berücksichtigt).

Bei dieser Darstellungsform wird deutlich, dass Probanden mit den wenigsten Arbeitsfehltagen am Studienende die größte Differenz im Schmerzempfinden (am Studienende ein geringerer Schmerz) zwischen Studienanfang und Studienende aufwiesen.

Beispielweise gaben Probanden mit keinem Arbeitsfehltag am Anfang der Studie 71,8 mm (SD=13,7) und am Ende 47,8 mm (SD=25,9) auf der visuellen Analogskala an (Differenz von 24 mm, $p<0,0001$), wogegen Probanden mit 5 Arbeitsfehltagen 78,2 mm (SD=11,9) am Anfang und 75,5 mm (SD=15,7) am Studienende, also eine Differenz von nur 2,7 mm angaben (nicht signifikant).

Weiterhin zeigte sich, dass mit einer steigenden Anzahl an Arbeitsfehltagen die angegebenen Schmerzintensitäten sowohl am Anfang als auch am Ende der Studie in höheren Bereichen der Bewertungsskala angesiedelt waren und die Probanden somit stärkere Schmerzen angaben als Probanden mit wenig Arbeitsfehltagen.

Die anhand des Säulendiagramms erläuterten Unterschiede werden durch die nächste Darstellungsform weiter verdeutlicht (vgl. Abb. 38). Auf der Ordinate ist wieder die Bewertungsskala der Schmerzintensität angegeben, auf der Abszisse die Arbeitsfehltage zu Studienende. Bei dieser Grafik wird jeder Proband durch einen Kreis dargestellt, wodurch die Gesamtheit der Probanden und deren Verteilung (und damit Variabilität) visualisiert wird. Vergleicht man das Diagramm am Studienanfang mit dem am Studienende, fällt der Unterschied in den Schmerzintensitäten sehr deutlich auf. Am Anfang befand sich die Mehrzahl der Probanden unabhängig von der Anzahl der Arbeitsfehltage am Ende im roten Bereich mit einer Schmerzintensität von >50 mm und nur wenige gaben einen geringeren Schmerz (>30-≤50 mm) an. Diese Verteilung der Werte entsteht durch die Einschlusskriterien der Studie, da alle Probanden nach Beendigung von anderen Schmerz- oder Schlafmitteltherapien einen Schmerzstatus von über 40 mm auf der visuellen Analogskala angegeben haben mussten, um als Proband aufgenommen zu werden.

Wie bereits im Methodenteil erläutert, erfolgte die Einteilung der visuellen Analogskala in die drei klinisch relevanten Bereiche von 0-≤30 mm, >30-≤50 mm und >50 mm.

Am Studienende lag eine Verteilung der Kreise (Probanden) über den ganzen Bereich der Schmerzskala vor. Vor allem Probanden mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Arbeitsfehltagen konnten Schmerzintensitätswerte zum Teil deutlich unter 50 mm erreichen. Folglich hatte bei vielen

Probanden die Schmerzintensität zwischen Studienanfang und -ende abgenommen, zum Teil ganz erheblich.

Anhand der Streudiagramme kann auch gezeigt werden, wie viele Probanden welche Anzahl an Arbeitsfehltagen am Studienende hatten. Die meisten Probanden (863) hatten keinen Arbeitsfehltag. Bei 1, 2 oder 3 Arbeitsfehltagen waren jeweils ca. 200 Probanden in einer Gruppe. Nur die Minderzahl der Probanden (47) hatte 7 Fehltage.

Das durchschnittliche Ergebnis der Schmerzverbesserung wird zusätzlich anhand der Korrelationskoeffizienten gezeigt. Zu Studienbeginn lag der Korrelationskoeffizient entsprechend einer geringen Korrelation bei 0,17, am Studienende bei 0,39, was einer mittleren Korrelation entspricht.

4.2.2 Auswertung bezüglich des Fibromyalgia Impact Questionnaires

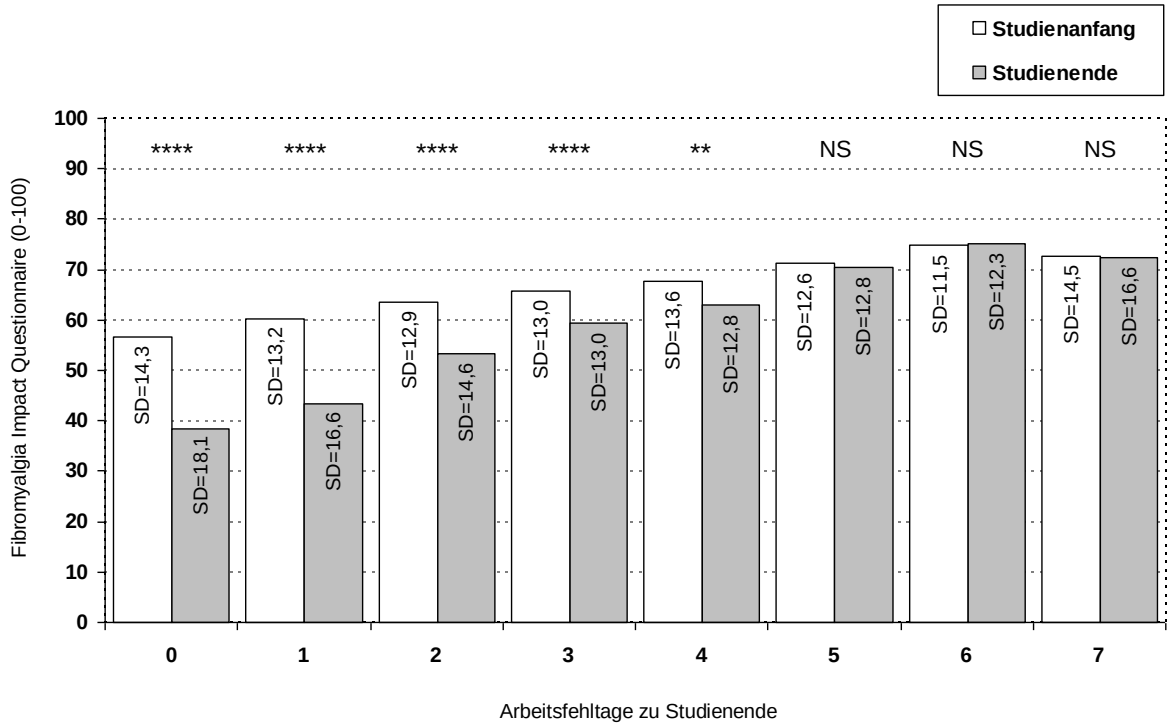

Abbildung 39: FIQ: Arbeitsfehltage zu Studienende

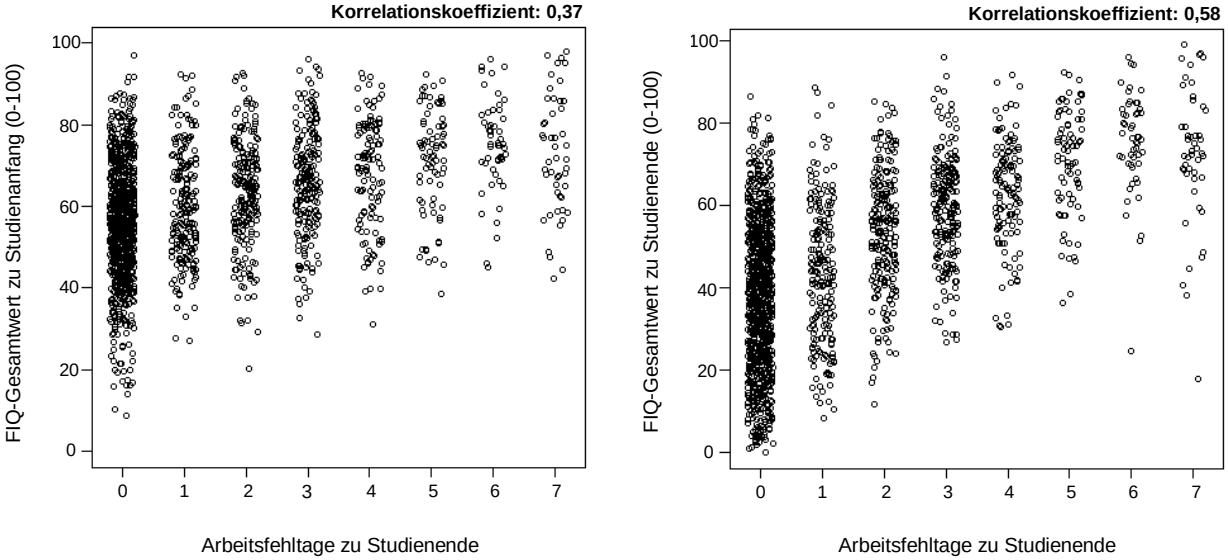

Abbildung 40 a,b: FIQ: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 39 gibt die von den Probanden zu Studienbeginn und -ende angegebenen Werte zu Fragen des Fibromyalgia Impact Questionnaires (FIQ) wider. Die Werte können zwischen 0 (keine Probleme oder Einschränkungen durch die Fibromyalgie) und 100 (starke Einschränkungen durch die Erkrankung) liegen und werden auf der Ordinate angegeben. Die Abszisse zeigt die Arbeitsfehltage der Probanden zu Studienende.

Probanden mit keinem Arbeitsfehltag am Studienende zeigten die größte Verbesserung in Bezug auf Probleme oder Einschränkungen, die durch die Fibromyalgie entstanden; zu Studienbeginn wurde durchschnittlich 56,5 (SD=14,3) und zu Studienende 38,4 (SD=18,1) angegeben (Differenz von 18,1; $p<0,0001$). Mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen sank die Differenz der FIQ-Werte zwischen Studienanfang und -ende, das heißt, die Verbesserungen in Bezug auf Probleme und Einschränkungen, ausgelöst durch die Erkrankung, wurden immer geringer. Außerdem stiegen die absoluten Werte bei jedem zusätzlichen Arbeitsfehltag an, was bedeutet, dass Probanden mit 7 Arbeitsfehltagen durchschnittlich sowohl für den Studienbeginn als auch das -ende höhere FIQ-Werte angaben als Probanden mit keinem Arbeitsfehltag.

Abbildung 40 zeigt die Ergebnisse anhand von Streudiagrammen. Die FIQ-Werte zwischen 0 und 100 werden auf der Ordinate abgetragen, die Abszisse zeigt die Arbeitsfehltage zu Studienende. Da jeder Proband als Kreis dargestellt wird, werden die individuellen Werte und deren Verteilung im Diagramm verdeutlicht. Zu Beginn der Studie lag der Großteil der Kreise in einem höheren Wertebereich auf der FIQ-Skala als am Studienende. Somit bestand im Laufe der Studie eine Verminderung der Einschränkungen und Probleme für den Durchschnitt der Probanden. Am deutlichsten wurde diese Verbesserung bei Probanden sichtbar, die am Studienende keinen Arbeitsfehltag aufwiesen.

Zusätzlich bestätigt wurde dieses Ergebnis anhand des Korrelationskoeffizienten. Zu Studienbeginn lag dieser mit einer mittleren Korrelation bei 0,37, am Studienende entsprechend einer hohen Korrelation bei 0,58.

4.2.3 Auswertung bezüglich des Fragebogens SF-36

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Fragebogens SF-36 erläutert. Die Fragen im SF-36 sind acht verschiedenen Dimensionen zugeordnet, die einzeln betrachtet werden. Hierbei wird anhand der folgenden Reihenfolge vorgegangen:

- allgemeine Gesundheitswahrnehmung,
- körperliche Funktionsfähigkeit,
- körperliche Rollenfunktion,
- emotionale Rollenfunktion,
- soziale Funktionsfähigkeit,
- psychisches Wohlbefinden,
- körperliche Schmerzen,
- Vitalität.

4.2.3.1 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

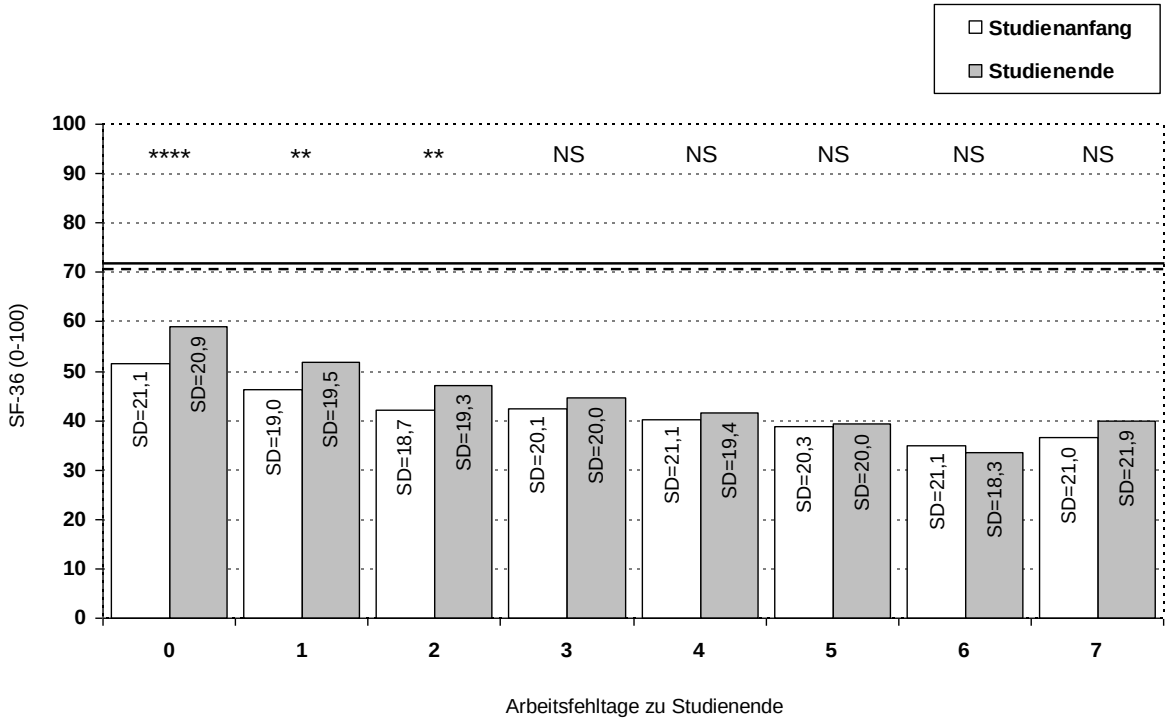

Abbildung 41: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Arbeitsfehltage zu Studienende (durchgezogene Linie: Durchschnittswert der amerikanischen Gesamtbevölkerung, gestrichelte Linie: Durchschnittswert der amerikanischen Frauen)

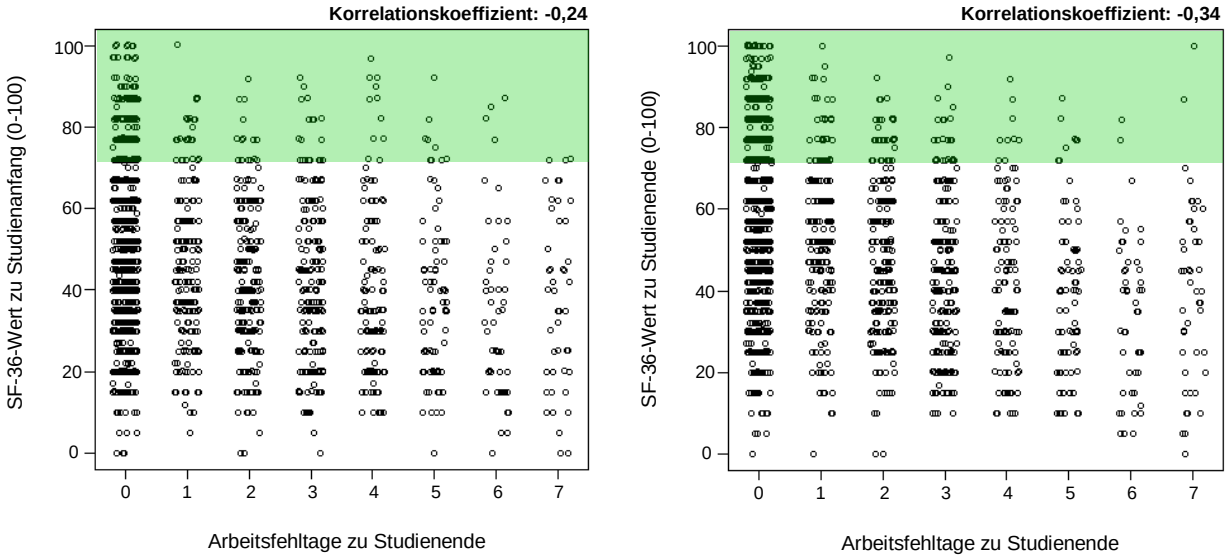

Abbildung 42 a,b: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 41 zeigt die berechneten Werte der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung der Probanden. Diese Werte liegen zwischen 0 und 100 auf der Bewertungsskala und werden auf der Ordinate dargestellt (0 starke Einschränkung, 100 keine Einschränkung). Die Abszisse gibt die Arbeitsfehltage zu Studienende an.

Probanden mit keinem Arbeitsfehltag gaben am Studienanfang im Durchschnitt einen Punktwert von 51,6 (SD=21,1) und am Studienende von 58,9 (SD=20,9) an, womit sie die größte Verbesserung (Differenz von 7,3; $p<0,0001$) der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aufwiesen.

Mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen sank die Verbesserung in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Bei Probanden mit 5 Arbeitsfehltagen ergab sich nur noch eine Veränderung von 0,4 Punkten (nicht signifikant) auf der Bewertungsskala.

Um einordnen zu können, wie stark sich die Werte der Probanden vom Durchschnitt der Bevölkerung unterscheiden, wurden die Durchschnittswerte anhand von Linien in das Diagramm eingefügt. Die durchgezogene Linie repräsentiert den durchschnittlichen Wert der amerikanischen Gesamtbevölkerung, die gestrichelte Linie den Wert der amerikanischen Frauen. Beide Linien können als Richtwerte für ein mögliches Therapieziel der Patienten interpretiert werden. Abhängig von der jeweils betrachteten Dimension fällt auf, dass die Bevölkerungsdurchschnittswerte stark variieren; sie liegen zwischen 60 und 85 auf der SF-36-Skala [Ware et al. 1993]. Im Fall der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung befindet sich der Durchschnittswert der Frauen bei 70,6 und der Gesamtbevölkerung bei 72,0.

Es zeigte sich, dass die Probanden im Durchschnitt eine wesentlich schlechtere allgemeine Gesundheitswahrnehmung hatten als die durchschnittliche Bevölkerung. Selbst bei Probanden mit keinem Arbeitsfehltag bestand am Studienende in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung eine Differenz von 13 Punkten zwischen den Probanden und der Bevölkerung.

Die Streudiagramme in Abbildung 42 stellen die Verteilung der einzelnen Patienten jeweils für den Studienanfang und das -ende dar. Die Ordinate zeigt die von den Probanden angegebenen Werte zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, und auf der Abszisse werden die Arbeitsfehltage zu Studienende dargestellt. Die untere Begrenzung des grün markierten Bereichs entspricht dem Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung. Dieser liegt für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung bei 72. Generell kann dieser Bereich als mögliches Therapieziel interpretiert werden. Vergleicht man die Anzahl der Probanden, die diesen Wert erreichten oder oberhalb der Durchschnittsbevölkerung lagen, sind am Studienanfang 298 Probanden (16,8 % der 1776 Probanden) und am -ende 418 (23,5 %) von insgesamt 1776 betrachteten Personen oberhalb dieses Wertes. Das bedeutet, dass am Studienende 418 Probanden (23,5 %) unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen eine

bessere oder ebenso gute allgemeine Gesundheitswahrnehmung hatten wie die durchschnittliche amerikanische Bevölkerung. Am deutlichsten wurde der Unterschied zwischen Studienanfang und -ende bei den 863 Probanden mit keinem Arbeitsfehltag. Am Studienanfang gaben 205 Personen (11,5 % der 1776 Probanden) Werte oberhalb des Grenzwertes an, am Studienende waren es 298 Personen (16,8 %).

Der Korrelationskoeffizient für die SF-36-Werte am Studienbeginn und die Arbeitsfehltage am Studienende lag bei -0,24 und erreichte nur eine geringe negative Korrelation. Für die SF-36-Werte am Studienende fiel er mit -0,34 in den Bereich einer mittleren negativen Korrelation. Warum der Korrelationskoeffizient für diese Diagramme in einem negativen Bereich liegt, kann anhand der verschiedenen Bewertungsskalen erläutert werden. Die angegebenen Werte der Bewertungsskalen für Schmerzintensität und FIQ (vgl. Abb. 37-40) konnten zwischen 0 keine Schmerzen bzw. Einschränkungen und 100 stärkste Schmerzen bzw. Einschränkungen liegen und bedingen positive Korrelationswerte. Die Bewertungsskala der Dimensionen des SF-36-Fragebogens ist gegensetzlich aufgebaut. Ein Wert von 0 bedeutet starke Einschränkungen, ein Wert von 100 keine Einschränkung; der Korrelationskoeffizient ist negativ.

4.2.3.2 Körperliche Funktionsfähigkeit

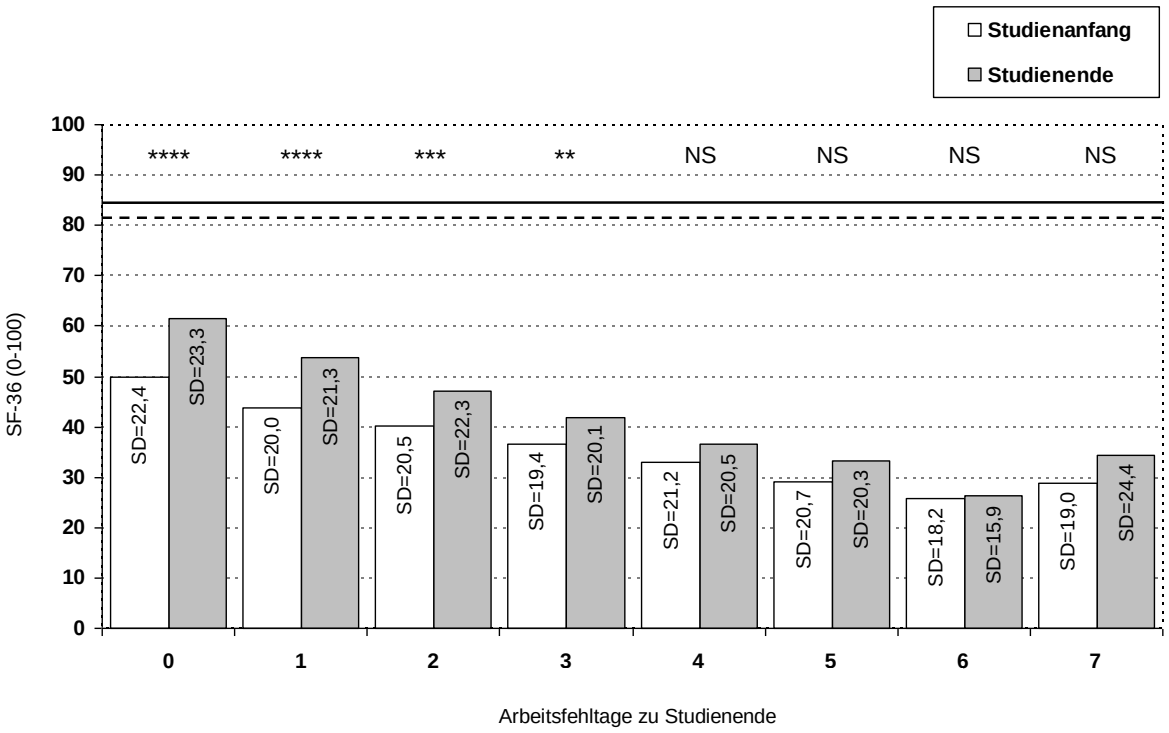

Abbildung 43: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Arbeitsfehltage zu Studienende

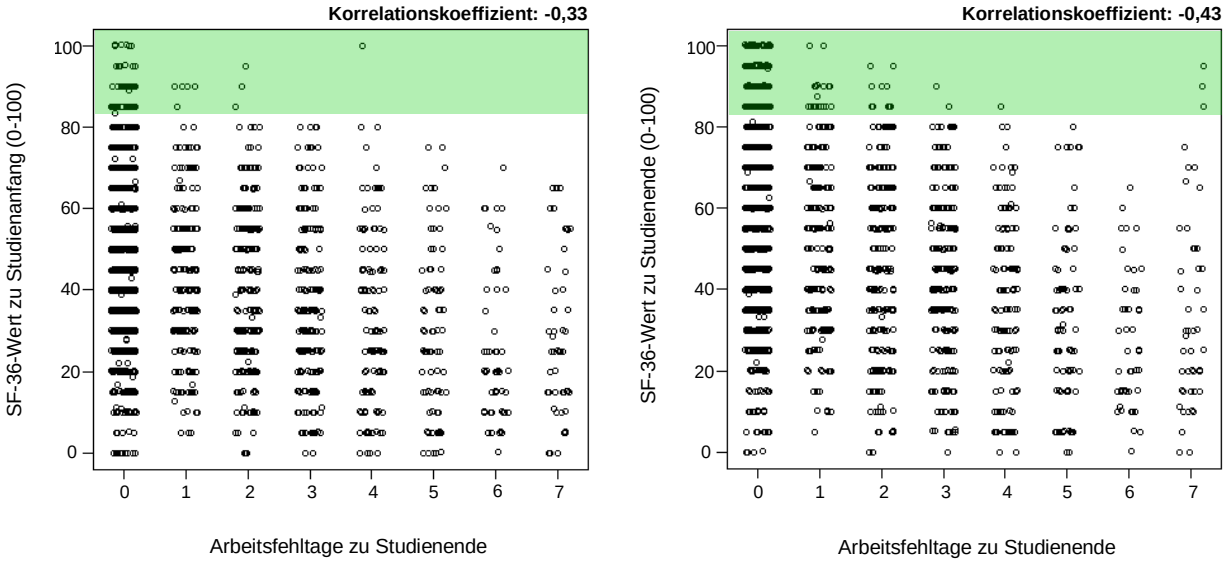

Abbildung 44 a,b: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 43 bezieht sich auf Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit aus dem Fragebogen SF-36.

Die größte Verbesserung mit einem Unterschied von 11,6 auf der Bewertungsskala erlebten Probanden, die am Studienende keinen Arbeitsfehltag hatten, sie erreichten am Anfang durchschnittlich 49,8 (SD=22,4) und am Ende 61,4 (SD=23,3), $p<0,0001$. Zusätzlich wurde deutlich, dass mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen die Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit sowohl am Anfang als auch am Studienende immer mehr sanken. Die Probanden mit vielen Arbeitsfehltagen besaßen somit eine stärkere Beeinträchtigung in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit als Pobanden mit wenig Fehltagen.

Um vergleichen zu können, inwieweit die Werte der Probanden von denen der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung abweichen, wurden Letztere wie bereits oben beschrieben in Form von zwei Linien eingefügt. Die gestrichelte Linie stellt mit 81,5 den Durchschnitt amerikanischer Frauen dar, die durchgezogene Linie bei 84,2 setzt sich aus Werten der amerikanischen Gesamtbevölkerung zusammen. Diese Durchschnittswerte der Bevölkerung wurden von dem Durchschnitt der Studienprobanden nicht erreicht. Selbst bei Probanden mit keinem Arbeitsfehltag bestand am Studienende in der körperlichen Funktionsfähigkeit eine Differenz von 22,8 Skalenpunkten zur Bevölkerung.

Wie viele Probanden das Niveau der Gesamtbevölkerung erreichten, zeigt das Streudiagramm (vgl. Abb. 44). Alle Probanden innerhalb des grünen Therapiebereichs hatten Werte von 84,2, dies entspricht dem durchschnittlichen Bevölkerungswert, oder mehr angegeben. Zu Studienanfang lagen 75 Probanden (4,2 %) unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen oberhalb der Grenze, am Studienende waren es 235 (13,2 %) der insgesamt 1776 Probanden. Generell zeigte sich eine Verbesserung in der körperlichen Funktionsfähigkeit. Diese Verbesserung wurde bei den 863 Probanden, die am Studienende keinen Arbeitsfehltag mehr hatten, am deutlichsten. Vor Studienbeginn gaben 64 Probanden (3,6 % aller Probanden) Werte oberhalb des Bevölkerungswertes an, am Ende der Studie waren es 199 (11,2 %).

Verdeutlicht wurde das Ergebnis der durchschnittlichen Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zusätzlich durch den entsprechenden Korrelationskoeffizienten. Dieser lag am Studienbeginn bei -0,33 und am Studienende bei -0,43 entsprechend einer mittleren negativen Korrelation.

4.2.3.3 Körperliche Rollenfunktion

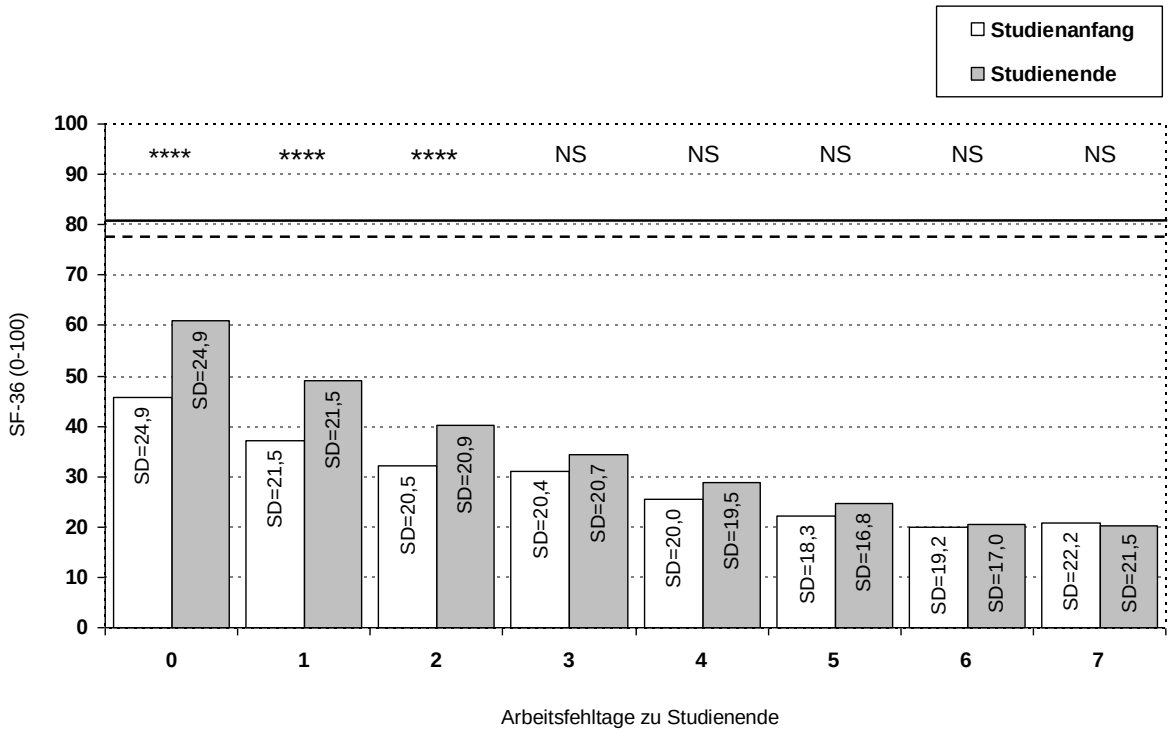

Abbildung 45: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Arbeitsfehltage zu Studienende

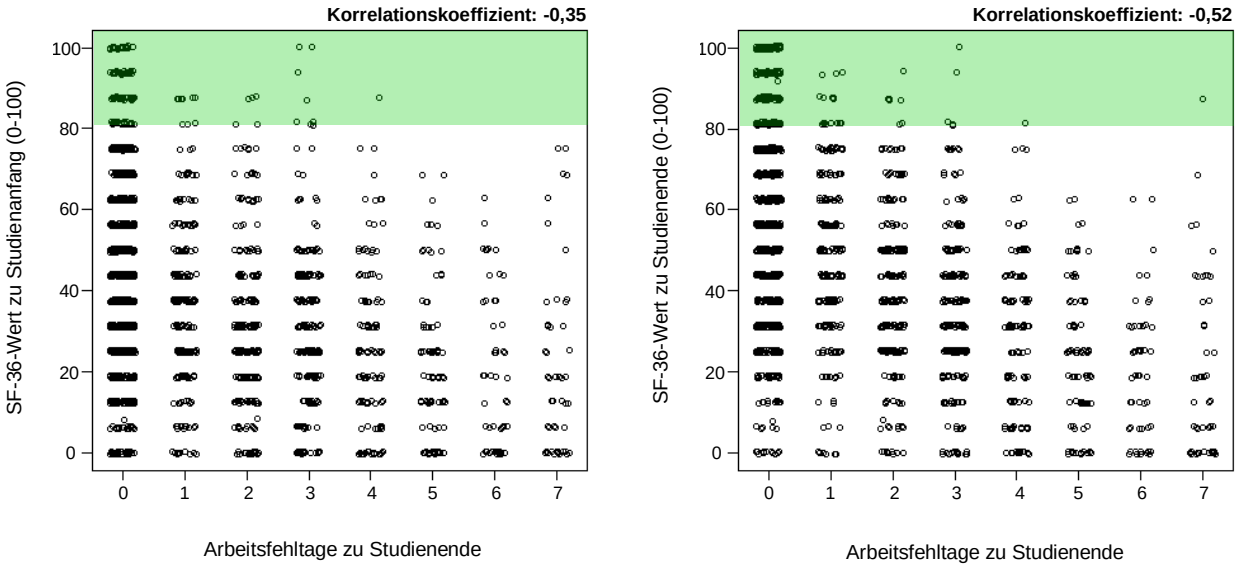

Abbildung 46 a,b: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 45 setzt sich aus Werten zur körperlichen Rollenfunktion zusammen. Die größte Differenz bezüglich der körperlichen Rollenfunktion zwischen Studienanfang und Studienende gaben Probanden mit keinem Arbeitsfehltag an. Die durchschnittlichen Werte lagen dabei am Anfang bei 45,7 (SD=24,9) und stiegen zum Studienende auf 61 (SD=24,9). Sie konnten somit eine Verbesserung von 15,3 erzielen ($p<0,0001$). Die Verbesserungen der Probanden mit 1 bis 6 Arbeitsfehltagen wurden mit zunehmender Anzahl an Fehltagen immer geringer.

Auch bei diesem Bereich des Fragebogens fiel auf, dass mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen die Werte zur körperlichen Rollenfunktion am Studienanfang und -ende immer weiter sanken, bedingt durch eine stärkere Einschränkung der Probanden in ihrer körperlichen Rollenfunktion.

Aus der Betrachtung der Vergleichswerte der amerikanischen Bevölkerung geht hervor, dass weder der Wert für den Durchschnitt der Frauen (77,8) noch der für die Gesamtbevölkerung (81) von dem Durchschnitt der Probanden erreicht wurden. Selbst bei Probanden mit keinem Arbeitsfehltag bestand am Studienende noch eine Differenz von 20 Skalenpunkten zur Bevölkerung.

Verdeutlicht wurden diese Ergebnisse zusätzlich durch die Streudiagramm-Darstellungen zu Studienanfang und -ende (vgl. Abb. 46). Oberhalb des Wertes der amerikanischen Bevölkerung, also im „grünen Bereich“, lagen am Studienbeginn die Werte von 123 (6,9 %) der insgesamt 1776 Probanden. Am Studienende waren es dagegen schon 278 Probanden (15,7 %). Diese Verbesserung zeigte sich am deutlichsten bei Probanden mit keinem Arbeitsfehltag, die Probandenanzahl stieg von 100 (5,6 % der 1776 Probanden) auf 247 (13,9 %).

Am Studienbeginn lag der Korrelationskoeffizient bei -0,35 entsprechend einer mittleren negativen Korrelation und am Studienende bei -0,52 im Bereich der starken negativen Korrelation. Das bedeutet, dass im Vergleich zum Studienanfang am Studienende ein stärkerer negativer Zusammenhang zwischen der körperlichen Rollenfunktion und den Arbeitsfehltagen am Studienende vorlag.

4.2.3.4 Emotionale Rollenfunktion

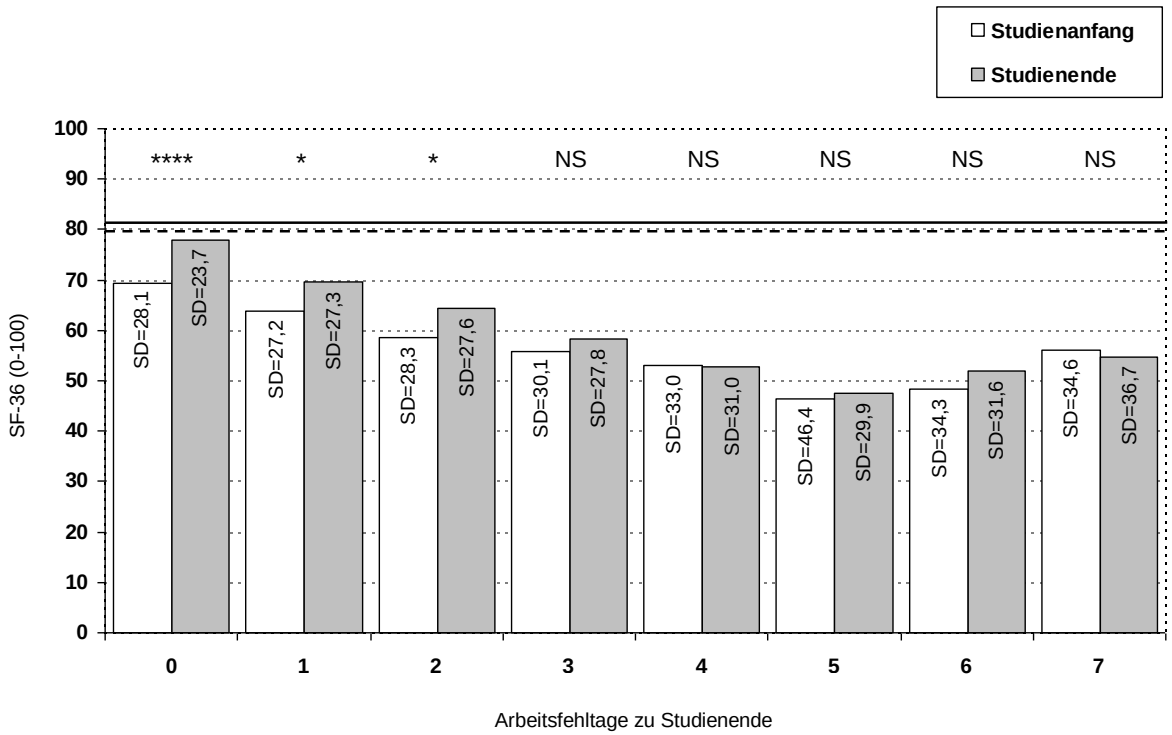

Abbildung 47: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Arbeitsfehltage zu Studienende

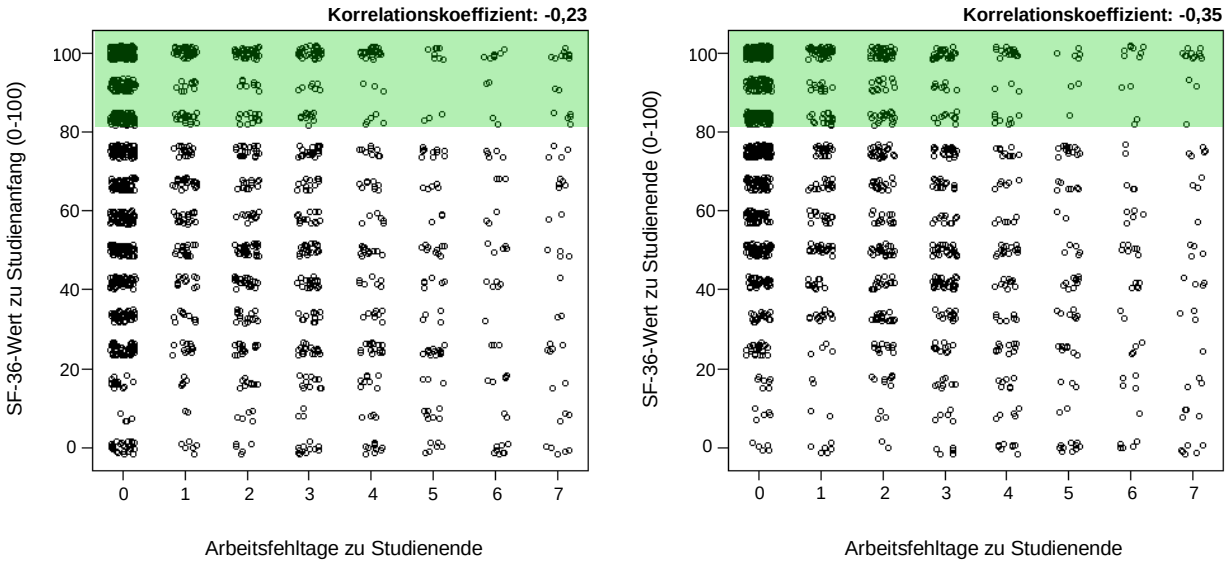

Abbildung 48 a,b: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 47 zeigt erzielte Werte zur emotionalen Rollenfunktion. Auch durch dieses Diagramm wird deutlich, dass Probanden mit keinem Arbeitsfehltag die größte Differenz in der emotionalen Rollenfunktion zwischen Studienanfang und -ende aufwiesen. Mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen verringerte sich die Differenz der Werte zwischen Anfang und Ende. Zusätzlich sanken die Werte insgesamt mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen in niedrigere Bereiche der Bewertungsskala. Je mehr Arbeitsfehltage ein Proband hatte, desto weniger verbesserte sich seine emotionale Rollenfunktion im Studienverlauf und desto stärker war seine Einschränkung im Vergleich zu Probanden mit wenig Arbeitsfehltagen.

Im Gegensatz zu den Abbildungen der bereits betrachteten Dimensionen waren die Werte insgesamt jedoch in wesentlich höheren Wertebereichen angesiedelt, was sich beim Vergleich der durchschnittlichen Probandenwerte für die emotionale Rollenfunktion mit den Werten des Durchschnitts der amerikanischen Frauen (79,5) bzw. der Gesamtbevölkerung (81,3) zeigte. Es fiel auf, dass Probanden mit keinem Arbeitsfehltag am Studienende mit 3,3 Skalenpunkten einen nur geringen Abstand zu den Werten der amerikanischen Gesamtbevölkerung hatten. Das bedeutet, dass Probanden im Vergleich mit der Bevölkerung in Bezug auf ihre emotionale Rollenfunktion weniger stark eingeschränkt waren als bei den vorherigen Dimensionen des Fragebogens SF-36.

Anhand der Streudiagramme (vgl. Abb. 48) kann verdeutlicht werden, dass insgesamt unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen eine Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion stattgefunden hat. Am Anfang lagen 640 von insgesamt 1776 Probanden (36 %) oberhalb des Vergleichswerts der amerikanischen Bevölkerung, am Studienende waren es 756 (42,6 %). Im Vergleich mit den vorherigen Streudiagrammen fiel allerdings auch auf, dass insgesamt schon am Studienanfang viele Probanden gleiche oder bessere Werte als die Bevölkerung erzielen konnten. Hierauf wird in der Diskussion (vgl. Kapitel 5) noch genauer eingegangen. Wie bereits in den vorherigen Diagrammen gezeigt, wiesen Probanden ohne Arbeitsfehltage am Studienende die deutlichste Verbesserung auf.

4.2.3.5 Soziale Funktionsfähigkeit

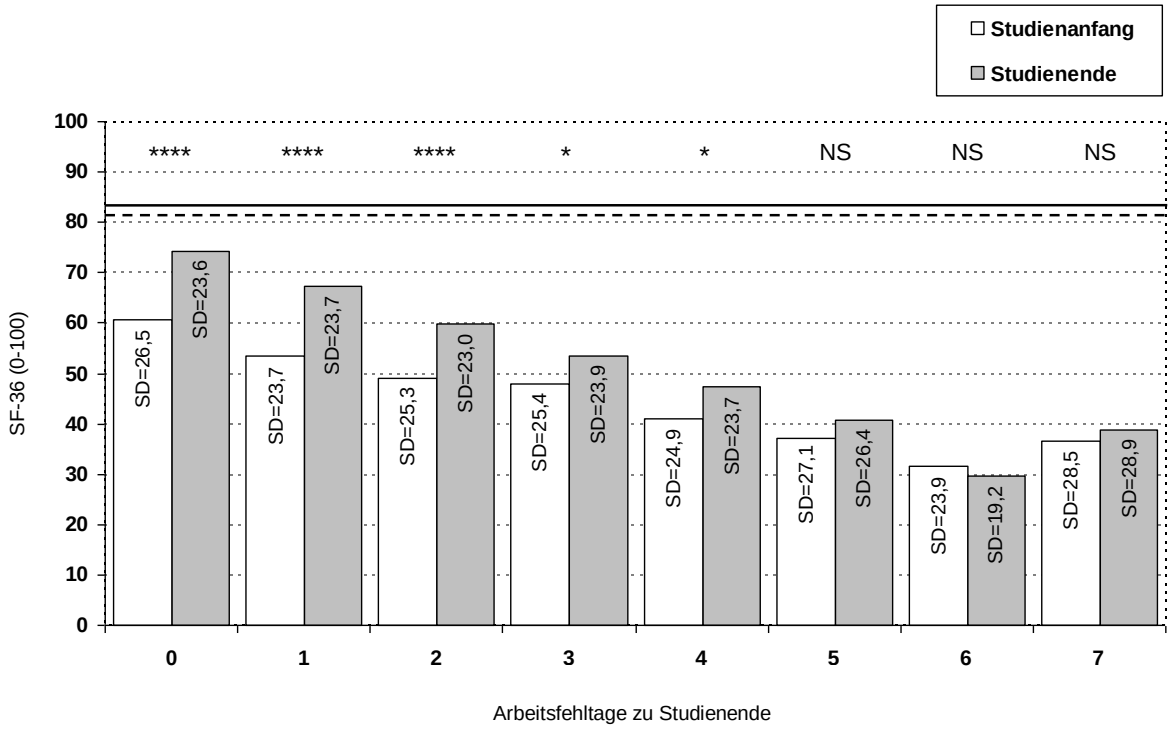

Abbildung 49: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Arbeitsfehltage zu Studienende

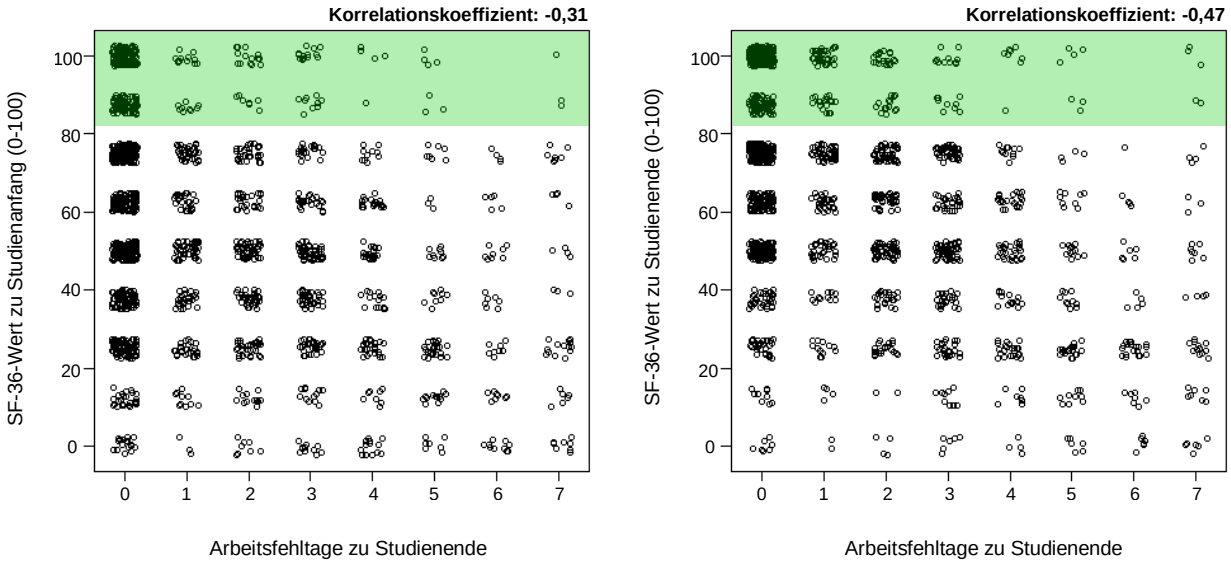

Abbildung 50 a,b: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 49 zeigt auf der Ordinate die Werte der Probanden bezogen auf Fragen des Fragebogens SF-36 zur sozialen Funktionsfähigkeit. Auf der Abszisse werden die Arbeitsfehltage zu Studienende angegeben.

Wie auch bei den vorherigen Abbildungen, zeigten Probanden mit keinem Arbeitsfehltag die größte Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit. Am Studienanfang wurde von diesen Probanden ein durchschnittlicher Skalenwert von 60,6 (SD=26,5) angegeben, am Studienende 74,2 (SD=23,6); $p<0,0001$.

Ebenfalls wurde die Tendenz deutlich, dass mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen die durchschnittliche Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit zwischen Studienanfang und -ende immer geringer wurde.

Die Durchschnittswerte der amerikanischen Gesamtbevölkerung und der amerikanischen Frauen, dargestellt als durchgezogene und gestrichelte Linie, liegen bei 83,3 und 81,5. Der Durchschnitt der Probanden konnte diese Bevölkerungswerte nicht erreichen. Selbst zwischen Probanden mit keinem Arbeitsfehltag und dem Vergleichswert der Gesamtbevölkerung bestand am Studienende noch eine Differenz von 9,1 Skalenpunkten auf der Bewertungsskala.

Im Gegensatz zur vorherigen Abbildung 47 zur emotionalen Rollenfunktion waren die Werte zur sozialen Funktionsfähigkeit insgesamt wieder in niedrigeren Bereichen der Bewertungsskala zwischen 0 und 100 angesiedelt. Bezüglich ihrer sozialen Funktionsfähigkeit waren die Studienteilnehmer folglich stärker eingeschränkt als das Bevölkerungskollektiv.

Verdeutlicht werden die beschriebenen Ergebnisse anhand der Streudiagramme (vgl. Abb. 50): am Studienanfang konnten 282 von insgesamt 1776 Probanden (15,9 %) Werte oberhalb des Vergleichswertes im grünen Therapiebereich erreichen, am Studienende waren es 487 (27,4 %). Die größte Verbesserung von Probanden zeigte sich wieder bei den 863 Probanden mit keinem Arbeitsfehltag: am Anfang lagen 202 (11,4 % der 1776 Probanden), am Studienende 357 (20,1 %) Probanden oberhalb des Bevölkerungsvergleichswerts, wodurch die klinisch relevanten interindividuellen Unterschiede verdeutlicht werden.

4.2.3.6 Psychisches Wohlbefinden

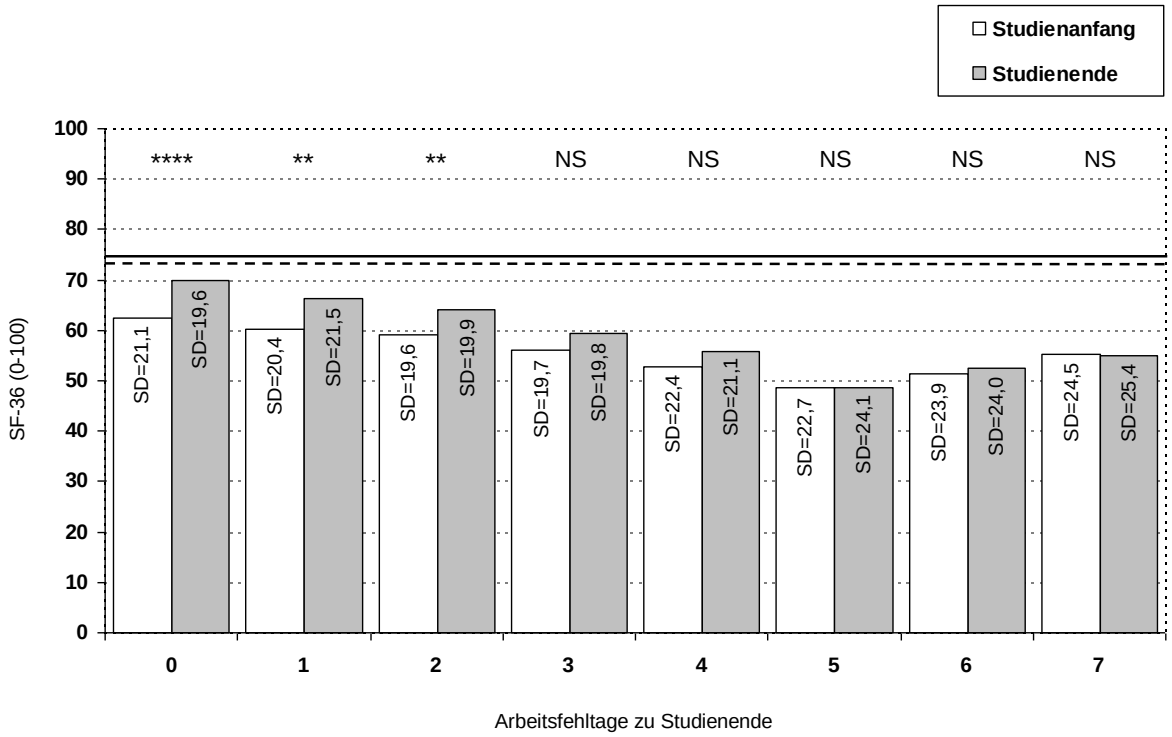

Abbildung 51: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Arbeitsfehltage zu Studienende

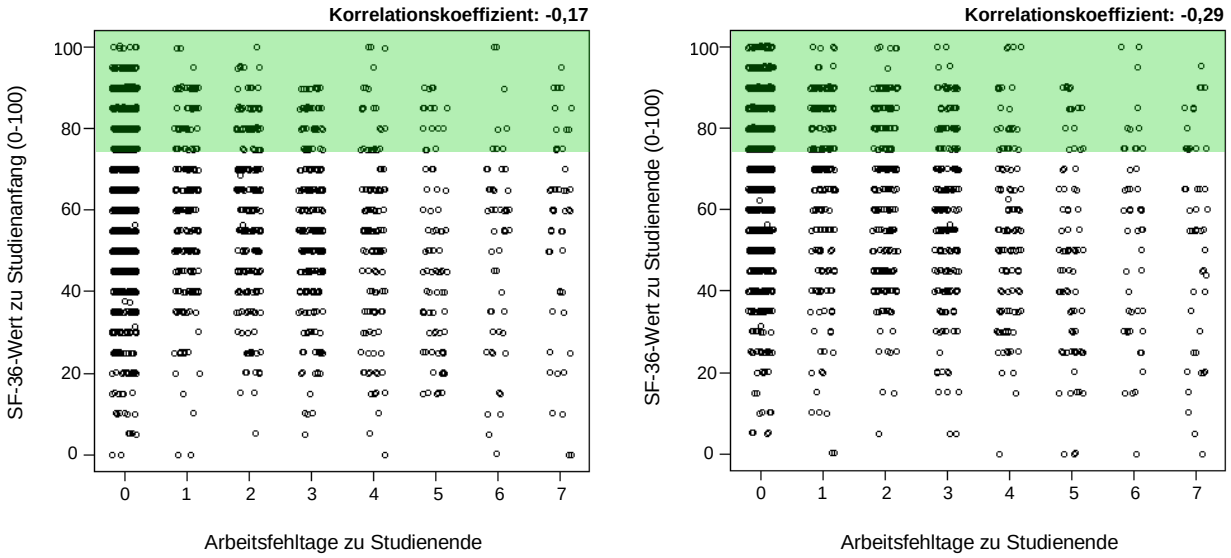

Abbildung 52 a,b: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 51 bezieht sich auf das psychische Wohlbefinden, berechnet aus den jeweiligen Fragen des Fragebogens SF-36.

Auch in diesem Bereich erzielten die Probanden mit keinem Arbeitsfehltag die größte Verbesserung ihres psychischen Wohlbefindens. Am Studienbeginn wurden auf der Bewertungsskala durchschnittlich 62,3 Punkte (SD=21,1) und am Studienende durchschnittlich 70 Punkte (SD=19,6) erreicht; $p<0,0001$. Diese Verbesserung verminderte sich allerdings mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen.

Bei einem Vergleich der Werte mit den Werten der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie bei der emotionalen Rollenfunktion. Die Werte beider Bereiche waren in wesentlich höheren Wertebereichen auf der SF-36-Skala angesiedelt als die Werte aller anderen Dimensionen des Fragebogens SF-36 und näherten sich den Durchschnittswerten der Bevölkerung (74,7) an.

Verdeutlicht wurde dieses Ergebnis ebenfalls anhand der Streudiagramme in Abbildung 52. Dort zeigte sich, dass bereits zu Studienbeginn, ähnlich der emotionalen Rollenfunktion, sehr viel mehr Probanden oberhalb des Vergleichswertes der Bevölkerung (im grünen Bereich der Abbildung) lagen als bei den anderen Dimensionen des Fragebogens. Außerdem fand eine deutliche Verbesserung des psychischen Wohlbefindens zwischen dem Studienanfang, mit 531 Probanden (29,9 %) oberhalb des Vergleichswertes, und dem Studienende, mit 736 (41,4 %) der insgesamt 1776 Probanden oberhalb des Vergleichswertes, statt. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich bei den 863 Probanden mit keinem Arbeitsfehltag: am Anfang waren es 310 (17,5 % der 1776 Probanden), am Studienende 435 (24,5 %) Probanden oberhalb des Bevölkerungsvergleichswerts.

4.2.3.7 Körperlicher Schmerz

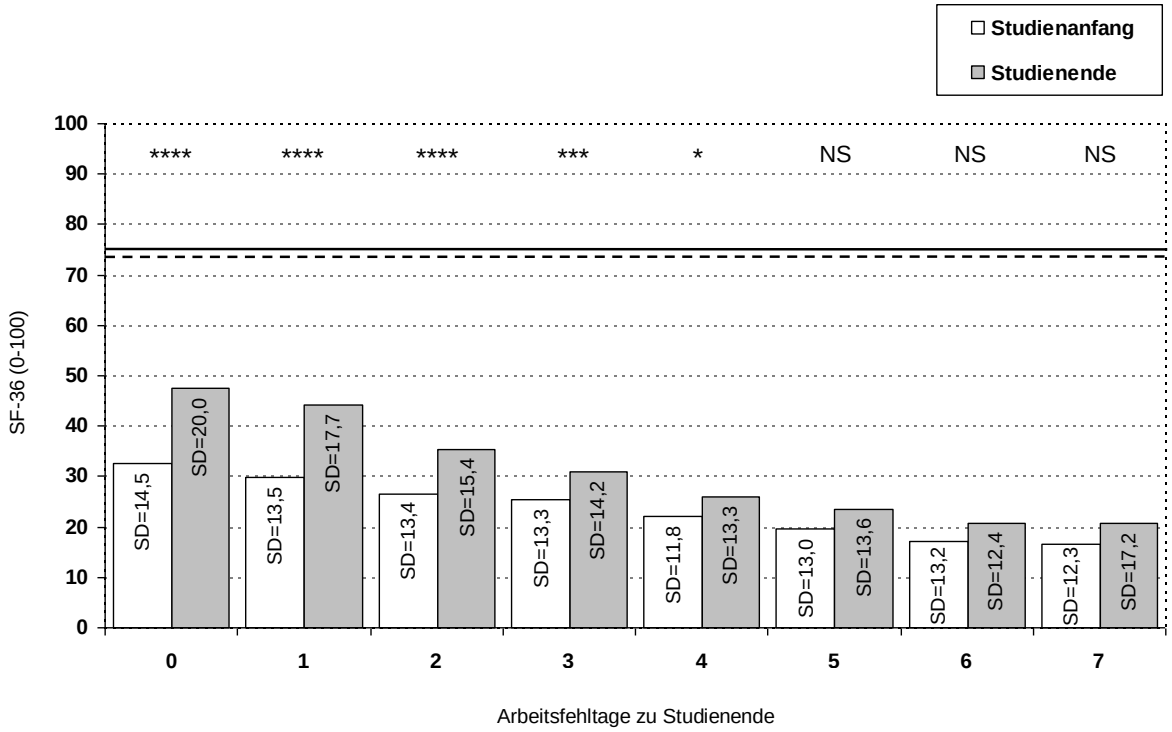

Abbildung 53: SF-36, körperlicher Schmerz: Arbeitsfehltage zu Studienende

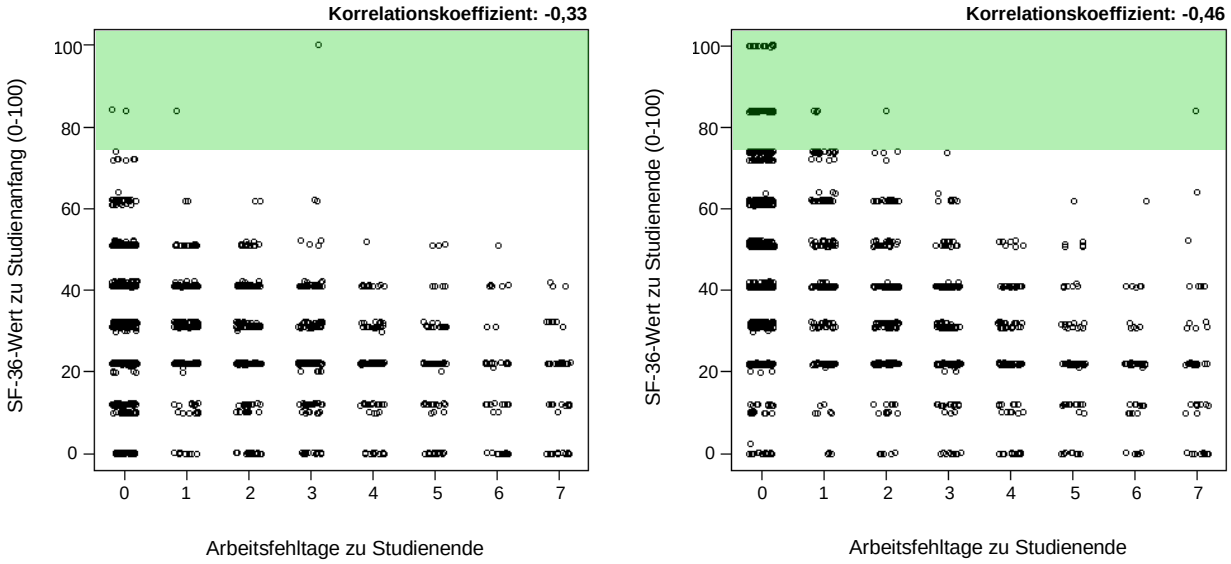

Abbildung 54 a,b: SF-36, körperlicher Schmerz: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 53 bezieht sich auf die von den Probanden angegegebenen körperlichen Schmerzen. Probanden mit keinem Arbeitsfehltag hatten die größte Schmerzverbesserung zwischen dem Studienanfang mit 32,5 Punkten auf der Bewertungsskala (SD=14,5) und dem Studienende mit 47,6 Punkten (SD=20,0); $p<0,0001$. Mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen sank die Schmerzverbesserung.

Im Vergleich zur vorherigen Abbildung bezüglich des psychischen Wohlbefindens waren die Werte der Probanden entsprechend einer chronischen Schmerzerkrankung wieder in wesentlich niedrigeren Bereichen der Bewertungsskala angesiedelt. Somit zeigte sich, dass sie in Bezug auf ihr körperliches Schmerzempfinden viel stärker eingeschränkt waren als die durchschnittliche Bevölkerung, deren Wert bei 75,2 lag. Die geringste Differenz mit 27,6 auf der Bewertungsskala zwischen dem Durchschnittswert der Bevölkerung und dem Studienendwert der Probanden wurde nur von denjenigen Probanden erreicht, die keinen Arbeitsfehltag am Studienende hatten.

Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der Streudiagramm-Darstellung wider (vgl. Abb. 54). Am Studienbeginn lagen 4 Probanden (0,2 %) oberhalb des Wertes der durchschnittlichen Bevölkerung, am Studienende waren es immerhin 67 (3,8 %) der insgesamt 1776 Probanden. Die Mehrzahl der Verbesserungen erreichten, wie auch bei den vorherigen Diagrammen, Probanden mit keinem Arbeitsfehltag am Studienende.

4.2.3.8 Vitalität

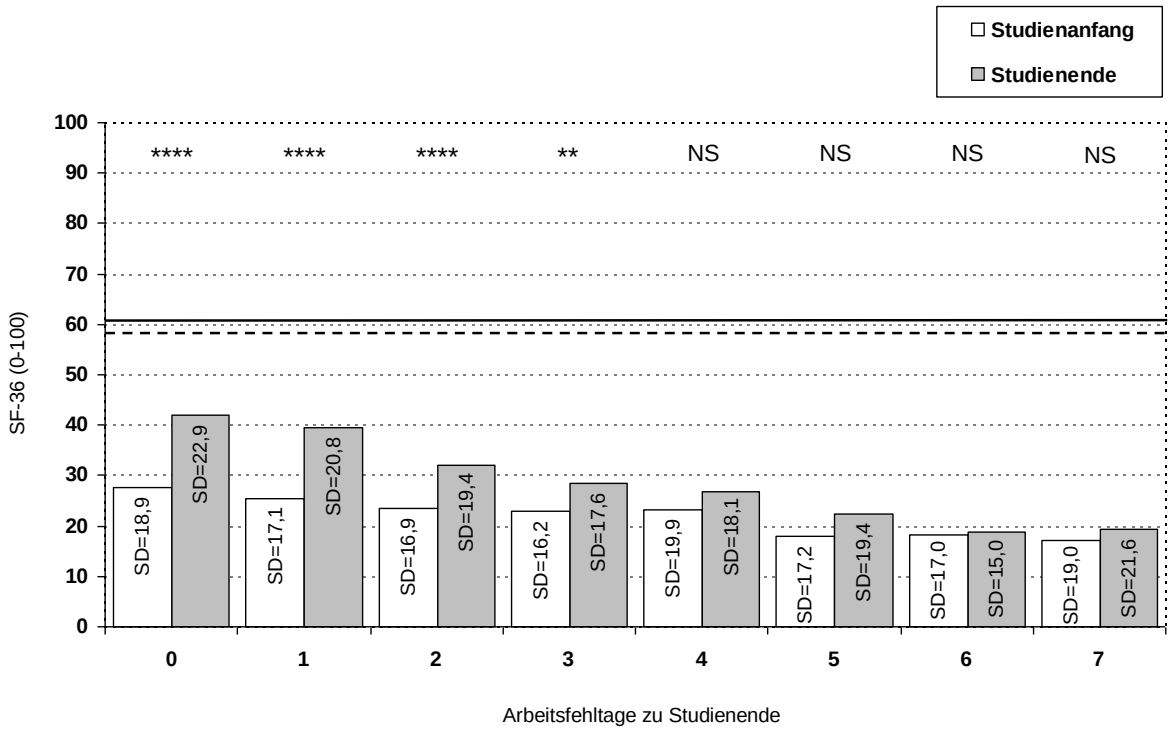

Abbildung 55: SF-36, Vitalität: Arbeitsfehltage zu Studienende

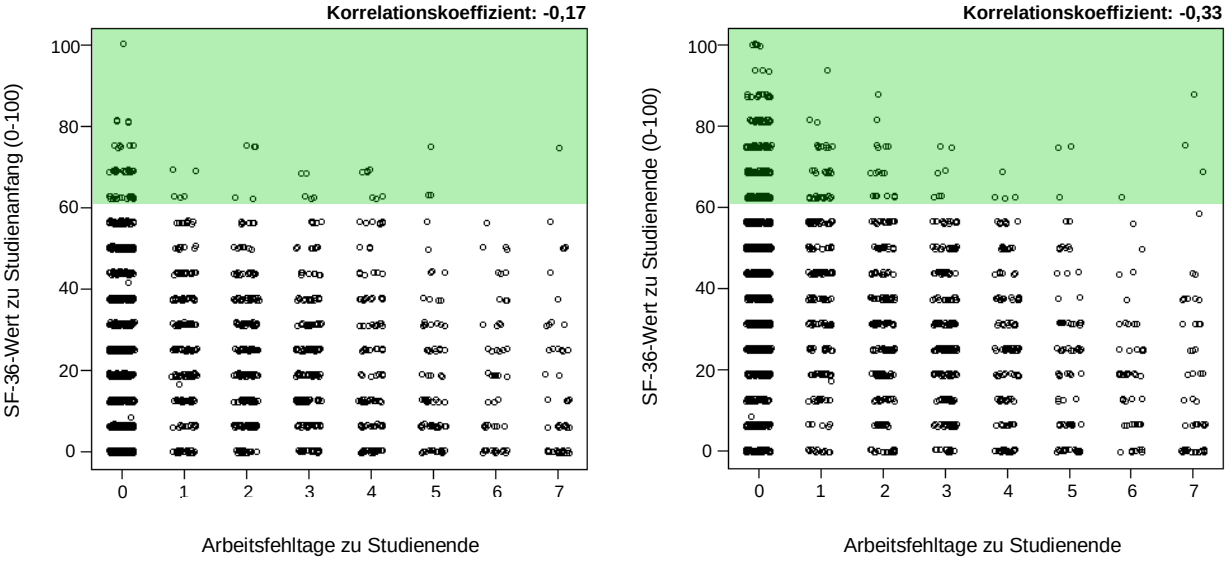

Abbildung 56 a,b: SF-36, Vitalität: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die letzte Abbildung (vgl. Abb. 55) in diesem Abschnitt bezieht sich auf die Vitalität der Probanden, angegeben in Werten zwischen 0 und 100 auf der Ordinate.

Wie bereits bei den vorherigen Dimensionen des SF-36-Fragebogens gezeigt, erreichten Probanden ohne Arbeitsfehltag die größte Verbesserung ihrer Vitalität. Zu Studienbeginn lag ihr durchschnittlicher Skalenwert bei 27,7 (SD=18,9) auf der Bewertungsskala, am Studienende bei 41,9 (SD=22,9); $p<0,0001$.

Je mehr Arbeitsfehltage ein Proband aufwies, umso geringer war die erreichte Verbesserung der Vitalität zwischen Studienbeginn und -ende und umso geringer waren auch die Werte für die Vitalität angegeben auf der Skala von 0 bis 100.

Bei Betrachtung der Werte der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung (dargestellt als Linie im Diagramm) fällt auf, dass die Werte im Gegensatz zu allen vorhergehenden Bereichen des Fragebogens SF-36, die zwischen 72 und 85 auf der Skala von 0 bis 100 lagen, mit 60,9 in einem niedrigeren Bereich angesiedelt sind (Durchschnittswert der amerikanischen Frauen: 58,4).

Trotz dieser niedrigen Werte besteht immer noch eine Differenz von 19 Skalenpunkten zwischen dem Vitalitätswert der Probanden am Studienende und dem Durchschnittswert der Bevölkerung.

Die Streudiagramme (vgl. Abb. 56) verdeutlichen die bestehende Verbesserung der Vitalität zwischen Studienanfang und Studienende, zu Beginn erreichten 77 Probanden (4,3 %) Werte oberhalb des durchschnittlichen Bevölkerungswertes, am Ende waren es 280 (15,8 %) von insgesamt 1776 teilnehmenden Probanden. Die meisten Probanden, die sich verbessern konnten, hatten keinen Arbeitsfehltag am Studienende.

4.3 Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

Im Folgenden wird die Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf analysiert. Hierzu werden Werte betrachtet und visualisiert, die die Probanden der drei randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien am Anfang und am Ende der Studie anhand der visuellen Analogskala sowie den Fragebögen SF-36 und FIQ angaben.

Die Bewertungsskala der VAS und der Fragebögen ist auf der Ordinate der nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Es handelt sich dabei um die Schmerzintensität angegeben auf der visuellen Analogskala in mm, um den erzielten Gesamtwert im Fragebogen FIQ bewertet auf einer Skala von 0-100 und um die acht verschiedenen Dimensionen des Fragebogens SF-36.

Die Abszisse zeigt die Verringerung der Arbeitsfehltage pro Woche als Differenz zwischen Studienanfang und Studienende. Arbeitsfehltage beziehen sich auf die berufliche Arbeit, aber auch auf Hausarbeit (siehe Frage 13 des FIQ). Die Werte können jeweils zwischen -7 und 7 Arbeitsfehltagen liegen, wobei ein negativer Wert zustande kommt, wenn zum Studienende mehr Fehltage pro Woche aufgetreten sind als am Studienbeginn. Wenn ein Proband zum Beispiel am Studienbeginn 7 Arbeitsfehltage und am Studienende 0 Arbeitsfehltage angab, hat er eine Verringerung von 7 Arbeitsfehltagen (7-0=7). Eine Verringerung von -3 Arbeitsfehltagen könnte zum Beispiel durch 3 Arbeitsfehltage am Studienbeginn und 6 Arbeitsfehltage am Studienende entstehen, was somit eine Verschlechterung, also einen Anstieg der Anzahl an Arbeitsfehltagen, bedeutet. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine „negative Verringerung“ der Arbeitsfehltage eine Verschlechterung und eine positive Verringerung eine Verbesserung in Bezug auf Arbeitsfehltage bedeutet, d.h. ein Wert von 7 zeigt die größtmögliche Verbesserung auf dieser Skala an und ein Wert von -7 die größtmögliche Verschlechterung. Probanden mit einem Wert von 0 weisen weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung auf, ihre Anzahl an Arbeitsfehltagen ist gleich geblieben.

4.3.1 Auswertung bezüglich der visuellen Analogskala

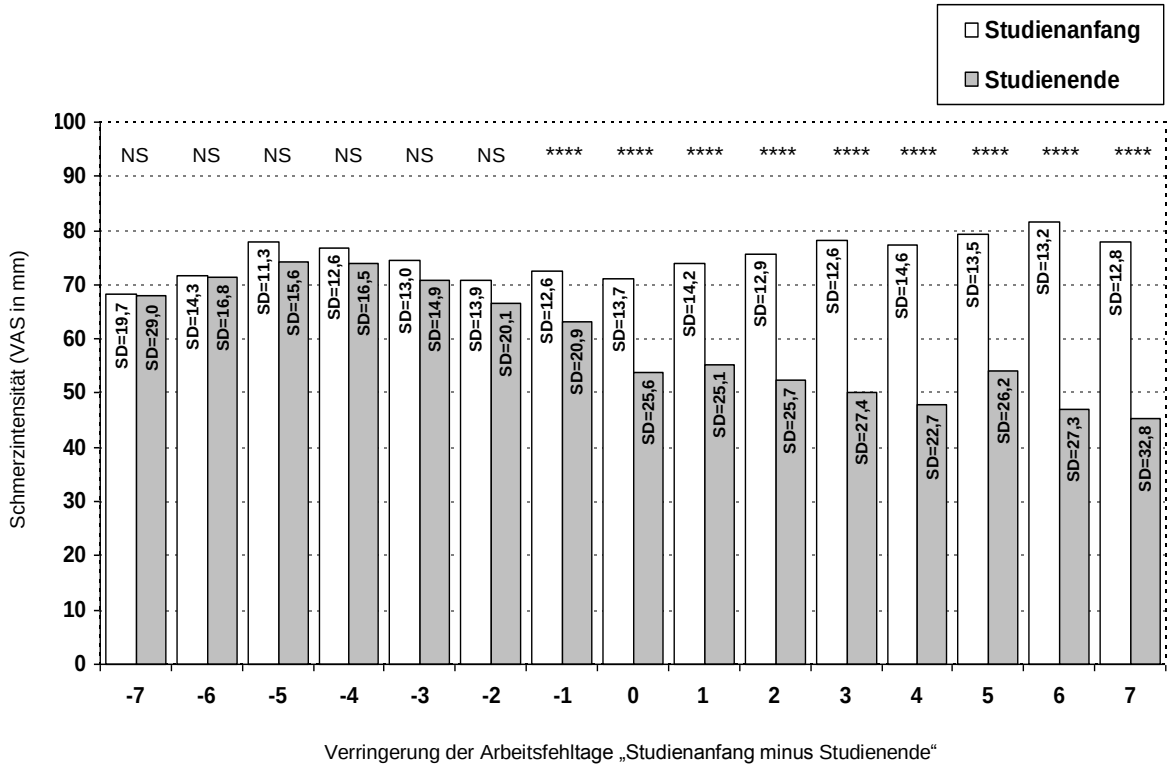

Abbildung 57: VAS: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

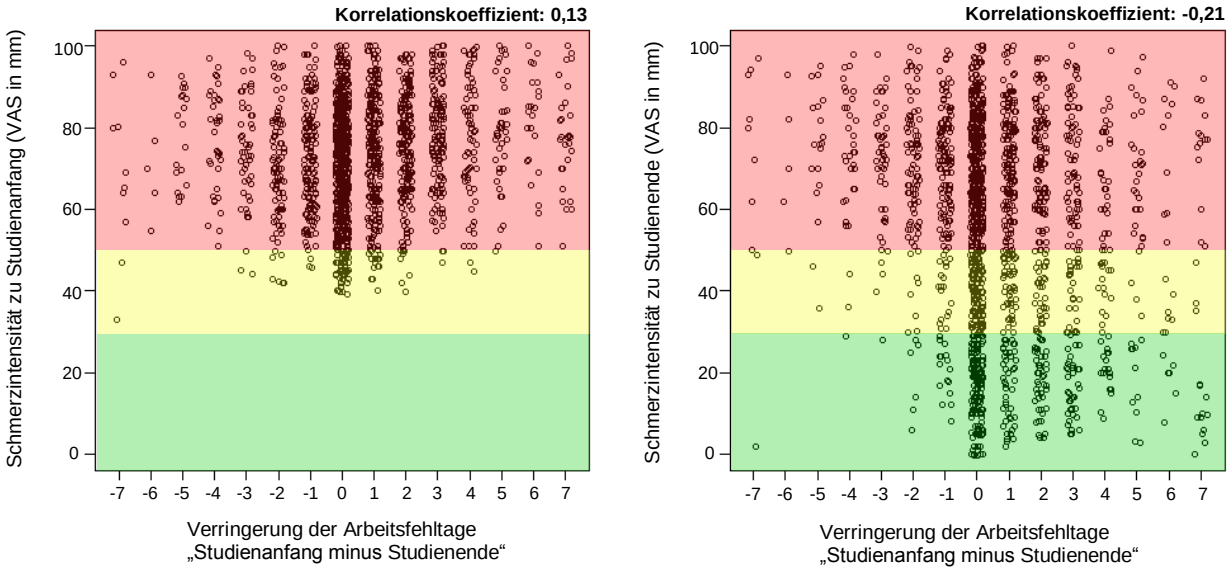

Abbildung 58 a,b: VAS: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 57 bezieht sich auf die von den Probanden wahrgenommene Schmerzintensität. Diese wird anhand der visuellen Analogskala von 0 bis 100 mm gemessen. Bei Betrachtung der Abbildung fällt auf, dass im Durchschnitt alle Probanden unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen eine Schmerzverbesserung zwischen Studienbeginn und Studienende angaben, wenn auch nicht immer statistisch signifikant. Je größer die Verringerung der Arbeitsfehltage war, desto größer wurde im Allgemeinen auch die Verminderung der Schmerzintensität der Probanden zwischen Studienbeginn und Studienende. Bei einer Verringerung zwischen 0 und 7 Arbeitsfehltagen variierte die Verminderung der Schmerzintensität zwischen 17,1 mm und 34,5 mm. Zum Beispiel gaben Probanden mit einer Verringerung von 6 Arbeitsfehltagen am Studienbeginn eine Schmerzintensität von 81,5 mm (SD=13,2) und am -ende von 47 mm (SD=27,3) auf der visuellen Analogskala an; $p<0,0001$.

Mithilfe der nächsten zwei Streudiagramme (vgl. Abb. 58) wird die jeweilige Verteilung der einzelnen Probanden am Studienanfang und -ende bezüglich der Schmerzintensität und der Verringerung der Arbeitsfehltage verdeutlicht. Jeder Proband ist in Form eines Kreises dargestellt. Beim Vergleich der beiden Diagramme zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Schmerzintensitäten der Probanden zwischen Studienanfang und -ende. Am Studienanfang befand sich der Großteil der Probanden im rot gekennzeichneten Bereich der Schmerzintensität zwischen 50 und 100 mm. Nur wenige Probanden erreichten niedrigere Werte. Am Studienende zeigte sich eine Verteilung der Probanden über die gesamte Schmerzbewertungsskala. Vor allem Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage gaben niedrigere Werte (grün: 0-≤30 mm; gelb: >30-≤50 mm) auf der Schmerzbewertungsskala als zu Studienbeginn an. Die Mehrzahl der Probanden, nämlich 681 von insgesamt 1776, erreichte weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung bezüglich der Verringerung der Arbeitsfehltage. Eine Verringerung von einem Arbeitsfehltag gaben 244 Probanden, von 2 Arbeitsfehltagen 187 und von 3 Arbeitsfehltagen 133 Probanden an. Eine Verringerung von 4 und mehr Arbeitsfehltagen wurde genauso wie ein Anstieg („negative Verringerung“) an Arbeitsfehltagen von wenigen Probanden angegeben.

Der Korrelationskoeffizient, der den Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität am Studienbeginn bzw. -ende und der Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf angibt, lag bei 0,13 bzw. bei -0,21.

.

4.3.2 Auswertung bezüglich des Fibromyalgia Impact Questionnaires

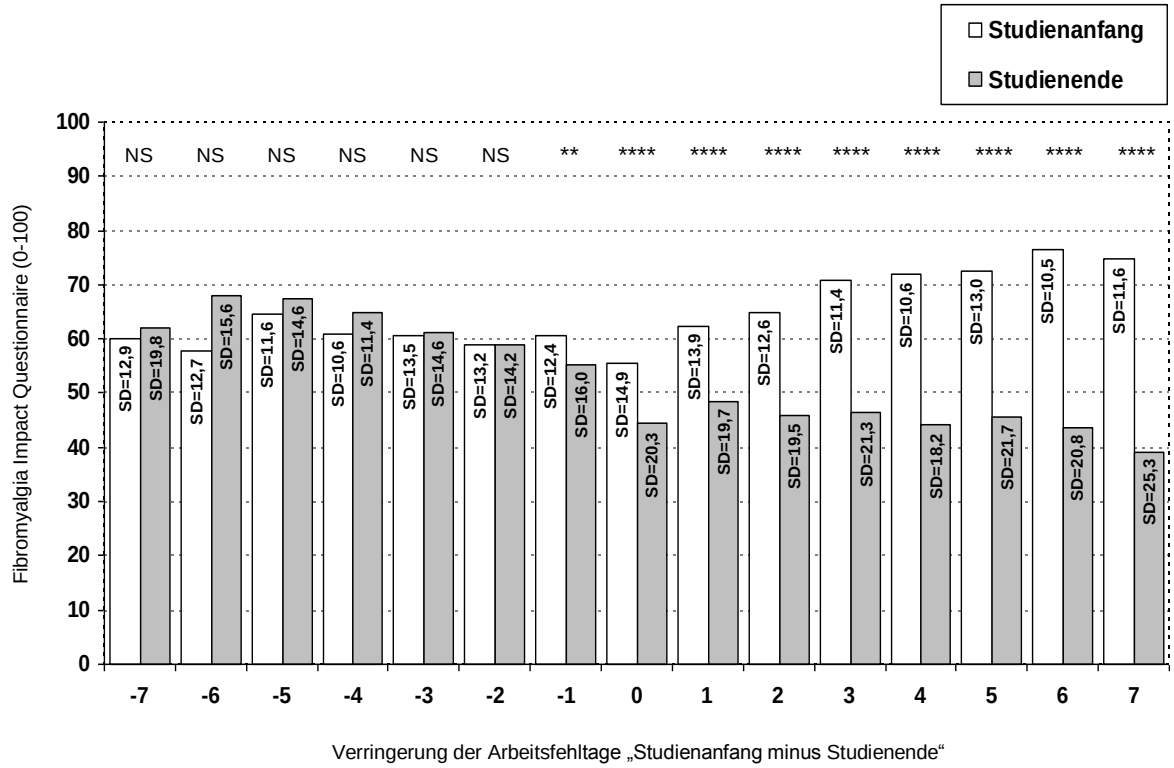

Abbildung 59: FIQ: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

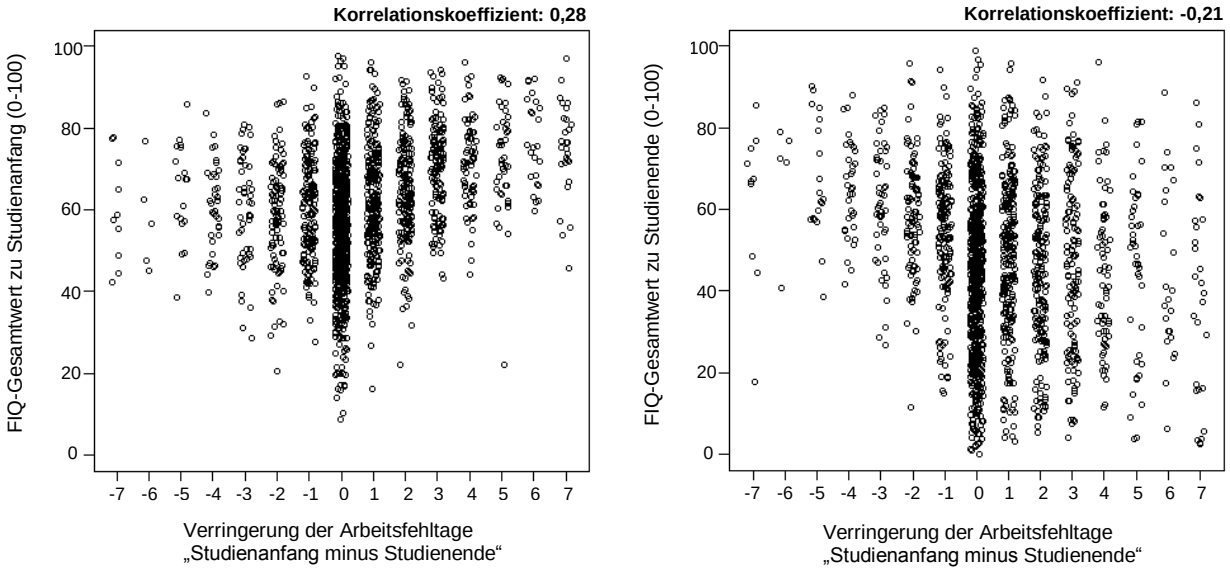

Abbildung 60 a,b: FIQ: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 59 zeigt die von den Probanden zu Studienbeginn und -ende angegebenen Werte zu Fragen des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Die Werte können dabei zwischen 0 (keine Probleme oder Einschränkungen durch die Fibromyalgie) und 100 (starke Einschränkungen durch die Erkrankung) liegen.

Aufgrund der Abbildung fällt auf, dass nur Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage von -1 bis +7, eine Verbesserung bezüglich ihrer Erkrankung und daraus resultierender Einschränkungen erzielen konnten. Je größer die Verringerung der Arbeitsfehltage war, desto größer war auch die Verringerung der Einschränkungen. Beispielsweise lagen die Werte für Probanden mit einer Verringerung von einem Arbeitsfehltag am Studienanfang bei 62,2 (SD=13,9) und am Studienende bei 48,5 (SD=19,7) und für Probanden, die eine Verringerung um 7 Arbeitsfehltage erlebten, am Studienanfang bei 74,8 (SD=11,6) und am Studienende bei 39,2 (SD=25,3); beides $p<0,0001$. Probanden, die am Studienende nur einen Arbeitsfehltag weniger hatten, erreichten somit auch nur eine Verbesserung von 13,7 auf der Skala von 0 bis 100, wogegen Probanden, die 7 Arbeitsfehltage weniger angaben, auch eine Verbesserung von 35,6 aufweisen konnten. Probanden mit einem Anstieg von zwei oder mehr Arbeitsfehltagen zeigten keine signifikanten Veränderungen ihres Zustandes.

Die in Abbildung 60 dargestellten Streudiagramme geben auf der Ordinate die FIQ-Werte und auf der Abszisse die Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf an. Anhand der als Kreise dargestellten Probanden können Aussagen über die durchschnittlichen Probandenwerte, aber auch über individuelle Ergebnisse der Probanden, getroffen werden. Es fällt auf, dass am Studienbeginn der Großteil der Probanden eher in hohen Wertebereichen der FIQ-Skala angesiedelt war. Der Korrelationskoeffizient lag entsprechend einer geringen positiven Korrelation bei 0,28. Am Studienende lagen die Werte der Probanden über den ganzen Bereich der Skala verteilt. Vor allem die Werte von Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage befanden sich in insgesamt niedrigeren Wertebereichen als zu Studienbeginn, folglich konnten einige Probanden mit einer Reduktion der krankheitsbedingten Einschränkungen auch von einer Verringerung ihrer Fehltage profitieren. Am Studienende lag der Korrelationskoeffizient bei -0,21, entsprechend einer geringen negativen Korrelation.

Der größte Teil der Probanden (681) hatte weder eine Verringerung noch einen Anstieg an Arbeitsfehltagen zu verzeichnen. Die Größe der Probandengruppen, die eine Verringerung von -1, 1, 2 oder 3 Arbeitsfehltagen aufwiesen, waren mit jeweils zwischen 100 und 250 Probanden sehr ähnlich. Alle anderen Gruppen bestanden aus weniger als 100 Probanden.

4.3.3 Auswertung bezüglich des Fragebogens SF-36

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Fragebogen SF-36, dessen Fragen wieder zu acht Dimensionen zusammengefasst wurden. Im Folgenden werden die Dimensionen individuell betrachtet.

4.3.3.1 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

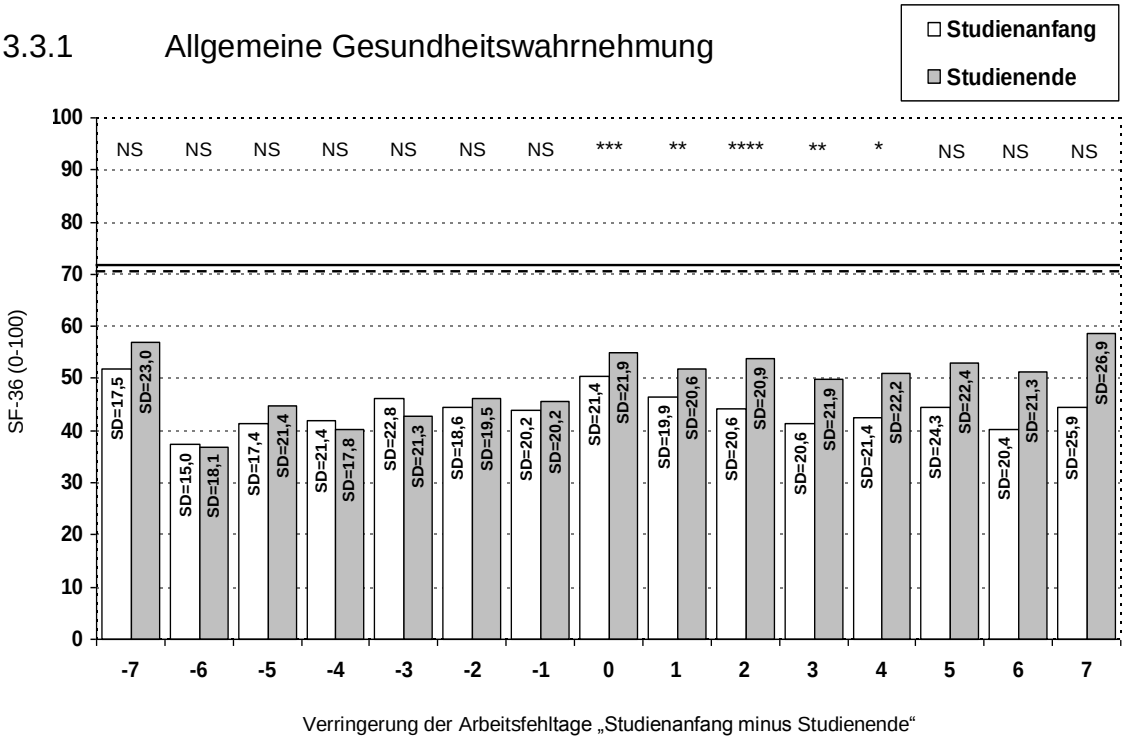

Abbildung 61: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

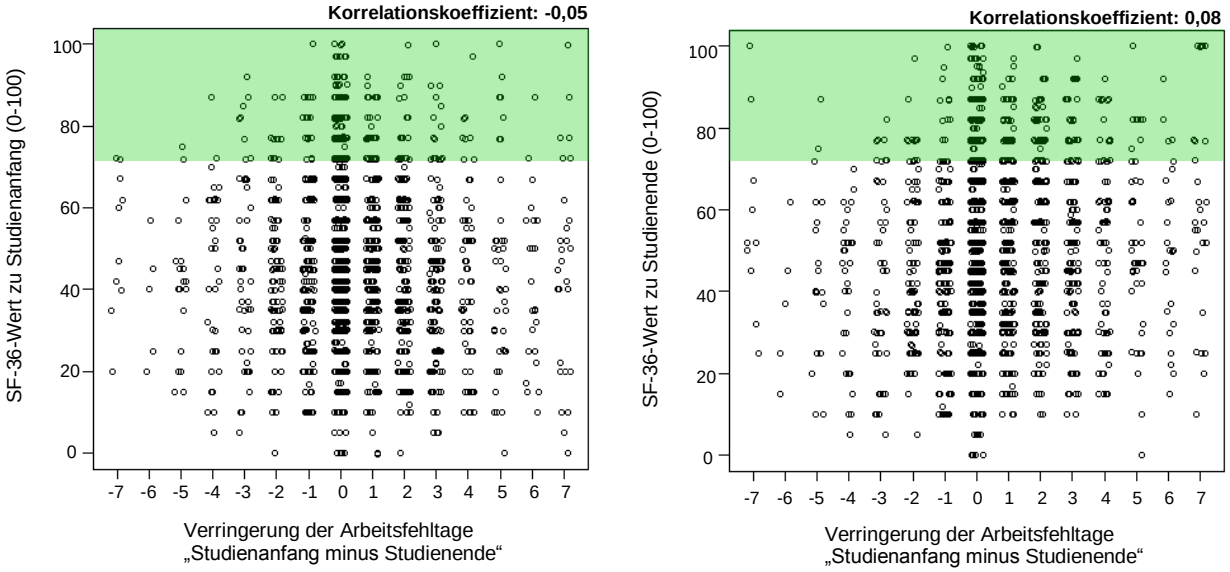

Abbildung 62 a,b: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 61 stellt die allgemeine Gesundheitswahrnehmung der Probanden, berechnet aus entsprechenden Fragen des Fragebogens, dar. Die zum Studienanfang und -ende angegebenen Werte liegen auf einer Bewertungsskala zwischen 0 und 100 (0 starke Einschränkung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, 100 keine Einschränkung). Sie werden auf der Ordinate dargestellt. Die Abszisse gibt die Verringerung der Arbeitsfehltage „Studienanfang minus Studienende“ an.

Im Gegensatz zu den Abbildungen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 lässt sich für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung eine generelle Tendenz bezüglich der Arbeitsfehltage nur schlecht feststellen. Probanden, die keine Verringerung der Arbeitsfehltage oder eine Verringerung der Arbeitsfehltage von 1 bis 7 angaben, zeigten eine zunehmende Differenz der Werte für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung zwischen Studienanfang und Studienende, das bedeutet, dass Probanden mit einer Verringerung von 7 Arbeitsfehltagen die größte Verbesserung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung erlebten. Allerdings ist die Aussage, dass z.B. Probanden mit einer Verringerung von 6 Arbeitsfehltagen eine geringere Einschränkung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung am Studienende hatten als Probanden mit einer Verringerung von 2 Arbeitsfehltagen, nicht möglich. Hierzu gaben Probanden mit einer Verringerung von 2 Arbeitsfehltagen am Studienanfang durchschnittlich 44,1 (SD=20,6) und am Ende 53,8 (SD=20,9) auf der Bewertungsskala an ($p<0,0001$), die Differenz, also Verbesserung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, betrug 9,7 auf einer Skala von 0 bis 100; Probanden mit einer Verringerung von 6 Arbeitsfehltagen gaben am Studienanfang durchschnittlich 40,3 (SD=20,4) und am Ende 51,2 (SD=21,3) Punkte an (nicht signifikant). Für Probanden mit einem Anstieg an Arbeitsfehltagen ist eine allgemeine Aussage nur schwer herzuleiten.

Unabhängig von einer Verbesserung oder Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zwischen Studienanfang und -ende zeigte sich mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen auch durchschnittlich eine größere Einschränkung in Bezug auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Ausnahme bei 7 Arbeitsfehltagen).

Auch bei dieser Abbildung soll ein Vergleich mit den Durchschnittswerten der Bevölkerung ermöglicht werden. Die gestrichelte Linie bezieht sich wieder auf den bei 70,6 liegenden Durchschnittswert für amerikanische Frauen. Die durchgezogene Linie bei 72 repräsentiert die amerikanische Gesamtbevölkerung. Anhand dieser Vergleichswerte zeigte sich, dass in keiner der hier dargestellten Gruppen der Durchschnittswert an den Durchschnittswert der Gesamtbevölkerung heranreicht.

Die in der Abbildung 62 dargestellten Streudiagramme zeigen die Verteilung der einzelnen Probanden, jeweils zu Studienbeginn und -ende. Die Ordinate gibt wie bei der vorherigen Abbildung die SF-36-Skala und die Abszisse die Verringerung der Arbeitsfehltage im

Studienverlauf an. Die untere Kante des grünen Bereichs markiert den Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung. Vergleicht man die Anzahl der Probanden, die zu Studienbeginn im „grünen Bereich“ lagen, also den Durchschnittswert der Bevölkerung oder einen besseren Wert erreichten, mit denen, die am Studienende in diesem Bereich lagen, zeigte sich, dass die Personenzahl von 298 auf 418 stieg. Folglich erreichten zusätzliche 120 der insgesamt 1776 Probanden am Studienende unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen eine genauso gute oder bessere allgemeine Gesundheitswahrnehmung als die amerikanische Bevölkerung.

4.3.3.2 Körperliche Funktionsfähigkeit

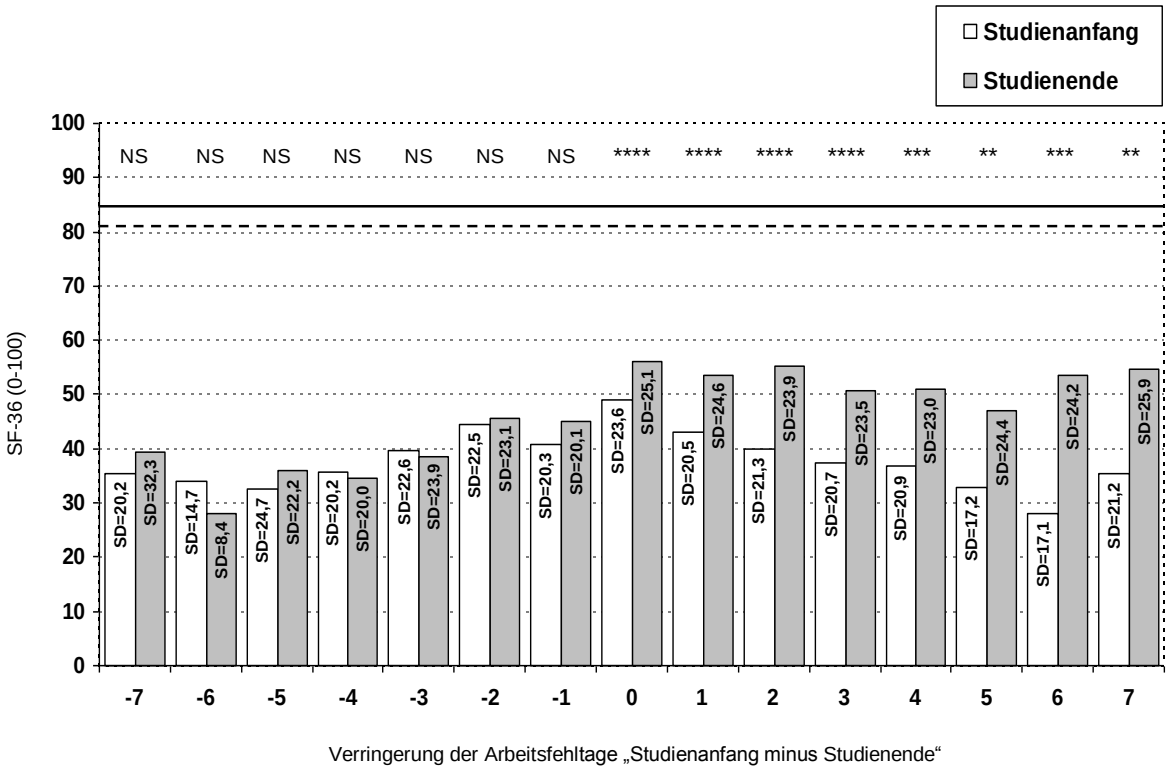

Abbildung 63: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

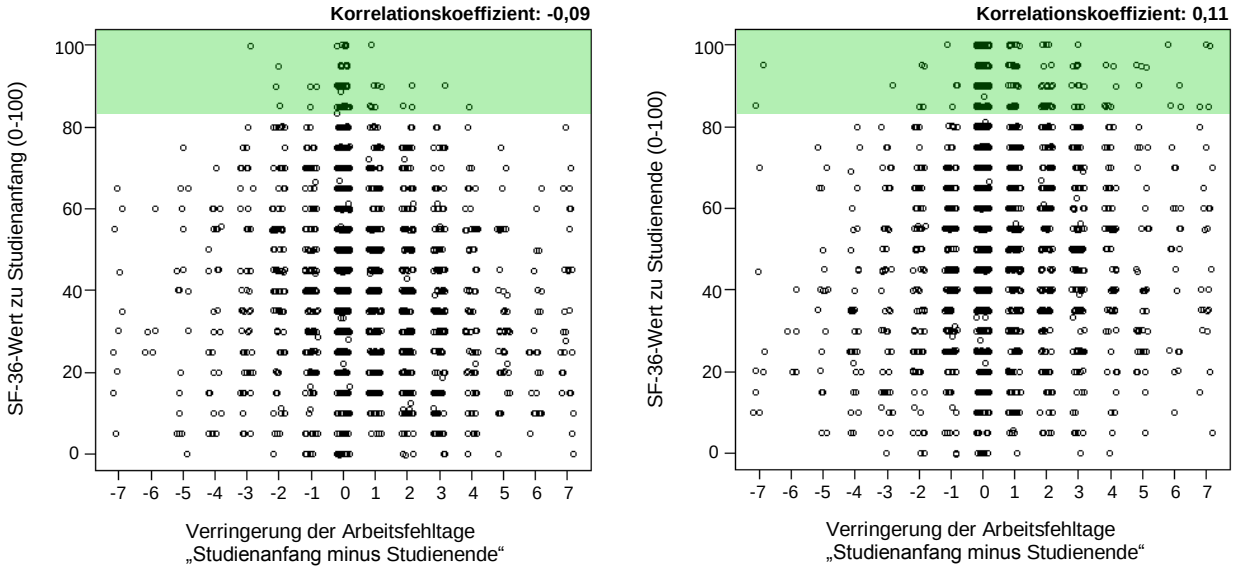

Abbildung 64 a,b: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 63 bezieht sich auf die körperliche Funktionsfähigkeit der befragten Personen. Wie bei der vorherigen Abbildung 61 zeigte sich mit steigender Verringerung der Arbeitsfehltage eine tendenzielle Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zwischen Studienanfang und -ende. Beispielsweise gaben Probanden mit einer Verringerung von einem Arbeitsfehltag am Studienanfang auf einer Skala von 0 bis 100 durchschnittlich 43 (SD=20,5) und am Studienende 53,5 Punkte (SD=24,6) an, ihre Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit betrug somit 10,5 Punkte. Probanden mit einer Verringerung von 5 Arbeitsfehltagen hatten mit einer Differenz der Punktewerte zu Studienbeginn und Studienende von 14,2 eine größere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Für Probanden mit einem Anstieg an Arbeitsfehltagen zeigten die Werte zur körperlichen Funktionsfähigkeit zwischen Studienanfang und -ende nur sehr geringe Unterschiede.

Beim Vergleich der von den Probanden angegebenen Durchschnittswerte mit den Werten der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung, zeigte sich, dass keine der Probandengruppen an den Durchschnittswert der Gesamtbevölkerung heranreicht.

Im Gegensatz zur Säulendiagramm-Darstellung, die die Durchschnittswerte der Probanden angibt, zeigen die beiden Streudiagramme (vgl. Abb. 64 a,b) die individuellen Werte der einzelnen Probanden jeweils zu Studienbeginn und -ende. Dadurch wird deutlich, wie viele Probanden sich jeweils wie vielen Arbeitsfehltagen zugeordnet haben, aber auch wie sich die genaue Verteilung der einzelnen Werte auf der Skala von 0 bis 100 zur körperlichen Funktionsfähigkeit darstellt. Zum Beispiel hatte die Mehrzahl der Probanden weder eine Verringerung noch einen Anstieg von Arbeitsfehltagen zu verzeichnen, die Werte zur körperlichen Funktionsfähigkeit streuen jedoch über die gesamte Skala.

Die untere Kante des grün markierten Bereiches im Streudiagramm zeigt den Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung bei 84,2. Zu Studienbeginn lagen unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen 75 (4,2 %) von 1776 Probanden oberhalb dieses Wertes, am Studienende waren es 235 (13,2 %) Probanden.

4.3.3.3 Körperliche Rollenfunktion

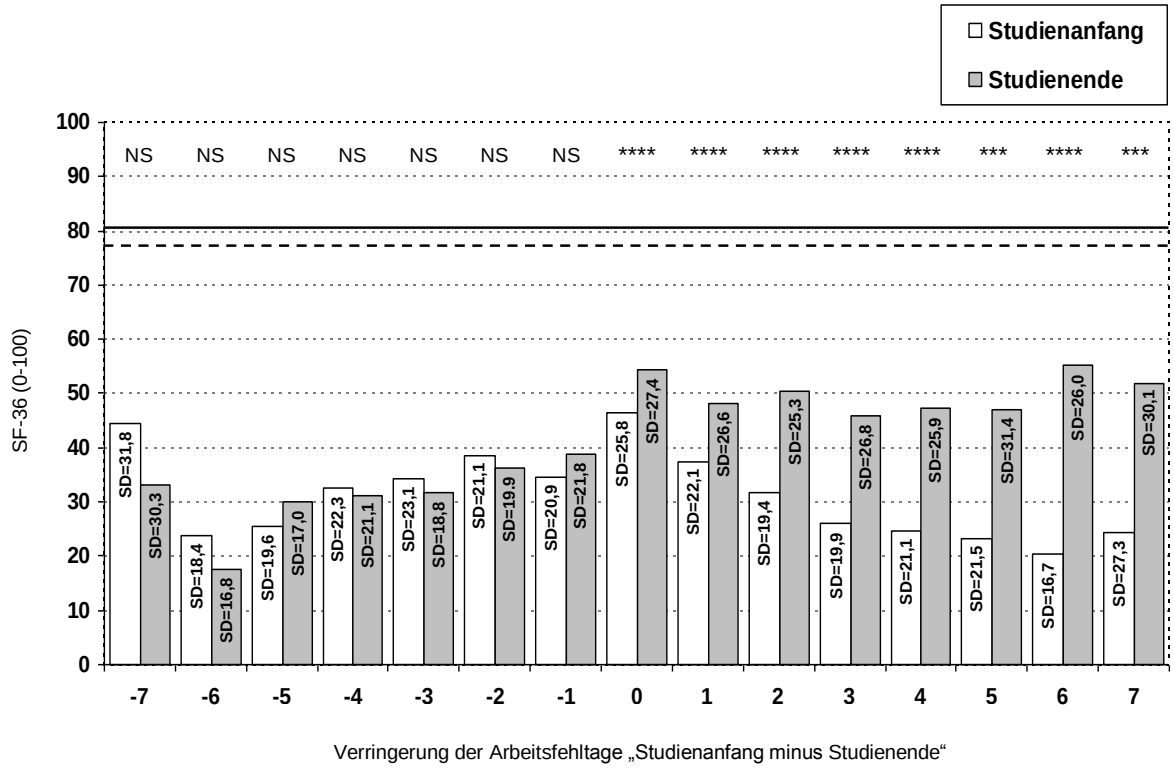

Abbildung 65: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Verringerung der Arbeitsfähigkeit im Studienverlauf

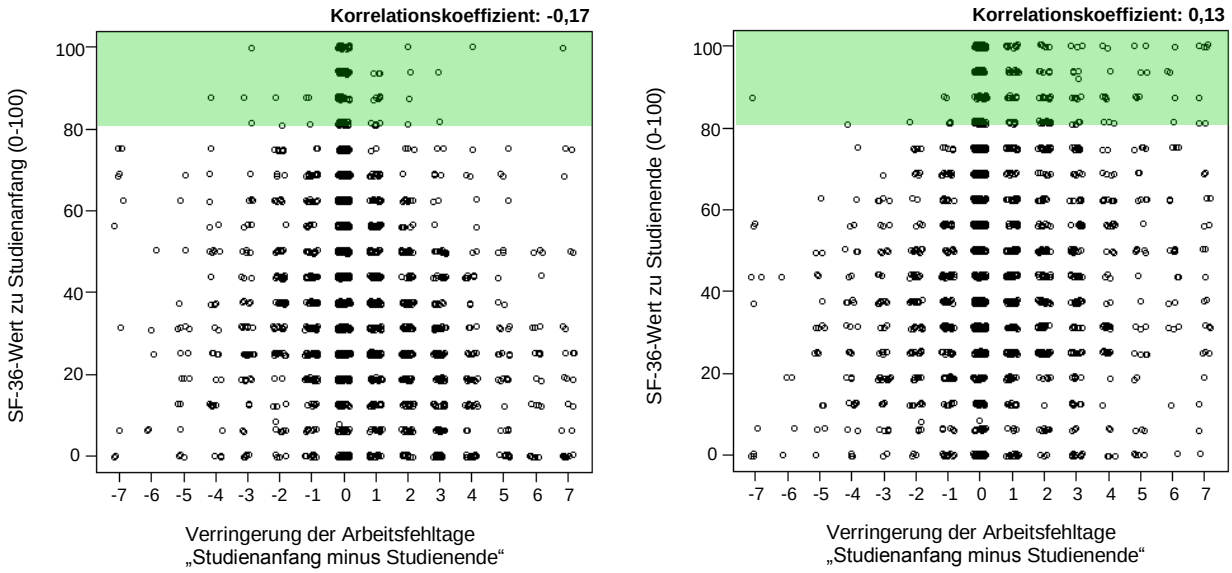

Abbildung 66 a,b: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 65 gibt die zu Studienbeginn und -ende angegebenen Werte zur körperlichen Rollenfunktion an.

Auch für diese Dimension gilt, dass die Differenzen der Werte zur körperlichen Rollenfunktion zwischen Studienanfang und -ende mit steigender Verringerung an Arbeitsfehltagen zunahmen. Zum Beispiel gaben Probanden ohne eine Verringerung von Arbeitsfehltagen am Studienanfang durchschnittlich 46,4 Punkte (SD=25,8) auf der Skala von 0 bis 100 und am Studienende 54,3 Punkte (SD=27,4) an ($p<0,0001$), ihre Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion betrug somit 7,9 Skalenpunkte. Probanden mit einer Verringerung von 5 Arbeitsfehltagen erreichten eine Verbesserung von 22,9 Skalenpunkten, sie gaben am Studienanfang durchschnittlich 23,1 (SD=21,5) und am -ende 46 Punkte (SD=31,4) an ($p<0,001$).

Beim Vergleich der durchschnittlichen Probandenwerte mit denen der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung, dargestellt als durchgezogene Linie im Diagramm bei 80,96, zeigte sich, dass auch Probanden mit dem höchsten durchschnittlichen Wert bei 55,2 noch weit vom Durchschnittswert der Bevölkerung entfernt waren.

Die individuellen Ergebnisse der Probanden werden wieder mithilfe von Streudiagrammen jeweils zu Studienanfang und -ende dargestellt (vgl. Abb. 66 a,b). Da jeder Kreis einen Probanden repräsentiert, wird verdeutlicht, wie viele Probanden sich zu welcher Anzahl an Arbeitsfehltagen zugeordnet haben und wo die individuellen Werte auf der SF-36-Skala angesiedelt sind. Die untere Kante des grün markierten Bereichs bei 81 gibt den durchschnittlichen Wert der amerikanischen Bevölkerung wieder. Dieser wurde am Studienanfang von 123 Probanden (6,9 %) und am Ende von 278 (15,7 %) der insgesamt 1776 Probanden erreicht. Die bereits anhand des Säulendiagramms festgestellten Unterschiede zwischen Probanden mit einem Anstieg und Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage werden dadurch nochmals verdeutlicht. Im Vergleich zwischen Studienanfang und -ende für den Bereich des Diagramms mit einer „negativen Verringerung“, also einem Anstieg der Arbeitsfehltage, zeigte sich, dass die Zahl der Personen im grünen Feld am Studienbeginn höher war als am Studienende, diese Probanden somit eine Verschlechterung ihrer körperlichen Rollenfunktion aufwiesen. Für den grünen Bereich mit einer positiven Verringerung der Arbeitsfehltage zeigte sich eine deutliche Zunahme an Probanden zwischen Studienbeginn und -ende; sie erlebten somit eine Verbesserung ihrer körperlichen Rollenfunktion am Studienende.

4.3.3.4 Emotionale Rollenfunktion

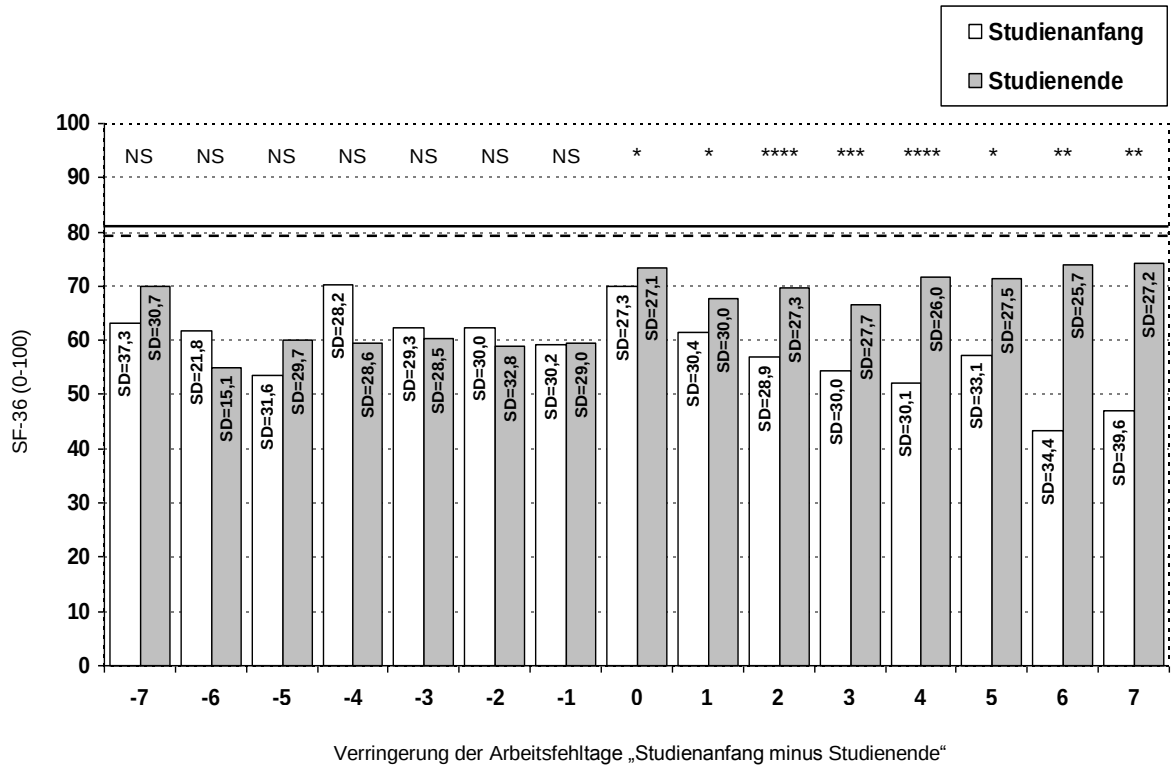

Abbildung 67: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Verringerung der Arbeitsfähigkeit im Studienverlauf

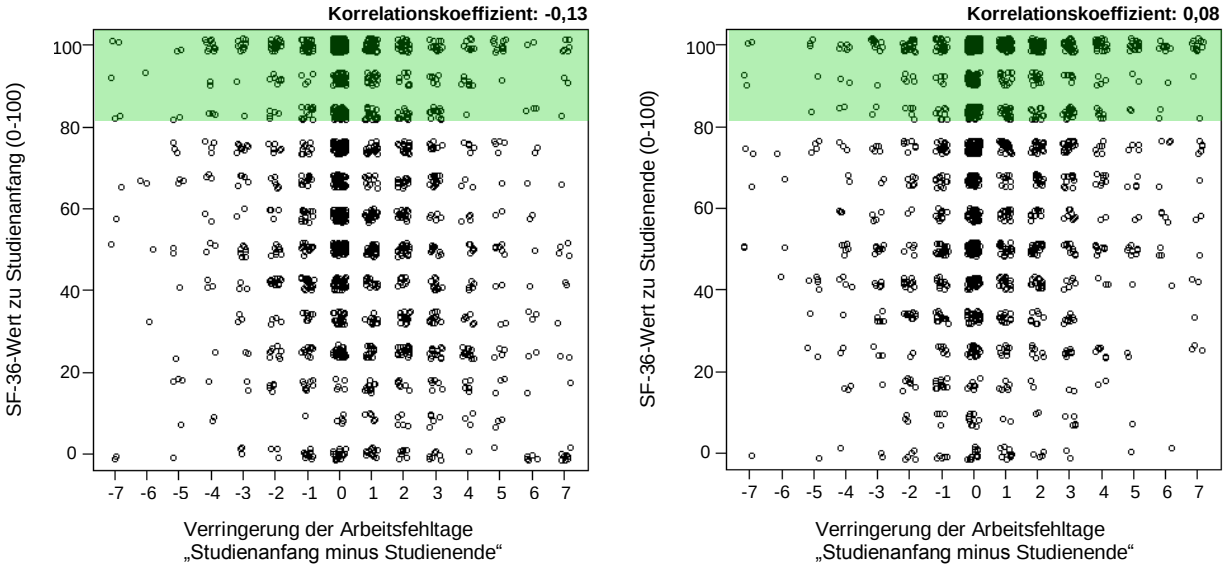

Abbildung 68 a,b: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 67 zeigt die von den Probanden zu Studienbeginn und -ende angegebenen Werte zur emotionalen Rollenfunktion.

Mit zunehmender Verringerung der Arbeitsfehltage vergrößerte sich die Differenz der Studienanfangs- und Endwerte bezüglich der emotionalen Rollenfunktion, ähnlich wie bereits bei den vorherigen Dimensionen beschrieben. Das bedeutet, dass sich die emotionale Rollenfunktion der Probanden mit steigender Verringerung an Arbeitsfehltagen immer mehr verbesserte. Beispielsweise gaben Probanden mit einer Verringerung von einem Arbeitsfehltag am Studienanfang durchschnittlich 61,5 (SD=30,4) und am Ende 67,6 Punkte (SD=30,0) an, womit sich ihre emotionale Rollenfunktion um 6,1 Skalenpunkte verbesserte; $p<0,05$. Die mit einer Differenz von 30,6 größte durchschnittliche Verbesserung erlebten Probanden mit einer Verringerung von 6 Arbeitsfehltagen, sie verbesserten sich in ihrer emotionalen Rollenfunktion von 43,4 (SD=34,4) am Studienanfang auf 74 Punkte (SD=25,7) am Studienende; $p<0,01$.

Damit ein Vergleich zwischen den Werten der Probanden und denen der amerikanischen Bevölkerung durchgeführt werden kann, ist der Durchschnittsbevölkerungswert anhand einer durchgezogenen Linie im Diagramm dargestellt und liegt für die emotionale Rollenfunktion bei 81,3. Bei der Gegenüberstellung der Werte fällt auf, dass für diesen Bereich des Fragebogens die Unterschiede zwischen den Probandenwerten und denen der Bevölkerung nicht sehr groß waren. Die geringste Differenz zum Referenzwert der Bevölkerung mit 7,2 auf einer Skala von 0 bis 100 bestand am Studienende bei Probanden mit einer Verringerung von 7 Arbeitsfehltagen. Es zeigte sich somit, dass diese Probanden in ihrer emotionalen Rollenfunktion nur geringfügig mehr eingeschränkt waren als die amerikanische Bevölkerung.

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den beiden Streudiagrammen (vgl. Abb. 68 a,b), die die individuelle Verteilung der einzelnen Probanden zu Studienbeginn und -ende angeben, wider. Bereits zu Studienbeginn wiesen 640 (36 %) von insgesamt 1776 Probanden (unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen) Werte oberhalb des amerikanischen Durchschnittswertes auf, am Studienende waren es sogar 756 Probanden (42,6 %). Wesentlich mehr Probanden als bei den vorherigen Dimensionen des Fragebogens SF-36 erreichten solche überdurchschnittlichen Werte.

4.3.3.5 Soziale Funktionsfähigkeit

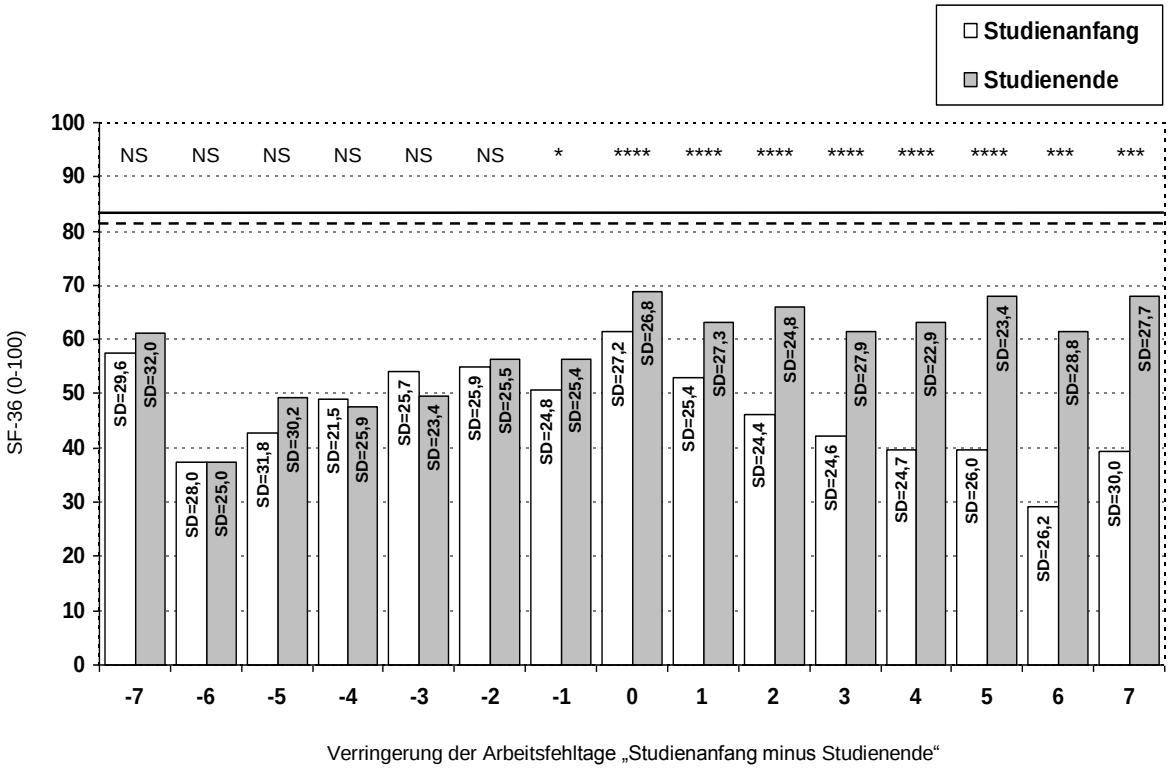

Abbildung 69: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

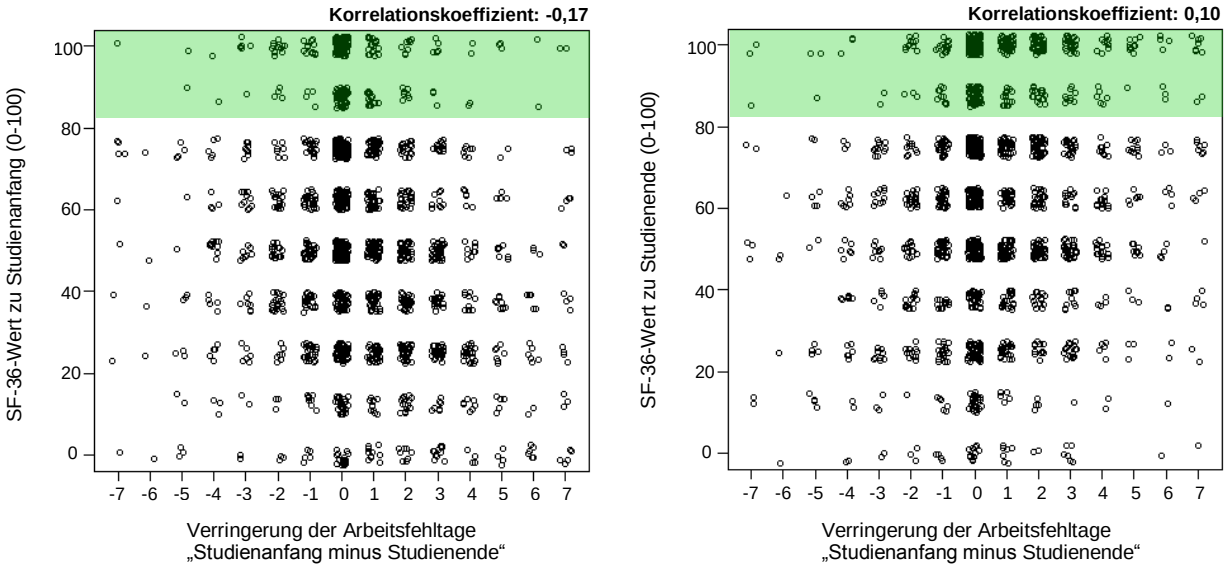

Abbildung 70 a,b: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die Abbildung 69 stellt die von den Probanden angegebene soziale Funktionsfähigkeit, die aus Fragen des Fragebogens SF-36 berechnet wird, dar. Angegeben wurden die Werte auf einer Skala von 0 bis 100, die die Ordinate repräsentiert. Die Abszisse gibt die Verringerung der Arbeitsfehltage „Studienanfang minus Studienende“ an.

Beim Vergleich der von den Probanden angegebenen Studienanfangs- und -endwerte auf der SF-36-Skala zeigte sich, dass mit einer Zunahme der Verringerung der Arbeitsfehltage auch die Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit immer mehr zunahm. Die größte Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit erreichten Probanden mit 6 Arbeitsfehltagen; sie verbesserten sich um 32,3 Punkte auf der Skala von 0 bis 100, von 29,2 (SD=26,2) am Studienbeginn auf 61,5 (SD=28,8) am Studienende ($p<0,001$).

Bei Vergleich der sozialen Funktionsfähigkeit mit dem Wert der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung bei 83,3 Punkten zeigte sich, dass der höchste erreichte durchschnittliche Probandenwert noch 14,5 Skalenpunkte von dem amerikanischen Durchschnittswert entfernt war.

Die individuelle Verteilung der Probanden, dargestellt in Form von Kreisen, auf der SF-36-Skala wird anhand der Streudiagramm-Darstellung (vgl. Abb. 70 a,b) verdeutlicht. Um wieder eine Gegenüberstellung der Probandenwerte mit denen der amerikanischen Bevölkerung erheben zu können, wurde der bereits genannte Durchschnittswert in Form der unteren Kante des grün markierten Bereichs gekennzeichnet.

Am Studienbeginn konnten 282 (15,9 %) von 1776 Probanden Werte oberhalb des Durchschnittswertes der amerikanischen Bevölkerung erreichen, am Studienende waren es 487 (27,4 %) Probanden. Vor allem Personen mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage konnten am Studienende Werte innerhalb des grünen Bereichs erreichen.

4.3.3.6 Psychisches Wohlbefinden

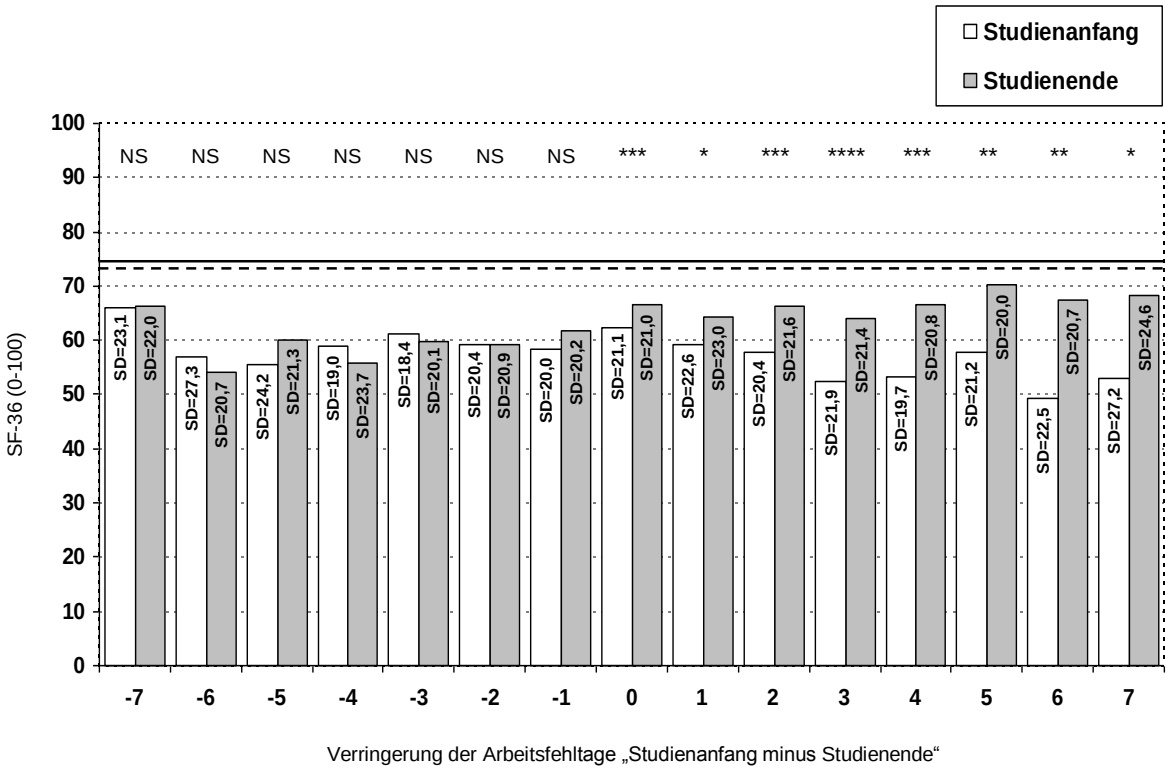

Abbildung 71: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

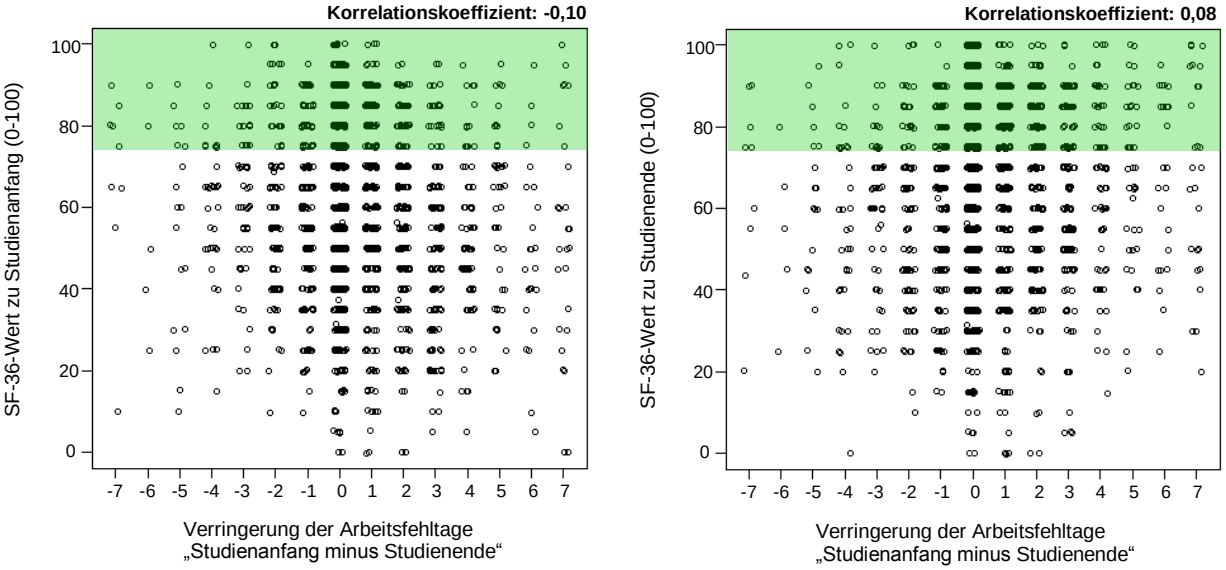

Abbildung 72 a,b: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die folgende Abbildung (vgl. Abb. 71) bezieht sich auf das psychische Wohlbefinden der Probanden.

Auch für diesen Bereich des SF-36-Fragebogens zeigte sich tendenziell für Probanden mit steigender Verringerung der Arbeitsfehltage während der Studie eine zunehmende Verbesserung des psychischen Wohlbefindens. Die durchschnittlichen Werte für das psychische Wohlbefinden stiegen für Probanden, die z.B. am Studienende 6 Arbeitsfehltage weniger aufwiesen, von 49,2 (SD=22,5) am Studienanfang mit einer Verbesserung von 18,1 auf einen Studienendwert von 67,3 (SD=20,7; $p<0,01$). Probanden mit einer Verringerung von einem Arbeitsfehltag erreichten durchschnittlich 59,1 Punkte (SD=22,6) am Studienbeginn und 64,3 Punkte (SD=23,0; $p<0,05$) am Studienende und konnten daher nur eine Verbesserung von 5,2 erzielen.

Auffallend für diese Dimension des Fragebogens ist, dass alle Werte (wie die der emotionalen Rollenfunktion) insgesamt im Vergleich zu den übrigen Dimensionen in einem höheren Wertebereich der SF-36-Skala angesiedelt waren. Somit lässt sich die Vermutung äußern, dass die Probanden in ihrem psychischen Wohlbefinden nicht so stark eingeschränkt waren wie in anderen Dimensionen des Fragebogens.

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch beim Vergleich der Probandenwerte mit denen der amerikanischen Bevölkerung wider. Der Durchschnittswert der Bevölkerung wird anhand der im Diagramm bei 74,7 eingefügten Linie dargestellt (die gestrichelte Linie zeigt den Durchschnittswert der amerikanischen Frauen). Der höchste durchschnittliche Probandenwert lag bei 70,2 (Studienendwert für Probanden mit einer Verringerung von 5 Arbeitsfehltagen) und ist somit nur noch 4,5 vom Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung entfernt.

Die Verteilung der individuellen Werte der einzelnen Probanden über die SF-36-Skala jeweils am Studienanfang und -ende wird durch die beiden Streudiagramme veranschaulicht. Die bei der Säulendiagramm-Darstellung aufgefallenen hohen durchschnittlichen Probandenwerte für das psychische Wohlbefinden können anhand der Streudiagramme (vgl. Abb. 72 a,b) als individuelle Daten eines jeden Probanden verdeutlicht werden.

Bereits zu Studienbeginn gaben 531 Probanden (29,9 %) Werte oberhalb des Durchschnittswerts der amerikanischen Bevölkerung an. Am Studienende stieg die Zahl auf insgesamt 736 von 1776 Probanden (41,4 %). Vor allem Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage konnten am Studienende Werte innerhalb des grünen Therapiezielbereiches erreichen.

4.3.3.7 Körperlicher Schmerz

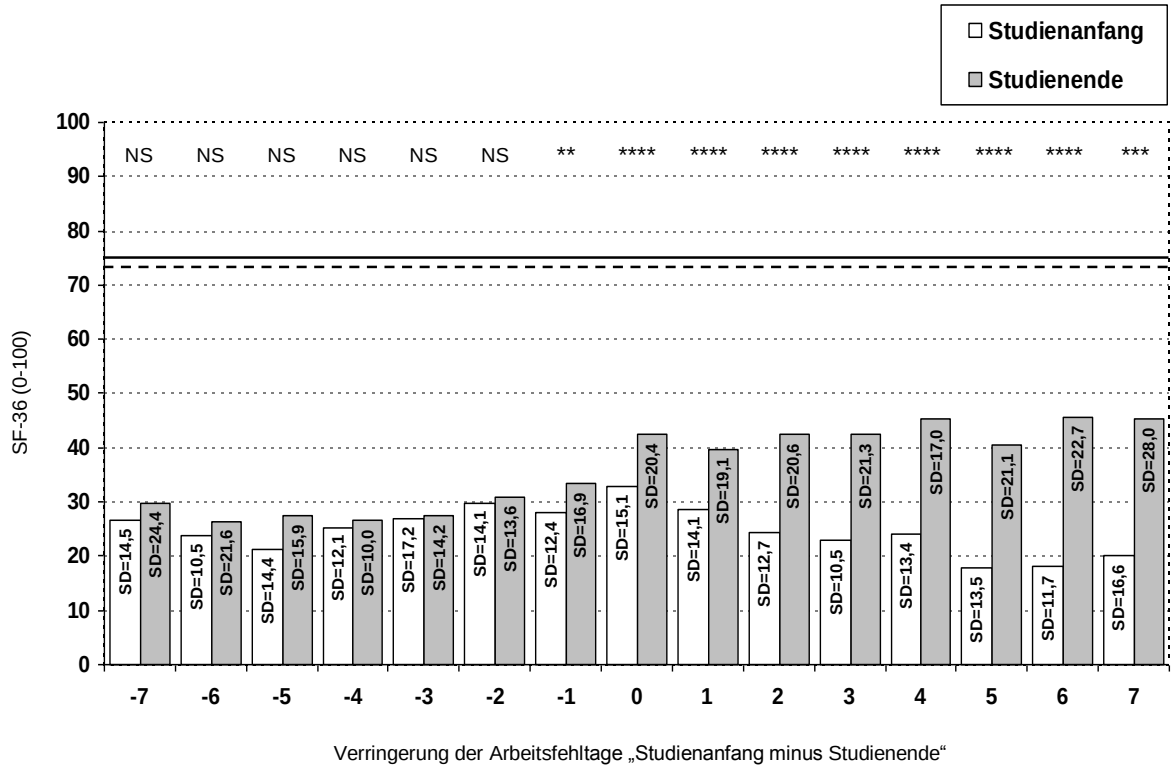

Abbildung 73: SF-36, körperlicher Schmerz: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

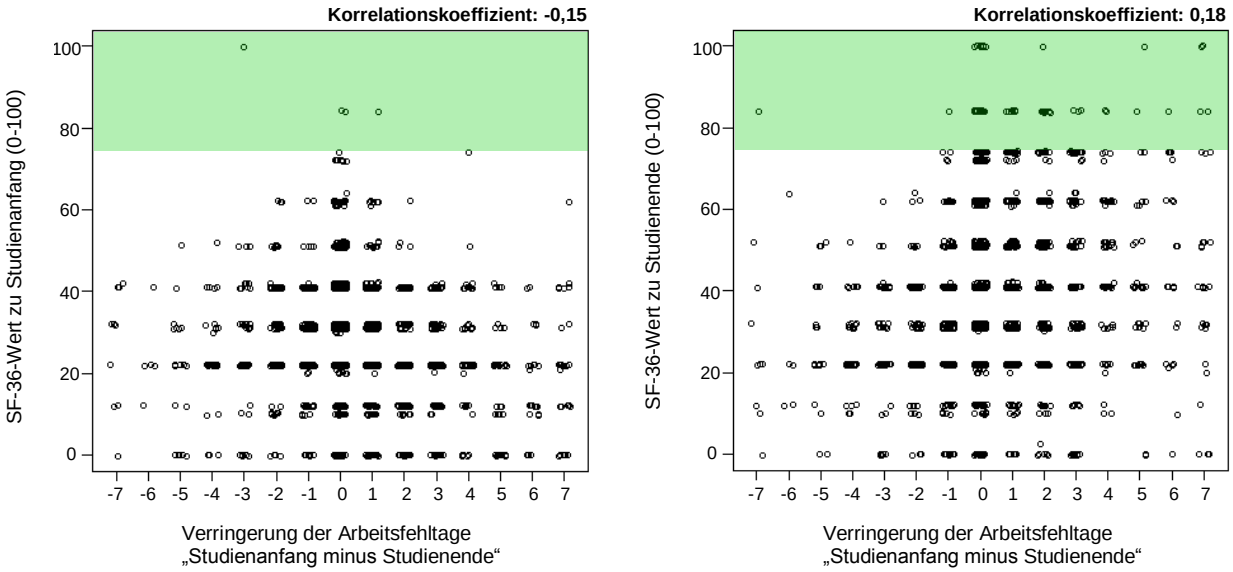

Abbildung 74 a,b: SF-36, körperlicher Schmerz: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Abbildung 73 zeigt die von den Probanden angegebenen Werte zum körperlichen Schmerz. Diese auf der Ordinate angegebenen Werte zwischen 0 und 100 werden in Beziehung gesetzt zu der Verringerung der Arbeitsfehltage, dargestellt auf der Abszisse.

Für Probanden mit einer Verringerung der Arbeitsfehltage zeigte sich auch eine Verbesserung des körperlichen Schmerzes. Diese Verbesserung stieg mit jedem verringerten Arbeitsfehltag stetig an. Beispielsweise gaben Probanden mit einer Verringerung von 6 Arbeitsfehltagen eine Verbesserung von 18 (SD=11,7) auf 45,5 Punkte (SD=22,7) am Studienende an; ihre Schmerzdifferenz betrug somit 27,5 ($p<0,0001$).

Probanden, die einen Anstieg an Arbeitsfehltagen angaben, konnten nur geringe Werte auf der SF-36-Skala erreichen, sie hatten somit ein hohes körperliches Schmerzempfinden. Generell sanken sowohl die Studienanfangs- als auch -endwerte mit steigender Anzahl an Arbeitsfehltagen in immer niedrigere Wertebereiche der Skala. Dabei traten sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen des körperlichen Schmerzes auf, diese Differenzen waren allerdings eher gering und größtenteils nicht signifikant.

Insgesamt lagen alle durchschnittlichen Probandenwerte in einem niedrigen Wertebereich der SF-36-Skala. Dieses Ergebnis zeigte sich ebenfalls beim Vergleich der Probandenwerte mit denen der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung. Dargestellt als durchgezogene Linie bei 75,2 liegt der Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung 29,7 Skalenpunkte oberhalb des höchsten durchschnittlichen Probandenwertes. Es zeigte sich somit bei den Probanden mit der chronischen Schmerzerkrankung auch ein deutlich stärkeres körperliches Schmerzempfinden als bei der amerikanischen Bevölkerung.

Die insgesamt sehr niedrigen Werte fallen auch in den Streudiagrammen (vgl. Abb. 74 a,b) auf. Am Studienbeginn lagen insgesamt nur 4 (0,2 %) der 1776 Probanden oberhalb des grün markierten Bereichs. Am Studienende waren es 67 Probanden (3,8 %), wobei die Mehrzahl der Probanden auch eine Verringerung der Arbeitsfehltage aufwies.

4.3.3.8 Vitalität

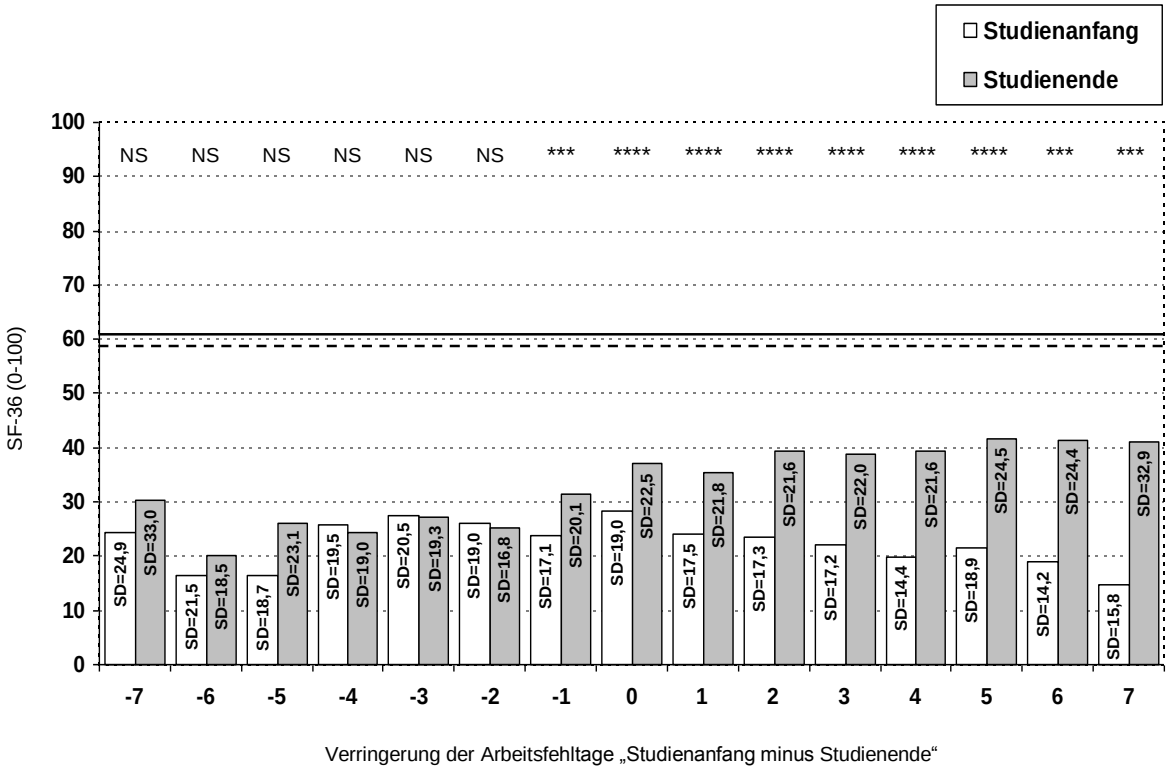

Abbildung 75: SF-36, Vitalität: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

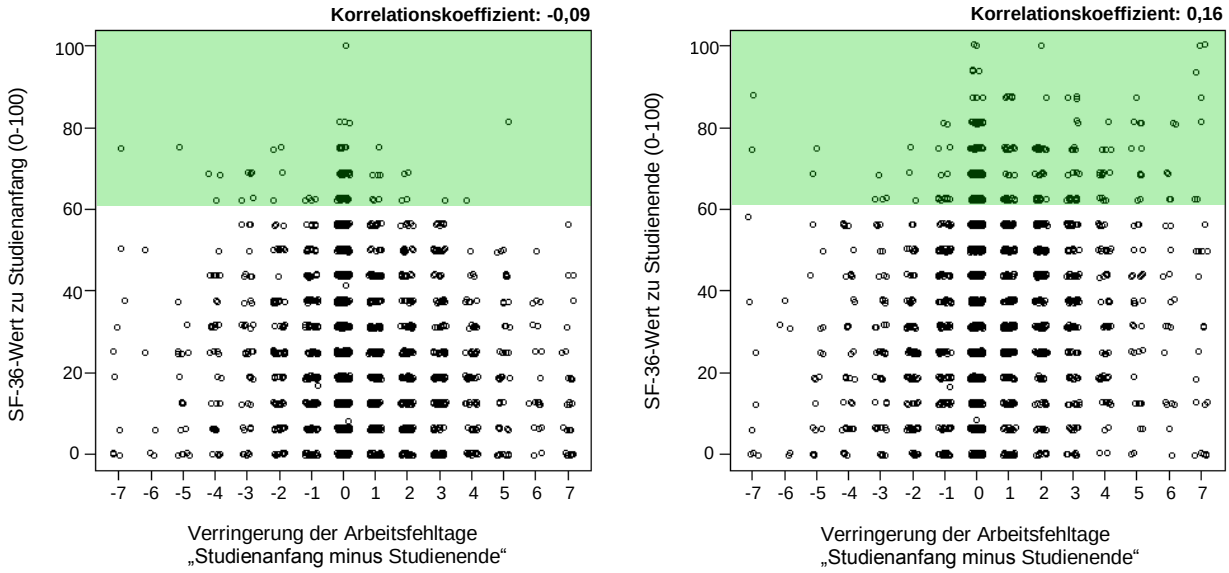

Abbildung 76 a,b: SF-36, Vitalität: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende

Die letzten Abbildungen 75 und 76 zeigen die Vitalität der Probanden jeweils zu Studienanfang und -ende auf.

Es lässt sich erkennen, dass Probanden, die am Studienende deutlich weniger Arbeitsfehltage aufwiesen auch zwischen Studienanfang und -ende eine große Verbesserung ihrer Vitalität erzielen konnten. Zum Beispiel verbesserten sich Probanden mit einer Verringerung von einem Arbeitsfehltag von 24,1 (SD=17,5) am Studienanfang auf 35,5 Punkte (SD=21,8) am Studienende um insgesamt 11,4 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 ($p<0,0001$). Die größte Verbesserung mit 26,3 erzielten Probanden mit einer Verringerung von 7 Arbeitsfehltagen; zu Studienbeginn gaben sie im Durchschnitt 14,8 (SD=15,8) und am Studienende 41,1 Punkte (SD=32,9) an ($p<0,001$).

Alle erzielten Werte der Dimension „Vitalität“ lagen insgesamt in einem sehr niedrigen Wertebereich. Doch auch der Durchschnittswert der amerikanischen Bevölkerung bei 60,9 ist im Vergleich zu den vorherigen Dimensionen des Fragebogens SF-36 in einem niedrigen Wertebereich angesiedelt.

Anhand der Streudiagramme (vgl. Abb. 76 a,b) wird die Verteilung der einzelnen Probanden in Bezug auf Arbeitsfehltage und Vitalitätswerte dargestellt. Zu Studienbeginn erreichten 77 (4,3 %) von 1776 Probanden Werte oberhalb des Durchschnittswerts der amerikanischen Bevölkerung. Am Studienende erzielten 280 (15,8 %) Probanden bessere Werte. Die meisten Probanden, die eine Verringerung ihrer Arbeitsfehltage erzielten, erreichten insgesamt ebenfalls bessere Vitalitätswerte am Studienende im Gegensatz zum Studienanfang.

5 Diskussion

Chronische Schmerzerkrankungen wie die muskuloskelettale Erkrankung Fibromyalgie verursachen Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens der Erkrankten. Auch die Arbeitsfähigkeit der betroffenen Personen ist eingeschränkt, wodurch hohe Kosten, verursacht durch die medizinische Versorgung, aber auch durch Arbeitseinschränkungen und Fehlzeiten, entstehen [Cathey et al. 1988; Cathey et al. 1990; White et al. 1999]. Eine adäquate Schmerztherapie ist somit sowohl für die Lebensqualität der Erkrankten als auch in wirtschaftlicher Hinsicht von großer Bedeutung.

Für diese Arbeit wurden 2228 Einzelpatientendatensätze aus drei randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien von der Firma Pfizer Inc. bereitgestellt. Die an Fibromyalgie leidenden Studienteilnehmer waren mit dem Medikament Pregabalin (300 mg, 450 mg oder 600 mg) oder einem Placebo 13 bzw. 14 Wochen lang behandelt worden.

Während dieser Studien hatten die Teilnehmer verschiedene Fragebögen zu unterschiedlichen Lebensbereichen beantwortet. Die Ergebnisse der Fragebögen SF-36 und FIQ sowie die Angaben auf der VAS bilden die Grundlage für die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

Die Hauptziele der durchgeführten Auswertungen beziehen sich zum einen darauf, den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und der Arbeitsfähigkeit zu beschreiben und zu untersuchen, wie sich eine erfolgreiche Schmerztherapie auf die Arbeitsfähigkeit auswirkt.

Zum anderen wird der Frage nachgegangen, ob die Messung des Therapieerfolges neben der üblichen Bewertung der direkt schmerzbezogenen Studienendpunkte (Schmerzintensität, Schmerzminderung) mithilfe von Schmerzskalen auch anhand der in klinischen Behandlungsstudien im Rahmen von verschiedenen Fragebögen erfassten Arbeitsfähigkeit der Studienteilnehmer möglich ist. Da in Studien mit chronischen Schmerzpatienten häufig Angaben zur Arbeitsfähigkeit und zu Arbeitsfehltagen erfasst werden, diese aber nur selten in daraus resultierenden Publikationen präsentiert werden, erfolgt in dieser Arbeit eine Prüfung, ob sowohl „Arbeitsfehltage zu Studienende“ als auch die „Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf“ analog zu den in klinischen Schmerzstudien etablierten Outcomes „Schmerzintensität zu Studienende“ und „Veränderung der Schmerzintensität über den Studienverlauf“ als Studienoutcomes in Schmerzstudien prinzipiell geeignet sind [Dworkin et al. 2008].

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert. In Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse bezüglich der Einzelfragen des Fragebogens SF-36 interpretiert. Danach folgt die Diskussion, inwieweit die Arbeitsfähigkeit als „neues“ Studienoutcome anwendbar ist (Abschnitt 5.2). In Abschnitt 5.3 wird die Auswertung der methodischen Darstellungsform erläutert und Abschnitt 5.4 schließt mit den limitierenden Faktoren dieser Arbeit.

5.1 Fragebogen SF-36

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Fragen 4 und 5 mit ihren jeweiligen Teilfragen aus dem Fragebogen SF-36 ausgewertet. Die Fragen gehen insbesondere auf Aspekte der Arbeitsleistung und Arbeitsfähigkeit, beeinflusst durch körperliche bzw. seelische Gesundheit der Studienteilnehmer in den vergangenen vier Wochen, ein. Dargestellt wurden die Studienergebnisse zum einen als Gruppenmittelwerte für die jeweilige Therapiegruppe (vgl. Abb. 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33) und zum anderen als Responder-Analyse, die den Anteil der Studienteilnehmer beschreibt, die ein bestimmtes Ergebnis, nämlich den Schmerzstatus zu Studienende (vgl. Abb. 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34), die Schmerzverbesserung im Studienverlauf (vgl. Abb. 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35) und die Kombination aus Schmerzstatus und Schmerzminderung („Doppel-Responder“ vgl. Abb. 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36), erreichen.

5.1.1 Mittelwerte der Therapiegruppen

Vergleicht man die in den Therapiegruppen-Diagrammen für die Teilfragen der Frage 4 zur körperlichen Arbeitsfähigkeit dargestellten Mittelwerte (siehe Abb. 9, 13, 17, 21), zeigt sich, dass unabhängig von der genauen Fragestellung sowohl alle Therapiegruppen als auch die Placebogruppe signifikante und sehr ähnliche Verbesserungen bezüglich der durch gesundheitliche Probleme eingeschränkten Arbeitsfähigkeit am Studienende erzielten, wobei die aktive Therapie mit Pregabalin in der Regel etwas bessere Ergebnisse zeigte.

Bei den Teilfragen der Frage 5 zu Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit aufgrund von seelischen Problemen (siehe Abb. 25, 29, 33) wurden ebenfalls in allen Gruppen ähnliche Verbesserungen zwischen Studienanfang und -ende erzielt, jedoch waren diese Verbesserungen weniger signifikant bzw. nicht signifikant. Auch hier zeigten sich etwas bessere Ergebnisse für die aktiven Therapiegruppen.

5.1.2 Schmerzstatus zu Studienende

Der Schmerzstatus zu Studienende wurde mithilfe der visuellen Analogskala von 0 mm bis 100 mm gemessen. Um die Studienteilnehmer in Gruppen einordnen zu können, wurde die visuelle Analogskala in drei Abschnitte eingeteilt: 0-≤30 mm, >30-≤50 mm und >50 mm. Diese Vorgehensweise orientiert sich an den Ergebnissen der Arbeit von Collins et al. (1997), wobei eine Bewertung von mehr als 30 mm auf der Skala von 0 mm bis 100 mm „moderaten" Schmerzen und eine Bewertung von mehr als 50 mm „starken" Schmerzen entspricht. Auch andere Untersuchungen neueren Datums haben gezeigt, dass bei einer Schmerzangabe am Studienende zwischen 0-30 mm die Schmerzbehandlung als „sehr gut" oder „exzellent" bewertet wurde [Mhuircheartaigh et al. 2009].

Die Darstellung des Schmerzstatus zu Studienende als Outcome zeigt für alle Teilfragen zur Arbeitsfähigkeit (eingeschränkt durch körperliche oder seelische Probleme), dass Probanden, die einen hohen Schmerzstatus von >50 mm zu Studienende angaben, keine Verbesserung der Arbeitsfähigkeit erzielen konnten. Die Ergebnisse waren zwischen Studienanfang und -ende kaum verändert und häufig nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Probanden, deren Schmerzintensität am Studienende zwischen 30 und 50 mm auf der VAS lagen, erzielten eine mittlere Verbesserung ihrer Arbeitsfähigkeit.

Die größten Erfolge bezüglich der verbesserten Arbeitsfähigkeit sowohl für Teilfragen der Frage 4 als auch der Frage 5 wurden von Probanden mit einem Schmerzstatus zu Studienende zwischen 0 und 30 mm, bezeichnet als *state responder*, erreicht. Ihre Angaben zur Arbeitsfähigkeit unterschieden sich deutlich (häufig um mindestens einen Skalenpunkt auf der Bewertungsskala von 1 bis 5) und waren hoch signifikant zwischen Studienanfang und -ende. Die Einteilung von 0 bis 30 mm entsprechend „milder" bzw. „geringer" Schmerzen kann somit anhand der vorliegenden Ergebnisse als Therapieziel validiert werden.

Nicht nur Collins et al. und Mhuircheartaigh et al. berichteten über die Messung von Schmerzen und die Einteilung von Schmerzskalen. Moore et al. (2013) gingen der Frage nach, welche Aussage die verschiedenen gängigen Schmerzskalen eigentlich haben, inwieweit sie in Relation zueinander stehen und welche die praktische Konsequenz auf die Schmerzangaben der Patienten ist. Erwartungsgemäß wünschen sich Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen nur geringe Schmerzen oder eine große Schmerzreduktion. Für sie ist ein Therapieerfolg eine Schmerzreduktion von mindestens 50 % oder ein Wert von maximal 3 auf der numerischen Schmerzbewertungsskala (0-10), aber auch Verbesserungen in der Lebensqualität spielen eine wichtige Rolle [Brown et al. 2008; O'Brien et al. 2010]. Als das einzige relevante, klinisch akzeptable und anzustrebende Ziel wurden

deshalb Schmerzen, die nicht stärker als mit „gering“ angegeben werden, definiert (*no worse than mild pain*), was bezüglich der Schmerzskalen einer Schmerzangabe unter 30 mm auf der VAS von 0 bis 100 mm oder einer Schmerzangabe zwischen 0 und 3 auf einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10 entspricht [Moore et al. 2013]. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein geringes Schmerzlevel am Studienende mit einer wesentlich besseren Arbeitsfähigkeit einhergeht. Moore et al. resümieren, dass ein geringes Schmerzlevel generell gesundheitliche und wirtschaftliche Vorteile für die Schmerzpatienten bringt [Moore et al. 2013]. Schmerzen, die mit nicht stärker als „gering“ angegeben werden, bringen demnach Verbesserungen bezüglich verschiedener Aspekte des täglichen Lebens.

5.1.3 Schmerzverbesserung im Studienverlauf

Die Schmerzverbesserung im Studienverlauf in Prozent ergibt sich aus dem Schmerzstatus am Beginn und am Ende der Studien, den die Probanden anhand einer numerischen Schmerzbewertungsskala von 0 bis 10 angaben (0: keine Schmerzen, 10: stärkste vorstellbare Schmerzen). Auch hier existiert eine evidenzbasierte Einteilung, die vom IMMPACT zur Interpretation der Schmerzänderung in Studien definiert wurde: eine Schmerzreduktion um 10–20 % wird als *minimally important*, ≥30 % als *moderatly important* und ≥50 % als *substantial* bezeichnet [Dworkin et al. 2008].

Um eine noch differenziertere Analyse der Schmerzverbesserung im Studienverlauf zu erreichen, wurde die Skala für diese Arbeit in die fünf Bereiche <0 %, 0-<15 %, 15-<30 %, 30-<50 % und ≥50 % eingeteilt. Diese Einteilung wurde bereits in unterschiedlichen Studien angewendet und etabliert. Die Ergebnisse zeigen für alle Teilfragen ein ähnliches Resultat. Studienteilnehmer, die eine Schmerzverschlechterung erlebten, erzielten auch in Bezug auf ihre Arbeitsfähigkeit nur nichtsignifikante Ergebnisse. Von Probanden, die Werte im Bereich von 0-<15 %, 15-<30 % und 30-<50 % angaben, wurden nur moderate Verbesserungen in der Arbeitsfähigkeit erzielt.

Den größten Nutzen in dieser Studie erzielten Studienteilnehmer, deren Schmerzverbesserung mehr als 50 % betrug (*improvement responder*). Zwischen Studienanfang und Studienende stieg ihre Arbeitsfähigkeit mit Verbesserungen zwischen 0,5 und 1,0 Skalenpunkten am meisten (hoch signifikante Verbesserungen).

5.1.4 Doppel-Responder

Der letzte betrachtete Outcome-Parameter fasst die beiden oben genannten Parameter zusammen. Die Zuordnung der Studienteilnehmer erfolgt in vier Gruppen: kein ***improvement responder*** und kein ***state responder***, ***improvement responder*** aber kein ***state responder***, kein ***improvement responder*** aber ***state responder*** und sowohl ***improvement responder*** als auch ***state responder***.

Studienteilnehmer mit einem Schmerzstatus von weniger als 30 mm auf der VAS zu Studienende und einer mindestens 50 %-igen Verringerung der Schmerzen im Studienverlauf werden als *state responder* und *improvement responder* oder Doppel-Responder identifiziert. Sie erzielten die größten Erfolge in der Studie in Bezug auf Schmerzen (vgl. Abbildungen 12, 16, 20, 24, 28, 32 und 36) und damit auch in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit. Studienteilnehmer, die schlechtere Werte auf beiden Schmerzskalen erzielten, werden nicht als Responder bezeichnet, da sie nicht wie erwartet auf die Schmerztherapie ansprachen.

5.1.5 Resümee bezüglich des Fragebogens SF-36

In diesem Zusammenhang ist die bisherige Studienlage zu diskutieren, da es bereits Publikationen gibt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Schmerzen und Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen befassen. So konnte in verschiedenen Studien mit Patienten, die beispielsweise am Karpaltunnelsyndrom, an Rückenschmerzen oder an Krebs leiden, bereits ein Zusammenhang zwischen starken Schmerzen und großen Einschränkungen bei verschiedenen Alltagsaktivitäten gezeigt werden [Serlin et al. 1995; Turner et al. 2004].

Der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Arbeitsfähigkeit bei chronischen Schmerzpatienten am Beispiel des Fibromyalgiesyndroms wurde in zwei Vorgängerstudien mithilfe arbeitsbezogener Einzelfragen aus dem SF-36-Fragebogen, dem FIQ sowie den Antworten auf Fragen weiterer Fragebögen analysiert.

In der direkten Vorgängerstudie zu dieser Arbeit führten Straube et al. (2011) zum Thema Schmerzen und Arbeitsfähigkeit von Fibromyagiepatienten eine Meta-Analyse der Antworten von Fibromyalgiepatienten aus 4 großen Studien, die mit einer Placebo- oder Pregabalintherapie (150-600 mg/Tag) behandelt wurden, durch. Das Studienmaterial von 3 dieser 4 Studien wurde ebenfalls zur Auswertung in der vorliegenden Arbeit herangezogen. Die analysierten Antworten beziehen sich auf die von den Studienteilnehmern ausgefüllten

Fragebögen: FIQ, SF-36, Sheehan Disability Scale und Multidimensional Assessment of Fatigue. Die Studienteilnehmer wurden ihren jeweiligen Therapiegruppen entsprechend eingeordnet und nach ihren Schmerzergebnissen, Schmerzverbesserung im Studienverlauf in Prozent, Schmerzstatus zu Studienende in mm und Responder-Status (Schmerzverbesserung ≥50 % bzw. Schmerzstatus zu Studienende ≤30 mm) bzw. Nicht-Responder-Status (Schmerzverbesserung <50 % bzw. Schmerzstatus zu Studienende >30 mm) kategorisiert. Diese Angaben wurden unter anderem in Beziehung gesetzt zur Anzahl an Arbeitsfehltagen zu Studienanfang und -ende (abgeleitet aus der Frage 13 des FIQ: „Wie viele Tage konnten Sie in der vergangenen Woche wegen Fibromyalgie nicht arbeiten, inklusive Hausarbeit?“), zu Antworten auf die Frage 14 des FIQ nach der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit aufgrund der Fibromyalgieerkrankung („Wenn Sie gearbeitet haben, wie stark haben Schmerzen oder andere Symptome der Fibromyalgie Ihre Fähigkeit, ihrer Arbeit einschließlich der Hausarbeit nachzugehen, beeinträchtigt?“') und zu Antworten auf die Frage 8 „In welchem Ausmaß beeinträchtigten Schmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre normale Arbeit (einschließlich Arbeit außer Haus und Hausarbeit)?“ des SF-36-Fragebogens. Beim Vergleich der Therapiegruppenmittelwerte mit den Ergebnissen bezüglich der Fragen nach der Arbeitsfähigkeit zeigte sich eine signifikante, jedoch nur mäßige Verbesserung zwischen Studienanfang und -ende in allen Therapiegruppen, wobei die aktive Therapie etwas größere Verbesserungen bedingte. Erheblichere Unterschiede zwischen Studienanfang und -ende konnten bei der Analyse nach Schmerzangaben (Responder-Analyse) gezeigt werden. Studienteilnehmer, die eine mindestens 50 %-ige Schmerzverbesserung bzw. einen Schmerzstatus von weniger als 30 mm am Studienende angaben (sowohl *state responder* als auch *improvement responder*), erzielten die größte Verbesserung der Arbeitsfähigkeit und die geringste Anzahl an Arbeitsfehltagen. Im Gegensatz dazu gaben Studienteilnehmer mit einer Schmerzverschlechterung auch keine statistisch signifikante Verbesserung der Arbeitsfähigkeit bzw. Verringerung der Arbeitsfehlzeit an. Zusammenfassend konnte eine Abhängigkeit zwischen Schmerzen und Arbeitsfehltagen sowie Arbeitsfähigkeit gezeigt werden. Die Arbeitsfähigkeit wurde durch eine erfolgreiche Schmerztherapie günstig beeinflusst [Straube et al. 2010b; Straube et al. 2011].

Das in der vorliegenden Arbeit und in der beschriebenen Arbeit von Straube et al. (2011) verwendete Studienmaterial von Studien mit placebo- und pregabalinbehandelten Fibromyalgiepatienten diente ebenfalls als Grundlage in einer weiteren Analyse von Moore et al. (2010b). Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen einer Schmerzverbesserung im Studienverlauf (angegeben in Prozent) und der Veränderung anderer für Patienten mit chronischen Schmerzen typische Symptome bzw. Einschränkungen in verschiedenen

Lebensbereichen, die in unterschiedlichen Fragebögen wie dem SF-36-Fragebogen, dem FIQ oder der MOS (Medical Outcomes Study) Sleep Scale abgefragt wurden.

Auch hier zeigte sich, dass mit steigender Schmerzverbesserung signifikante Verbesserungen in Bezug auf typische Symptome wie Schlafstörungen, Depression, Ängstlichkeit oder Müdigkeit, in Bezug auf Arbeitsfehltage und auf verbesserte Dimensionen des SF-36-Fragebogens (bezüglich allgemeiner Gesundheitswahrnehmung, körperlicher Schmerzen, körperlicher Funktionsfähigkeit, Vitalität, emotionaler und körperlicher Rollenfunktion, sozialer Funktionsfähigkeit und psychischem Wohlbefinden) entstanden, die in einigen SF-36-Dimensionen annähernd Referenzwerte der Allgemeinbevölkerung erreichten. Probanden mit einer Schmerzverschlechterung hatten keine signifikanten Veränderungen in den anderen Outcome-Parametern. Somit konnte auch in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen Schmerzen und Outcomes in verschiedenen Lebensbereichen nachgewiesen werden und die Reduktion der Schmerzen als Parameter zur Vorhersage für das Weiterführen oder Beenden bzw. Umstellen einer Therapie herangezogen werden.

Die in der vorliegenden Dissertationsschrift vorgestellte Analyse von zwei weiteren Fragen des SF-36-Fragebogens mit dazugehörigen Teilfragen zu Arbeitseinschränkungen durch körperliche Gesundheit oder seelische Probleme hat ähnliche Resultate ergeben und kann die Vorgängerarbeiten somit bestätigen.

Bezüglich der Arbeitseinschränkung aufgrund von körperlicher Gesundheit zeigte sich bei allen Teilfragen der Frage 4 des SF-36 in allen Therapiegruppen eine geringe, aber signifikante Verbesserung zwischen Studienanfang und -ende. Verbesserungen der durch seelische Probleme eingeschränkten Arbeitsfähigkeit waren in allen Therapiegruppen ebenfalls nur gering, allerdings weniger bzw. nicht signifikant. Im Vergleich zwischen aktiver und Placebotherapie waren die Verbesserungen der aktiven Therapiegruppen etwas größer. Insgesamt waren die Ergebnisse aller Teilfragen der Fragen 4 und 5 des SF-36-Fragebogens unabhängig von der genauen Fragestellung sehr ähnlich, was für eine interne Konsistenz der Ergebnisse spricht.

Deutlichere Ergebnisse zeigten sich bei der Auswertung der Fragen nach den angegebenen Schmerzen. Bei allen Teilfragen ergab sich, dass es eine graduelle Abhängigkeit zwischen Schmerzerleben und Arbeitsfähigkeit der Studienteilnehmer gab. Eine geringe Schmerzintensität am Studienende (0-30 mm), eine deutliche Verbesserung der Schmerzen im Studienverlauf (≥50 %) bzw. die Kombination aus beiden Parametern (*state responder* und *improvement responder*) gingen mit der größten Verbesserung der seelischen und vor allem körperlichen Aspekte der Arbeitsfähigkeit der Studienteilnehmer einher.

Beim Vergleich der angegebenen Werte auf den Bewertungsskalen der Fragen 4 und 5 war zusätzlich auffällig, dass die Arbeitsfähigkeit der Studienteilnehmer durch seelische Probleme insgesamt weniger beeinträchtigt erschien als aufgrund der körperlichen Gesundheit. Dieses Ergebnis verdeutlicht die erwarteten Auswirkungen von chronischen Schmerzerkrankungen auf das alltägliche Leben.

Für unterschiedliche arbeitsbezogene Fragen verschiedener in chronischen Schmerzstudien angewendeten Fragebögen kann zusammenfassend festgehalten werden, dass eine Schmerzverbesserung bei Fibromyalgiepatienten im Studienverlauf mit einer Verbesserung der Arbeitsfähigkeit einhergeht. Der Therapieerfolg im Sinne einer Schmerzreduktion spiegelt sich auch in der Arbeitsfähigkeit wider. Verschiedene Fragebögen kommen somit zu ähnlichen Ergebnissen, was eine wichtige Rolle spielt bei der Frage, inwieweit man z.B. derartige die Arbeitsfähigkeit betreffende Ergebnisse unterschiedlicher Studien, die verschiedene Fragebögen verwendet haben, zusammenfassen und verallgemeinern kann. Die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse von bisher noch nicht ausgewerteten Fragebogenfragen diente somit der Validierung der bereits vorhandenen Ergebnisse. Eine Validierung war notwendig, da die beschriebenen Ergebnisse von Straube et al. (2011) und Moore et al. (2010b) in ihrer Art neu waren und deren Generalisierbarkeit bislang nicht klar war. Die vorliegende Dissertationsschrift kommt zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die bereits durchgeführten oder erwähnten Vorgängerstudien. Das Gesamtergebnis dieser Arbeit kann somit zur allgemeinen Generalisierbarkeit des Zusammenhangs zwischen Schmerzverbesserung und Verbesserung der Arbeitsfähigkeit von chronischen Schmerzpatienten beigetragen.

Im Hinblick auf die Frage nach der Wahl einer geeigneten Therapie zeigte sich, dass bei Studienteilnehmern, die eine Reduktion ihrer Schmerzen erlebten, auch die Arbeitsfähigkeit verbessert werden konnte und somit die verwendete Therapie als geeignet erscheint, sowohl bezüglich direkt schmerzbezogener als auch bezüglich nicht direkt schmerzbezogener Outcomes. Umgekehrt zeigte sich, dass Studienteilnehmer ohne Verbesserungen der Schmerzen generell auch keine relevante Verbesserung der Arbeitsfähigkeit erfuhren; hier sollte dann gegebenenfalls ein Therapiewechsel erwogen werden.

5.2 Arbeitsfähigkeit als neues Studienoutcome

Von Wolf et al. (2012) konnte gezeigt werden, dass es nur sehr wenige Studien zur Behandlung chronischer Schmerzerkrankungen gibt, die explizit arbeitsbezogene Studienendpunkte beschreiben, obwohl in einigen der häufig angewendeten Fragebögen diese Daten mit erfasst werden.

Deshalb dient die Arbeit zusätzlich der Auswertung der in Fibromyalgiestudien erhobenen Daten zu Arbeitsfehltagen der Studienteilnehmer. Analog zu in Schmerzstudien etablierten Beschreibungen des Therapieerfolgs als Schmerzintensität zu Studienende bzw. Veränderung der Schmerzintensität über den Studienverlauf sollte nun die Eignung der Studienoutcomes Arbeitsfehltage zu Studienende bzw. Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf überprüft werden.

Um die Eignung dieser Endpunkte zu überprüfen, wurden diese beiden Parameter in Bezug zu drei anderen Studienoutcomes, bewertet von den Studienteilnehmern am Studienanfang und -ende, analysiert: der Schmerzstatus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS), die Gesamtbewertung des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) und die acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens. Die Anzahl der Arbeitsfehltage pro Woche stammt aus einer diesbezüglichen Frage des FIQ.

5.2.1 Arbeitsfehltage zu Studienende

Als erstes wurden die Arbeitsfehltage zu Studienende, die zwischen 0 und 7 Tagen liegen können mit den Schmerzangaben auf der visuellen Analogskala zu Studienbeginn und -ende verglichen. Dabei zeigte sich, dass Studienteilnehmer mit den wenigsten Arbeitsfehltagen am Studienende auch die größte Schmerzverbesserung gemessen anhand der VAS angaben. Probanden mit z.B. 5, 6 oder 7 Arbeitsfehltagen konnten hingegen keine signifikanten Verbesserungen erzielen.

Für die Werte des FIQ zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Je geringer die Anzahl an Arbeitsfehltagen war, desto größer war die Verbesserung im Gesamtwert des FIQ. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für alle acht Dimensionen des SF-36.

5.2.2 Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf

Nach Unterteilung der Studienteilnehmer bezüglich der Veränderung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf (von -7 bis +7 Tage) erfolgte der Vergleich mit den anderen Studienoutcomes der verschiedenen Fragebögen.

Die größten Verbesserungen sowohl in ihrer Schmerzintensität als auch im FIQ-Gesamtwert erzielten Studienteilnehmer mit der größten Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf. Studienteilnehmer, deren Anzahl an Arbeitsfehltagen im Studienverlauf noch anstieg (2 bis 7 Tage), konnten keine signifikanten Verbesserungen in ihrer Schmerzintensität bzw. FIQ-Bewertung erreichen.

Auch die Ergebnisse der acht Dimensionen des SF-36 stellten sich ähnlich dar.

5.2.3 Resümee bezüglich der Arbeitsfehltage

Um Aussagen darüber treffen zu können, wie stark die von den Probanden angegebenen Werte zu den acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens von denen der durchschnittlichen Bevölkerung abweichen, wurden die Durchschnittswerte der Bevölkerung in Form von Linien (gestrichelte Linie: Durchschnittswert der Frauen, durchgezogene Linie: Durchschnittswert der Männer und Frauen) in die Diagramme eingefügt. Die Werte stammen aus dem Handbuch *SF-36 Health Survey, Manual and Interpretation Guide* [Ware et al. 1993] und beziehen sich auf die amerikanische Bevölkerung, da der Großteil der Studienzentren der in dieser Arbeit verwendeten Studien in den USA lag.

Beim Vergleich der Durchschnittswerte der Studienteilnehmer mit den amerikanischen Bevölkerungswerten zeigte sich, dass generell in allen Dimensionen bei den Studienteilnehmern stärkere Einschränkungen bestanden. Jedoch waren die Unterschiede sehr variabel. So erreichten Studienteilnehmer ohne Arbeitsfehltage am Studienende bzw. mit einer großen Verringerung der Arbeitsfehltage bezüglich der emotionalen Rollenfunktion fast Bevölkerungsreferenzwerte, was als guter Therapieerfolg bezüglich dieser Endpunkte angesehen werden kann.

Besonders starke Einschränkungen zeigten sich entsprechend einer chronischen Schmerzerkrankung bei körperlichen Schmerzen und der Vitalität.

Tendenziell bestanden bei den Fibromyalgiepatienten eher Einschränkungen auf der körperlichen Ebene. Die psychische Komponente war weniger beeinträchtigt und nahe den Werten der durchschnittlichen Bevölkerung. Die dennoch bestehende Beeinträchtigung auf psychischer Ebene lässt sich auf unterschiedliche Weise erklären. Einerseits wird die psychische

Komponente als ein Faktor für die Entstehung der Fibromyalgieerkrankung diskutiert. In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Erfahrungen mit körperlicher Gewalt, sexuellem Missbrauch und emotionaler Vernachlässigung in der Kindheit und dem Aufwachsen in einer ungünstigen Umgebung, geprägt von chronischen Schmerzen, berichtet [Egle et al. 2004; Häuser 2005; Pöyhiä et al. 2001]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass Fibromyalgiepatienten häufiger an Depression oder Angst leiden als Patienten mit anderen Schmerzerkrankungen [Güven et al. 2005; van Houdenhove et al. 2002]. Auch die häufig diskutierte Therapie in Form von psychotherapeutischen Verfahren deutet darauf hin, dass die psychische Komponente der Erkrankung nicht zu vernachlässigen ist [Falcão et al. 2008; Thieme et al. 2008; van Koulil et al. 2010].

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einem Review zum Gesundheitszustand von Fibromyalgiepatienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung und zu Patienten mit anderen Schmerzerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Osteoporose oder Lupus erythematodes [Hoffman und Dukes 2008]. Auch hier zeigte sich, dass Fibromyalgiepatienten in allen acht Dimensionen zur körperlichen und seelischen Gesundheit des SF-36-Fragebogens schlechter abschnitten als die allgemeine Bevölkerung. Die größten Unterschiede zeigten sich ebenfalls in Bereichen der körperlichen Gesundheit, wozu die Dimensionen körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion gehören. Selbst im Vergleich zu Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder primärem Sjögren-Syndrom erzielten die Fibromyalgiepatienten ähnliche oder schlechtere Werte. Schlechtere Werte wurden von den Fibromyalgiepatienten vor allem für körperliche Schmerzen und Vitalität angegeben [Hoffman und Dukes 2008].

In einer kanadischen Studie mit Fibromyalgiepatienten, Kontrollpersonen aus der allgemeinen Bevölkerung und Kontrollpatienten mit Schmerzerkrankungen konnte gezeigt werden, dass Fibromyalgiepatienten eine schlechtere Funktionsfähigkeit angaben, mehr Tage im Bett verbrachten und mehr verlorene gesunde Lebensjahre erlebten als ihre Vergleichsgruppen. Auch Arbeitsunfähigkeit und erhaltene Rentenzahlungen überwogen bei Fibromyalgiepatienten im Gegensatz zu Kontrollpatienten. Am meisten beeinflusst wurde die Arbeitsfähigkeit durch Schmerzen, Schwäche und Fatigue. Es wurde herausgefunden, dass es vier geeignete Faktoren zur Vorhersage der Arbeitseinschränkung von Fibromyalgiepatienten gibt. Dazu gehören der im FIQ erzielte Gesamtscore, eine frühere Diagnosestellung des Fibromyalgiesyndroms, nicht-erholsamer Schlaf und schwere körperliche Arbeit in der Vergangenheit [White et al. 1999].

Die verschiedenen Studien und die vorgestellten Ergebnisse unterstreichen, dass die Fibromyalgieerkrankung eine schwerwiegende Erkrankung mit erheblichen Folgen in verschiedenen Lebensbereichen ist.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Studienteilnehmer, die eine geringe Anzahl an Arbeitsfehltagen zu Studienende bzw. eine große Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf hatten, sowohl die größte Verringerung der Schmerzintensität am Studienende als auch die größten Verbesserungen bezüglich anderer Studienoutcomes erlebten.

Auch anhand dieser Auswertungsmethode kann resümiert werden, dass eine effektive Schmerzbehandlung der Fibromyalgiepatienten sich sowohl in einer Verringerung der Schmerzen als auch in einer Verringerung der Arbeitsfehltage widerspiegelt. Neben dem Gewinn an Lebensqualität rückt auch der wirtschaftliche Aspekt in den Vordergrund. Wie bereits erwähnt, entstehen durch die chronische Schmerzerkrankung Fibromyalgie sehr hohe Kosten, verursacht durch Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, medikamentöse Therapien und Arbeitsfehltage bis hin zu Berentungen [Cathey et al. 1988; Häuser 2005; White et al. 1999]. Würde nun die begonnene Therapie nur bei Patienten fortgeführt werden, die eine Schmerzreduktion und Verringerung der Arbeitsfehltage haben, könnte dies das wirtschaftlichere Vorgehen sein. Dieses Vorgehen müsste allerdings in langfristigen ökonomischen Analysen erst untersucht werden.

Die wirtschaftliche Bedeutung einer effektiven Schmerztherapie kann auch anhand von Daten zu chronischen Schmerzpatienten mit unterschiedlichen Ursprungserkrankungen belegt werden. In der umfangreichen Studie von Breivik et al. gaben von 4215 an chronischen Schmerzen leidenen Studienteilnehmern 26 % an, dass ihre Schmerzen Auswirkungen auf ihren Erwerbsstatus hatten. Die mittlere Arbeitsfehlzeit innerhalb von 6 Monaten betrug 7,8 Tage. 55 % der Studienteilnehmer hatten keinen Arbeitsfehltag, 11 % hatten 1 bis 3 Fehltage, 12 % gaben 4 bis 9 Arbeitsfehltage und 9 % 10 bis 15 Fehltage an. 13 % der Studienteilnehmer verloren mindestens 16 Arbeitstage [Breivik et al. 2006]. Wie bei Fibromyalgiepatienten kam es auch bei den Studienteilnehmern zu Arbeitsplatzverlusten, Arbeitsplatzwechseln und einem Wechsel der Aufgaben innerhalb einer Arbeitsstelle aufgrund der chronischen Schmerzen [Breivik et al. 2006].

Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Arbeitsfehltagen und den anderen Studienoutcomes. Studienteilnehmer mit keinen Arbeitsfehltagen am Studienende erzielten auch die größten Verbesserungen im Gesamtwert des FIQ und den acht Dimensionen des SF-36, die sich sowohl auf körperliche als auch auf seelische Aspekte des Lebens beziehen.

Somit scheinen die Parameter „Arbeitsfehltage zu Studienende“ und „Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf“ auch mögliche Outcomes in Therapiestudien zu chronischen Schmerzpatienten zu sein, mit denen der Therapieerfolg gemessen werden könnte und aufgrund derer man neben den klinischen auch die wirtschaftlichen Konsequenzen von Schmerzen und Schmerztherapie beschreiben könnte.

Diese Art der Beschreibung des Therapieerfolgs wurde bisher in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. publiziert. Vorgängerliteratur ist daher nicht vorhanden, um Ergebnisse zu diskutieren. Die Messung des Therapieerfolgs nicht wie bisher anhand der Schmerzverbesserung, sondern mithilfe der Verringerung der Arbeitsfehltage stellt somit eine ganz neue Methode dar, die vielversprechende Ergebnisse in der Zukunft liefern kann. Eine Validierung dieser Methodik bezüglich anderer Erkrankungen und Therapien stellt eine Aufgabe für zukünftige Forschungsvorhaben dar.

5.3 Auswertung der methodischen Darstellungsformen

Weiterhin wurde in dieser Studie der Frage nachgegangen, wie man den Therapieerfolg von Schmerzstudien am besten darstellen kann. Um die Ergebnisse interpretieren und auswerten zu können, sind sowohl die gewählten Outcome-Parameter als auch die graphische Darstellungsform wichtige Faktoren. Im Abschnitt 4.1 dieser Arbeit wurden dazu die Therapiegruppen und die Responder-Einteilung mit den jeweiligen Fragen nach der Arbeitsfähigkeit in Beziehung gesetzt und die Ergebnisse als Mittelwerte in Form von Säulendiagrammen dargestellt.

In unserer Studie hat sich gezeigt, dass beim Vergleich der in den Therapiegruppen erzielten Mittelwerte zwischen Studienanfang und -ende die Verbesserungen bezüglich der Therapieerfolge in keiner Therapiegruppe deutlich überwogen. Die Mittelwertberechnung ist somit möglicherweise für die Darstellung des Therapieerfolgs in dieser Studie eher ungeeignet. Bei Durchsicht der vorhandenen Literatur zu Schmerzstudien fällt auf, dass die Ergebnisse üblicherweise in Form von Therapiegruppenmittelwerten dargestellt werden. Doch auch in der bereits vorhandenen Literatur konnte gezeigt werden, dass die Therapiegruppenmittelwertdarstellung für Schmerzstudien oft unangebracht ist [Straube und Moore 2011; Straube und Moore 2012], vor allem dann, wenn es um Veränderungen in Schmerzintensitätswerten oder die Wirkung von Analgetika geht [Moore et al. 2013]. Oft sieht die Verteilung der Patientenwerte nach Therapie mit Placebo oder Verum für die Schmerzintensität oder Schmerzverbesserung nicht normalverteilt sondern bimodal aus. In verschiedenen Studien

konnte gezeigt werden, dass bei Untersuchung der Beziehung von Schmerzverbesserung zu Probandenanzahl die meisten Patientenwerte also nicht nahe dem Mittelwert liegen sondern eher an beiden Enden der Streuspanne [McQuay et al. 1995; Moore et al. 2005; Moore et al. 2010a]. Bei einigen Patienten wirkt die Schmerztherapie demnach sehr gut, bei anderen wiederum kaum. Wieso dieses bimodale Verteilungsmuster zustande kommt, die Patienten also so unterschiedlich auf eine Schmerztherapie reagieren, ist oft unklar.

Für einige Schmerzerkrankungen und Therapien sind die Ursachen einer nicht normalen Verteilung der Einzelpatientenergebnisse bekannt. Ein Beispiel betrifft den Enzympolymorphismus bei der Umwandlung von Codein zu Morphin. Codein wird in der Leber sowohl durch Glukuronidierung zu Codein-6-Glucuronid umgewandelt [Gasche et al. 2004] als auch mithilfe der Cytochromoxidase CYP3A4 zu Norcodein demethyliert [Ladona et al. 1991; Mortimer et al. 1990]. Diese beiden Wege, die zu inaktiven Metaboliten führen, machen ca. 80 % des Codeinabbaus aus [Gasche et al. 2004]. Morphin, der aktive Metabolit von Codein, entsteht durch Demethylierung mithilfe von CYP2D6 [Mortimer et al. 1990]. Nur ca. 10 % des Codeinabbauwegs führen zu Morphin [Gasche et al. 2004]. Morphin wird noch weiter in den aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid und in den unwirksamen Metaboliten Morphin-3-Glucuronid umgewandelt [Gasche et al. 2004]. Die Cytochromoxidase CYP2D6 unterliegt einem Genpolymorphismus [Dayer et al. 1988]. 7-10 % der europäischen Bevölkerung sind *poor drug metabolizer*, die bedingt durch verschiedene Mutationen kein aktives CYP2D6 bilden [Eichelbaum und Evert 1996; Kroemer und Eichelbaum 1995]. Dadurch kann Codein nicht zu Morphin metabolisiert werden und ein analgetischer Effekt nicht eintreten [Eichelbaum und Evert 1996]. Mehr als 90 % der Bevölkerung sind *extensive drug metabolizer* [Eichelbaum und Evert 1996] mit ein oder zwei funktionsfähigen Allelen [Gasche et al. 2004]. *Ultrarapid metabolizer* weisen eine Gen-Amplifikation auf [Dahl et al. 1995; Johansson et al. 1993], wodurch ein hoher Umsatz von Codein durch CYP2D6 entsteht, was eine starke Codein-Wirkung bewirkt [Yue et al. 1997]. Abhängig von der Genexpression der CYP2D6-Cytochromoxidasen erfolgt bei Einnahme von Codein eine unterschiedliche Beeinflussung der Schmerzen, was eine Möglichkeit der Erklärung für die unterschiedlichen Verteilungsmuster der Schmerzangaben von Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen nach Therapie mit Schmerzmedikamenten darstellen könnte.

Ein berechneter Mittelwert spiegelt die wirkliche Verteilung der Probandenwerte somit nicht immer wider und ist aufgrund der verzerrten Verteilung der Werte dann nicht sinnvoll.

Besser geeignet, um den Therapieerfolg der Studienteilnehmer darzustellen, ist die Responder-Analyse, die den Anteil der Studienteilnehmer beschreibt, die ein bestimmtes Ereignis, nämlich einen Schmerzstatus zwischen 0 und 30 mm auf der visuellen Analogskala am Studienende, eine Schmerzverbesserung von mehr als 50 % im Studienverlauf oder die

Kombination (*state responder* und *improvement responder*) aus beiden, erreichen. Wesentlichere Unterschiede zwischen Studienbeginn und -ende können anhand dieser Schmerzauswertung gezeigt werden. Wie bereits oben beschrieben, verdeutlicht diese Unterteilung der Studienteilnehmer, dass mit der geringsten Schmerzintensität am Studienende und der größten Schmerzminderung im Studienverlauf auch die größten Verbesserungen der Arbeitsfähigkeit erzielt werden. Dass Patienten mit geringen Schmerzen auch eine bessere Arbeitsfähigkeit als Patienten mit starken Schmerzen haben, scheint offensichtlich zu sein. Dieser Zusammenhang und insbesondere auch die Größenordnung der Auswirkungen wurde jedoch bis jetzt in dieser Form noch nicht gezeigt.

Anhand dieser Darstellungsform können deutliche Unterschiede in der Arbeitsfähigkeit zwischen Studienanfang und -ende nachgewiesen werden und somit auch Aussagen über den Erfolg einer Therapie getroffen werden. Auf die Klinik übertragen, kann geschlussfolgert werden, dass bei den Patienten, die sowohl *state responder* als auch *improvement responder* sind, also bei Patienten, die sowohl eine deutliche Schmerzverbesserung als auch eine Verbesserung der Arbeitsfähigkeit angeben, das Weiterführen der bisherigen Therapie sinnvoll ist, wohingegen die Therapie von Probanden ohne Verbesserungen umgestellt werden sollte, da auch in anderen Lebensbereichen nicht mit Verbesserungen zu rechnen ist.

Diese Art der Darstellung wurde bereits in Studien zu verschiedenen Krankheitsbildern validiert, indem die schmerzbezogenen Endpunkte mit anderen, das alltägliche Leben von chronischen Schmerzpatienten einschränkenden Bereichen in Verbindung gesetzt wurden. Es hat sich gezeigt, dass chronische Schmerzpatienten mit den größten Schmerzverbesserungen auch die größten Verbesserungen in Bereichen wie Gesamteinschätzung der Erkrankung, Schlaf und Lebensfreude erzielten [Barthel et al. 2010; Hoffman et al. 2010].

Somit lassen sich die in dieser Studie erzielten Ergebnisse gut in die zu diesem Thema vorhandene Literatur einordnen.

Im Abschnitt 4.2 dieser Arbeit, in dem die Arbeitsfehltage der Studienteilnehmer mit verschiedenen anderen Outcomes in Verbindung gesetzt wurden, fiel die Wahl auf zwei unterschiedliche Darstellungsformen: zum einen die Ergebnisdarstellung in Form von Säulendiagrammen und zum anderen in Form von Streudiagrammen. Zwar sind die Ergebnisse in den Säulendiagrammen schon aussagekräftig, aber sie repräsentieren nur den Mittelwert der jeweiligen Ergebnisgruppe.

Um die Einzelergebnisse und vor allem die jeweilige Anzahl der Probanden visuell zu verdeutlichen, wurde die Darstellungsform des Streudiagramms gewählt. Jeweils für Studien-

beginn und -ende wurde jeder Proband als Kreis dargestellt. So kann die Variabilität der Schmerzintensitätswerte für die Arbeitsfehltage verdeutlicht werden.

Beispielhaft für alle weiteren Streudiagramme werden hier die Ergebnisse der Streudiagramme Nr. 38a und b mit Bezugnahme auf Arbeitsfehltage zu Studienende und Angaben auf der visuellen Analogskala diskutiert. Auch hier wurde, nach dem „Ampelprinzip“, die VAS in die drei etablierten Bereiche 0-30 mm (grün), 30-50 mm (gelb) und >50 mm (rot) eingeteilt [Collins et al. 1997; Mhuircheartaigh et al. 2009]. Im Diagramm zum Studienanfang befanden sich die meisten Probanden unabhängig von der Anzahl an Arbeitsfehltagen im roten Bereich mit Schmerzintensitätswerten über 50 mm. Diese hohen Anfangswerte stehen im Zusammenhang mit einem Einschlusskriterium der Studien: um überhaupt an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Probanden nach Beendigung anderer Schmerz- und Schlafmitteltherapien zu Studienbeginn einen Schmerzstatus von über 40 mm auf der VAS angegeben haben.

Im Vergleich zum Studienbeginn sah die Probandenverteilung am Studienende sehr unterschiedlich aus. Die Schmerzintensitätswerte waren über die komplette Skala verteilt. Einige Studienteilnehmer hatten sich im Studienverlauf ganz erheblich verbessert und waren am Studienende schmerzfrei oder fast schmerzfrei. Besonders deutlich wurde diese Verteilung bei Studienteilnehmern mit einer geringen Anzahl an Arbeitsfehltagen (0, 1, 2, 3 Arbeitsfehltage). Der Anteil an Probanden im „grünen Bereich“ (0-30 mm, in den Diagrammen im Ergebnisteil grün unterlegt) war bei 0 Arbeitsfehltagen am Studienende am größten. Studienteilnehmer ohne Arbeitsfehltage am Studienende erzielten somit auch deutlich bessere Werte auf der visuellen Analogskala. Andere Studienteilnehmer, die auch am Studienende noch viele Arbeitsfehltage (5, 6, 7 Arbeitsfehltage) hatten, gaben keine Schmerzverbesserung an, ihre im roten Bereich (>50 mm) liegenden Werte veränderten sich zwischen Studienbeginn und -ende kaum.

Die Darstellungsform des Streudiagramms eignet sich besonders, wenn aufgrund der Verteilung der Einzeldaten die Beschreibung mit Mittelwert und Standardabweichung nur eingeschränkt aussagekräftig ist.

Die Verteilung der Einzelwerte, vor allem im Vergleich zwischen Studienanfang und Studienende, verdeutlicht die Verbesserung auf der Ebene der einzelnen Studienteinehmer.

5.4 Limitationen und Ausblick

Randomisierte kontrollierte Studien gelten als wichtiges Studienmodell zur Prüfung der Wirksamkeit von Medikamenten bei chronischen Schmerzerkrankungen. Doch trotz der häufigen Anwendung treten immer wieder methodische Mängel bzw. Fehler auf. Bestimmte Qualitätsanforderungen müssen deshalb erfüllt werden. Dazu gehören unter anderem eine adäquate Randomisierung sowie eine doppelte Verblindung. Ohne diese Voraussetzungen kommt es zu Überschätzungen der Studienergebnisse [Carroll et al. 1996; Schulz und Grimes 2002; Schulz et al. 2002]. Auch die Dauer einer Studie ist ein wichtiges Kriterium, als ausreichende Dauer werden für chronische Schmerzerkrankungen 12 Wochen empfohlen [Moore et al. 2010a]. Weiterhin sollten pro Studienarm mindestens 200 Probanden teilnehmen, um Fehler zu vermeiden [Moore et al. 2010a]. Auch die Wahl der Outcome-Parameter spielt eine wichtige Rolle. Zu den empfohlenen Outcome-Parametern in Schmerzstudien gehören eine Schmerzreduktion von mindestens 50 %, eine Endschmerzintensität von weniger als 30 mm auf einer Skala von 0 bis 100 mm und Schmerzen, die als gering bewertet werden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien erfüllen die oben genannten Qualitätsanforderungen. Die Zuordnung der Probanden zur jeweiligen Therapiegruppe erfolgte doppeltblind und per Randomisierung. Die Studienlänge betrug 13 bzw. 14 Wochen mit jeweils über 700 teilnehmenden Probanden, verteilt auf 4 Therapiegruppen. Die Wahrscheinlichkeit von zufälligen Ergebnissen und Bias (Verzerrungen) dürfte somit vergleichsweise klein sein.

Doch trotz der hohen Studienqualität sind einige Limitationen zu erwähnen. Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren alle auf nur einer chronischen Schmerzerkrankung, der Fibromyalgie, deren Therapie sich auf das Medikament Pregabalin begrenzt. Weiterhin können die in den Fragebögen erhobenen Daten nur retrospektiv analysiert werden. Genauere Angaben zu Arbeitsfehlzeiten oder der Art der Beeinträchtigung, die zur Fehlzeit führte, liegen nicht vor. Ein Unterschied der verwendeten Studien liegt im zeitlichen Bezug der SF-36-Fragebögen. In einer Studie wird nach Einschränkungen, bezogen auf die vergangenen 4 Wochen, und in den anderen beiden Studien nach Einschränkungen der letzten Woche gefragt. Dieser Unterschied ist vermutlich eher von geringer Bedeutung, sollte jedoch vielleicht bei zukünftigen Studien bedacht bzw. vereinheitlicht werden.

Interessant wäre auch herauszufinden, welcher Art von Tätigkeit die Studienteilnehmer nachgingen und wie lange die Tätigkeit ausgeführt wurde. Die Arbeitsfähigkeit und Arbeitsfehlzeiten könnten sich in verschiedenen Berufen unterscheiden. White et al. (1999) wiesen

zum Beispiel in ihrer Studie nach, dass anhand einer früher durchgeführten schweren körperlichen Arbeit die Arbeitsunfähigkeit des Fibromyalgiepatienten vorhergesagt werden kann.

Es erscheint sinnvoll, die hier vorgestellten Analysen in nachfolgenden Studien auch zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten zu wiederholen. Da in Therapiestudien mit chronischen Schmerzpatienten routinemäßig die Arbeitsfähigkeit als Element bei vielen Fragebögen mit erfasst wird, müsste es eine sehr große Anzahl an vorhandenen auswertbaren Daten zu diesem Thema geben. Die Analyse dieser Daten ist Aufgabe zukünftiger Forschungen.

6 Zusammenfassung

6.1 Deutsch

In dieser Arbeit wurden 2228 Einzelpatientendatensätze von Studienteilnehmern aus drei randomisierten, kontrollierten, 13- bzw. 14-wöchigen Studien analysiert, die von der Firma Pfizer finanziert und deren Ergebnisse ebenfalls von Pfizer zur Verfügung gestellt worden waren. Die an der chronischen Schmerzerkrankung Fibromyalgie leidenden Studienteilnehmer wurden mit dem Medikament Pregabalin (300 mg, 450 mg oder 600 mg pro Tag) oder Placebo behandelt.
Im Rahmen dieser Studien waren von den Teilnehmern unterschiedliche Fragebögen ausgefüllt worden. In dieser Dissertationsschrift wurden der SF-36-Fragebogen und das Fibromyalgia Impact Questionnaire sowie Angaben zum aktuellen Schmerzzustand auf der visuellen Analogskala ausgewertet.
Ziel der Auswertung verschiedener Einzelfragen war es, den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und der Arbeitsfähigkeit (beeinträchtigt durch körperliche Gesundheit oder seelische Probleme) zu beschreiben und darzustellen, inwieweit sich eine erfolgreiche Schmerztherapie auf diese Parameter auswirkt. Weiterhin wurde geprüft, ob die Arbeitsfähigkeit, gemessen als „Arbeitsfehltage zu Studienende“ und „Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf“, als neues Studienoutcome in Schmerzstudien geeignet ist.

Folgende Ergebnisse lassen sich zusammenfassen:

- Bei einer Analyse der Therapiegruppenmittelwerte waren die Ergebnisse in den Therapiegruppen (Placebo, 300 mg, 450 mg, 600 mg Pregabalin/Tag) bezüglich Verbesserungen der körperlichen oder seelischen Arbeitsfähigkeit ähnlich.
- Erhebliche Verbesserungen von seelischen und vor allem körperlichen Aspekten der Arbeitsfähigkeit wurden erreicht, wenn gleichzeitig eine deutliche Schmerzminderung im Studienverlauf und eine geringe Schmerzintensität am Studienende bestanden.
- Insgesamt traten größere Verbesserungen in körperlichen (als seelischen) Aspekten der Arbeitsfähigkeit auf.
- Wurden die Schmerzangaben in Beziehung gesetzt zu den Arbeitsfehltagen, zeigte sich, dass die größte Schmerzverbesserung im Studienverlauf mit der geringsten

Anzahl an Arbeitsfehltagen zu Studienende bzw. mit der größten Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf einherging.

- Arbeitsfehltage zu Studienende und die Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf spiegelten den Behandlungserfolg bezüglich anderer Studien-outcomes, die verschiedene Lebensbereiche betreffen, wider.
- Je weniger Arbeitsfehltage am Studienende vorlagen bzw. je größer die Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf war, desto größer waren die Differenzen bezüglich Schmerzempfinden, FIQ-Bewertungen und den Bewertungen der acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens zwischen Studienanfang und -ende.
- Emotionale Rollenfunktion (SF-36): Werte von Probanden ohne Arbeitsfehltage am Studienende erreichten fast die Bevölkerungsreferenzwerte.
- Eine effektive Schmerzbehandlung spiegelte sich in der Arbeitsfähigkeit und auch in der Anzahl an Arbeitsfehltagen wider.

In dieser Arbeit konnte der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Arbeitsfähigkeit bei Fibromyalgiepatienten, die mit Pregabalin behandelt wurden, beschrieben werden. Je größer die Schmerzverbesserung im Studienverlauf und je geringer die Schmerzintensität am Studienende war, desto größer war auch die Verbesserung der Arbeitsfähigkeit. Eine effektive Schmerzbehandlung von Fibromyalgiepatienten zeigte sich also auch in der Arbeitsfähigkeit.

Weiterhin lässt sich nachweisen, dass die Arbeitsfähigkeit (Arbeitsfehltage zu Studienende und Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf) ein neues vielversprechendes Outcome für Therapiestudien zu Schmerzerkrankungen darstellt. Da sich die vorliegende Arbeit nur auf die chronische Schmerzerkrankung Fibromyalgie bezieht, bieten sich als Untersuchungsgegenstand zukünftiger Studien und Analysen bereits vorhandene Daten-sätze zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen und deren Behandlung an.

Das Fibromyalgiesyndrom ist eine chronische, mit vielfältigen Einschränkungen verbundene Schmerzerkrankung. Patienten mit Fibromyalgie verursachen durch erkrankungsbedingte Arbeitsausfälle sehr hohe Kosten. Somit bedeutet die Verbesserung der Arbeitsfähigkeit, die durch eine erfolgreiche Schmerztherapie erreicht werden kann, nicht nur eine individuell erlebte bessere Lebensqualität der Betroffenen, sondern hat durch die damit verbundene Verringerung der Arbeitsfehltage auch eine erhebliche wirtschaftliche Relevanz.

6.2 Englisch

Individual patient data from three randomised, double blind, placebo-controlled, 13 or 14 week long trials of pregabalin for fibromyalgia had been provided by Pfizer Inc. 2228 such datasets were available for analysis. Study participants had been treated with pregabalin (300 mg, 450 mg or 600 mg per day) or placebo.

During these trials the study participants had filled in a number of questionnaires. In the doctoral thesis presented here scores of the Short Form 36 Health Survey (SF-36), the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), and data on pain intensity as assessed by the visual analogue scale (VAS) were analysed.

The aim of this analysis of component questions from these questionnaires was to explore the relationship between chronic pain and the ability to work (with work ability possibly being impaired by physical health or emotional problems), and to explore how these parameters were affected by successful pain therapy. Furthermore it was of interest whether the ability to work measured as ‘workdays missed per week at trial end’ and ‘improvement of the ability to work during the trial’ would be suitable as a novel trial outcome in pain studies.

Important results were:

- An analysis of treatment group mean values revealed similar results in all treatment groups (placebo or 300 mg, 450 mg, or 600 mg of pregabalin per day) concerning the improvements in the physical or emotional aspects of the ability to work.
- Substantial improvements in the physical or emotional aspects of the ability to work were achieved when there was at the same time a reduction in pain intensity over the duration of the trial, and a low pain state at trial end.
- Overall there were greater improvements in the physical (than in the emotional) aspects of the ability to work.
- If pain was analysed in relation to workdays missed, it was apparent that the greatest reduction in pain intensity over the duration of the trial was associated with the lowest number of workdays missed at trial end, and with the largest reduction in the number of workdays missed over the course of the trials.
- Workdays missed at trial end and the change in workdays missed over the duration of the trials reflected treatment success with regard to other domains of life.
- The lower the number of workdays missed at trial end or the greater the reduction in workdays missed was, the bigger were the differences between trial beginning and end in pain intensity, the FIQ total score and the scores of the eight domains of the Short Form 36 Health Survey.

- Role-Emotional (SF-36): scores of study participants without workdays missed at the trial end almost achieved population reference values.
- An effective pain treatment was reflected in the ability to work and in the number of workdays missed.

In the doctoral thesis presented here the relationship between pain and ability to work is described for patients with fibromyalgia who are treated with pregabalin. The greater the reduction in pain over the duration of the trial and the lower the pain intensity at trial end was, the greater was the improvement in the ability to work. Therefore an effective pain treatment is reflected in the outcome of the ability to work.

Furthermore, the ability to work (workdays missed at trial end, and change in workdays missed over the duration of the trials) appears to be a new and promising outcome for trials in the pain field. This doctoral thesis only focussed on the chronic pain disorder fibromyalgia; future analysis, possibly making use of trial data already in existence, should address the relationship between pain related and work related trial outcomes in trials of other painful disorders and their treatments.

Patients with fibromyalgia experience limitations due to their disease in a number of domains of life. There are also substantial costs because of disease-related workdays missed. An improvement in the ability to work, which can be achieved with successful pain treatment, means not only a better quality of life for the individual patient, but should also have a considerable economic impact.

7 Literaturverzeichnis

Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR (1996): Psychiatric Diagnoses in Patients with Fibromyalgia are related to Health Care-Seeking Behavior rather than to illness. Arthritis Rheum 39, 436-445

Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S (1992): International quality of life assessment (IQOLA) project. Qual Life Res 1, 349-351

Aitken RCB (1969): A Growing Edge of Measurement of Feelings. Proc R Soc Med 62, 989-993

Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C (1993): Chronic Pain in a Geographically Defined General Population: Studies of Differences in Age, Gender, Social Class, and Pain Localization. Clin J Pain 9, 174-182

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2012): Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-004l_S3_Fibromyalgiesyndrom_2012-04_01.pdf; Stand 13.12.2012

Arnold LM (2006): New therapies in fibromyalgia. Arthritis Res Ther 8, 212-231

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE (2004a): Family Study of Fibromyalgia. Arthritis Rheum 50, 994-952

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ (2004b): A Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Duloxetine With Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Patients With or Without Major Depressive Disorder. Arthritis Rheum 50, 2974-2984

Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF (2005): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 119, 5-15

Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV (2007): Gabapentin in the Treatment of Fibromyalgia. Arthritis Rheuma 56, 1336-1344

Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, Martin SA, Barrett JA, Haig G (2008): A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. J Pain 9, 792-805

Assis MR, Silva LE, Alves AMB, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, de Barros Neto TL, Natour J (2006): A Randomized Controlled Trial of Deep Water Running: Clinical Effectiveness of Aquatic Exercise to Treat Fibromyalgia. Arthritis Rheum 55, 57-65

Baranauskas G, Nistri A (1998): Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. Prog Neurobiol 54, 349-365

Barkhuizen A (2002): Rational and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 28, 261-290

Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, Gold MS, Altman RD (2010): Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. Arthritis Res Ther 12, R7

Bech B (2007): Dose-response Relationship of Pregabalin in Patients with Generalized Anxiety Disorder. A Pooled Analysis of Four Placebo-controlled Trials. Pharmacopsychiatry 40, 163-168

Ben-Menachem E (2004): Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. Epilepsia 45, Suppl. 6, 13-18

Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N (2003): Tramadol and Acetaminophen Combination Tablets in the Treatment of Fibromyalgia Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Med 114, 537-545

Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR (2005a): Impact of Fibromyalgia Pain on Health-Related Quality of Life Before and After Treatment With Tramadol/Acetaminophen. Arthritis Rheum 53, 519-527

Bennett R (2005b): The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol 23, Suppl. 39, 154-162

Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G (2007): Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. Int J Clin Pract 61, 1498-1508

Berghoff C, Bayas A, Gold R, Sommer C, Pongratz D, Heuss D (2005): Differenzialdiagnose bei Myalgien. Bundeseinheitliche Konsensuspapiere der Neuromuskulären Zentren im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke. V. (DGM). Nervenheilkunde 24, 709-716

Bessette L, Carrette S, Fossel AH, Lew RA (1998): A Placebo Controlled Crossover Trial of Subcutaneous Salmon Calcitonin in the Treatment of Patients with Fibromyalgia. Scand J Rheumatol 27, 112-116

Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, Walker LC (2006): Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in

neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: An ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. Brain Res 1075, 68-80

Birbaumer N (1984): Psychologische Analyse und Behandlung von Schmerzzuständen; in: Schmerz: Konzepte und ärztliches Handeln; hrsg. v. Zimmermann M, Handwerker HO; Springer-Verlag, Berlin 1984, 124-153

Bockbrader HN, Wesche D (2004): Pharmacokinetic Profile of Pregabalin: Results of a Series of Studies. Annual Meeting of American Psychiatric Association, 1.-6. Mai, New York, Abstract NR378

Boomershine CS (2010): Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. J Pain Res 3, 81-88

Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Carbonell JA, Blotman F, Spaeth M, Saraiva F, Nacci F, Thomas E, Caubère JP (2010): Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries. Semin Arthritis Rheum 39, 448-453

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

Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbächer M, Resch KL (2007): A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. Clin J Pain 23, 67-75

Brown JL, Edwards PS, Atchison JW, Lafayette-Lucey A, Wittmer VT, Robinson ME (2008): Defining Patient-Centered, Multidimensional Success Criteria for Treatment of Chronic Spine Pain. Pain Medicine 9, 851-862

Brown JP, Gee NS (1998): Cloning and Deletion Mutagenesis of the α2δ Calcium Channel Subunit from Porcine Cerebral Cortex. J Biol Chem 273, 25458-25465

Bryans JS, Wustrow DJ (1999): 3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review. Med Res Rev 19, 149-177

Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, Hewett JE, Minor M, Johnson JC, Van Male L (1998): Biofeedback/Relaxation Training and Exercise Interventions for Fibromyalgia: A Prospective Trial. Arthritis Care Res 11, 196-209

Bullinger M (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project. Sco Sci Med 41, 1359-1366

Bullinger M, Kirchberger I: Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-36, Handanweisung. Hogrefe Verlag, Göttingen 1998

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM (1991): The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and Validation. J Rheumatol 18, 728-733

Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A (1994): A Randomized, Controlled Clinical Trial of Education and Physical Training for Women with Fibromyalgia. J Rheumatol 21, 714-720

Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL (2008): Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database of systematic reviews, CD003786

Busch JA, Strand JC, Posvar EL, Bockbrader HN, Radulovic LL (1998): Pregabalin (CI-1008) single-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy subjects after oral administration of pregabalin solution or capsule doses. Epilepsia 39, Suppl. 6, 58

Buskila D, Abramov G, Biton A, Neumann L (2000): The Prevalence of Pain Complaints in a General Population in Israel and Its Implications for Utilization of Health Services. J Rheumatol 27, 1521-1525

Campbell SM, Bennett RM (1986): Fibrositis. Dis Mon 11, 653-722

Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG (1986): Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. Arthritis Rheum 29, 655-659

Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG (1994): Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 37, 32-40

Carlsson AM (1983): Assessment of Chronic Pain. I. Aspects of the Reliability and Validity of the Visual Analogue Scale. Pain 16, 87-101

Carr DB (2003): How Prevalent Is Chronic Pain? IASP 11, 1-4

Carroll D, Tramèr M, McQuayH, Nye B, Moore A (1996): Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. Br J Anaesth 77, 798-803

Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM (1988): Functional Ability and Work Status in Patients with Fibromyalgia. Arthritis Care Res 1, 85-98

Cathey MA, Wolfe F, Roberts FK, Bennett RM, Caro X, Goldenberg DL (1990): Demographics, work disability, service utilization and treatment characteristics of 620 fibromyalgia patients in rheumatologic practice. Arthritis Rheum 33, Suppl. 9, S10

Catterall WA (2000): Structure and Regulation of Voltage-Gated Ca^{2+} Channels. Ann Rev Cell Dev Biol 16, 521-555

Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, Allaz AF, Vischer TL (2004): Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. Ann Rheum Dis 63, 290-296

Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M (2008): A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treamtent of fibromyalgia. Int J Gen Med 1, 91-102

Chizh BA, Göhring M, Tröster A, Quartey GK, Schmelz M, Koppert W (2007): Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. Br J Anaesth 98, 246-254

Choi CJ, Knutsen R, Oda K, Fraser GE, Knutsen SF (2010): The Association between Incident Self-reported Fibromyalgia and Non-psychiatric Factors: 25-years Follow-up of the Adventist Health Study. J Pain 11, 994-1003

Choudhury AK, Yunus MB, Haq SA, Alam MN, Sebrina F, Aldag JC (2001): Clinical Features of Fibromyalgia Syndrome in a Bangladeshi Population. J Musculoskelet Pain 9, 25-33

Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, Kramer E (2010): A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. BMC Health Serv Res 10, 102-110

Chu LF, Clark DJ, Angst MS (2006): Opioid Tolerance and Hyperalgesia in Chronic Pain Patients After One Month of Oral Morphine Therapy: A Preliminary Prospective Study. J Pain 7, 43-48

Collins SL, Moore RA, McQuay HJ (1997): The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 72, 95-97

Conrad I (2003): Diagnose und Klinik der Fibromyalgie. Schmerz 17, 464-474

Corrigan BW, Pool WF, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Radulovic LL, Bockbrader HN (2001): Metabolic disposition of pregabalin in healthy volunteers. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, S.18, PI-68

Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U (2005): Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome. Arthritis Rheum 52, 1264-1273

Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, Sharma U (2008): Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain 136, 419-431

Croft P, Schollum J, Silman A (1994): Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. Br Med J 309, 696-699

Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles M-A, Dobkin PL (2005): A randomized clinical trial of an inidividualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. Rheumatology 44, 1422-1427

Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F (1995): Ultrarapid Hydroxylation of Debrisoquine in a Swedish Population. Analysis of the Molecular Genetic Basis. J Pharmacol Exp Ther 274, 516-520

Da Silva GD, Lorenzi-Filho G, Lage LV (2007): Effects of Yoga and the Addition of Tui Na in Patients with Fibromyalgia. J Altern Complement Med 13, 1107-1113

Dayer P, Desmeules J, Leemann T, Stribernt R (1988): Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. Biochem Biophys Res Commun 152, 411-416

Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL (1992): Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. Br Med J 305, 1249-1252

Denecke H, Hünseler C (2000): Messen und Erfassen von Schmerz. Schmerz 14, 302-308

Dobkin PL, De Civita M, Bernatsky S, Kang H, Baron M (2003): Does psychological vulnerability determine health-care utilization in fibromyalgia? Rheumatology 42, 1324-1331

Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, Turan M (2005): SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. Rheumatol Int 26, 168-172

Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA (2000a): Inhibition of K+-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. Neurosci Lett 280, 107-110

Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA (2000b): Stimulus-Dependent Modulation of [^{3}H]Norepinephrine Release from Rat Neocortical Slices by Gabapentin and Pregabalin. J Pharmacol and Exp Ther 295, 1086-1093

Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N (2005): Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 113, 9-19

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN (2008): Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. J Pain 9, 105-121

Egle UT, Ecker-Egle M-L, Nickel R, van Houdenhove B (2004): Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung. Psychother Psychosom Med Psychol 54, 137-147

Eich W, Häuser W, Friedel E, Klement A, Herrmann M, Petzke F, Offenbächer M, Schiltenwolf M, Sommer C, Tölle T (2008): Definition, Klassifikation und Diagnose des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 22, 255-266

Eichelbaum M, Evert B (1996): Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. Clin Exp Pharmacol Physiol 23, 983-985

Ellis SB, Williams ME, Ways NR, Brenner R, Sharp AH, Leung AT, Campbell KP, McKenna E, Koch WJ, Hui A (1988): Sequence and Expression of mRNAs Encoding the α1 and α2 Subunits of a DHP-Sensitive Calcium Channel. Science (Wash DC) 241, 1661–1664

Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S (1999): Psychiatric Disorders in Patients With Fibromyalgia, A Multicenter Investigation. Psychosomatics 40, 57-63

Errante LD, Petroff OAC (2003): Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. Seizure 12, 300-306

Evcik D, Kizilay B, Gökçen E (2002): The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. Rheumatol Int 22, 56-59

Falcão DM, Sales L, Leite JR, Feldman D, Valim V, Natour J (2008): Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Randomized Controlled Trial. J Muskuloskelet Pain 16, 133-140

Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR (2003): Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. Pain 105, 133-141

Fibromyalgia Information Foundation (2013): Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. Http://fiqrinfo.ipage.com/index.html; Stand 13.12.2012

Fietta PL, Fietta PA, Manganelli P (2007): Fibromyalgia and psychiatric disorders. Acta Biomed 78, 88-95

Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK (2005): A Randomized Controlled Trial of Dehydroepiandrosterone in Postmenopausal Women with Fibromyalgia. J Rheumatol 32, 1336-1340

Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Göthert M (2002): Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. Neuropharmacology 42, 229-236

Fontaine KR, Haaz S (2007): Effects of Lifestyle Physical Activity on Health Status, Pain, and Function in Adults with Fibromyalgia Syndrome. J Musculoskelet Pain 15, 3-9

Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE (2001): Prospective Validation of Clinically Important Changes in Pain Severity Measured on a Visual Analog Scale. Ann Emerg Med 38, 633-638

García J, Simón MA, Durán M, Canceller J, Aneiros FJ (2006): Differential efficacy of a cognitive-behavioral intervention versus pharmacological treatment in the management of fibromyalgic syndrome. Psychol Health Med 11, 498-506

Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J (2004): Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism. N Engl J Med 351, 2827-2831

Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN (1996): The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurontin), Binds to the α2δ Subunit of a Calcium Channel. J Biol Chem 271, 5768-5776

Gilron I (2007): Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. Curr Opin Anaesthesiol 20, 456-472

Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey J-P (1996): A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sustained-Release Amitriptyline in Primary Fibromyalgia. J Musculoskelet Pain 4, 37-47

Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H (1986): A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 29, 1371-1377

Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C (1996): A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 39, 1852-1859

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA (2004): Effects of Duloxetine on Painful Physical Symptoms Associated With Depression. Psychosomatics 45, 17-28

Gowans SE, de Hueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE (2004): Six-Month and and One-Year Followup of 23 Weeks of Aerobic Exericse for Individuals With Fibromyalgia. Arthritis Rheum 51, 890-898

GraphPad Software (2013): Quick Calcs. Http://www.graphpad.com/quickcalcs/ttest1.cfm?Format=SD; Stand 11.07.2013

Graubner B: ICD-10-GM 2010, Alphabethisches Verzeichnis, 10.Revision – German Modification, Version 2010 – Stand 30. Oktober 2009, hrsg. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit in Kooperation mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung; Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2010a

Graubner B: ICD-10-GM 2010, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.Revison – German Modification, Version 2010, Stand 16. Oktober 2009, hrsg. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD-10 des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG); Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2010b

Güven AZ, Panza EK, Gündüz OH (2005): Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. Eur med phys 41, 309-313

Gur A, Karakoc M, Ergdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ (2002): Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 20, 753-760

Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R (1998): Persistent Pain and Well-being. J Am Med Assoc 280, 147-151

Haak T, Scott B (2008): The effect of Qigong on Fibromyalgia (FMS): A controlled randomized study. Disabil Rehabil 30, 625-633

Häuser W (2005): Das Fibromyalgiesyndrom in der Sozialgerichtsbarkeit – psychosoziale Risikofaktoren und Prädiktoren der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Psychother Psychosom Med Psychol 55, 72-78

Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, Schiltenwolf M, Henningsen P (2009a): Fibromyalgiesyndrom – Klassifikation, Diagnose und Behandlungsstrategien. Dtsch Arztebl 106, 728-729

Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C (2009b): Treatment of fibromyalgia sydrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain 145, 69-81

Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M (2009c): Efficacy of Multicomponent Treatment in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Arthritis Rheum 61, 216-224

Häuser W, Schmutzer G, Glaesmer H, Brähler E (2009d): Prävalenz und Prädiktoren von Schmerzen in mehreren Körperregionen. Schmerz 23, 461-470

Häuser W, Hayo S, Biewer W, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petzke F, von Wilmoswky H, Langhorst J (2010a): Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome – A Comparison of Association of the Medical Scientific Societies in Germany, Survey, and American College of Rheumatology Criteria. Clin J Pain 26, 505-511

Häuser W, Petzke F, Sommer C (2010b): Systematic Review with Metaanalysis: Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. J Pain 11, 505-521

Hammond A, Freeman K (2006): Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. Clin Rehabil 20, 835-846

Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P (1998): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. Br J Rheumatol 37, 1279-1286

Harris RE, Clauw DJ (2006): How Do We Know That the Pain in Fibromyalgia Is “Real”? Curr Pain Headache Rep 10, 403-407

Harten P (2008): Fibromyalgiesyndrom, Neue pharmakotherapeutische Entwicklungen. Z Rheumatol 67, 75-82

Hawley DJ, Wolfe F (1991): Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. J Rheumatol 18, 1552-1557

Hedin P-J, Hamne M, Burckhardt C, Engström-Laurent A (1995): The Fibromyalgia Impact Questionnaire, a Swedish Translation of a New Tool for Evaluation of the Fibromyalgia Patient. Scand J Rheumatol 24, 69-75

Hench PK (1976): Nonarticular rheumatism. Ann Intern Med, Suppl. 19, 1081-1088

Hendrich J, Minh ATV, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, Wratten J, Davies A, Dolphin AC (2008): Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the α2δ ligand gabapentin. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 3628-3633

Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT (2007): An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol 21, 864-872

Ho K, Spence J, Murphy MF (1996): Review of Pain-Measurement Tools. Ann Emerg Med 27, 427-431

Hoffman DL, Dukes EM (2008): The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. Int J Clin Pract 62, 115-126

Hoffman DL, Sadosky A, Dukes EM, Alvir J (2010): How do changes in pain severity levels correspond to changes in health status and function in patients with painful diabetic peripheral neuropathy? Pain 149, 194-201

Horn F: Biochemie des Menschen. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2009

Huskisson EC (1974): Measurement of pain. Lancet November 9, 1127-1131

Imbierowicz K, Egle UT (2003): Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. Eur J Pain 7, 113-119

Indiana University (2011): Fibromyalgia Impact Questionnaire: Description and Scoring. Http://www.medicine.iupui.edu/RHEU/Physicians/FIQ_scoring_1103b.pdf; Stand 11.07.2013

Institut für das Entgeldsystem im Krankenhaus (2007-2012): Fallpauschalenkatalog. Http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013; Stand 11.07.2013

Jacobsson L, Lindgärde F, Manthorpe R (1989): The Commonest Rheumatic Complaints of Over Six Weeks' Duration in a Twelve-month Period in a Defined Swedish Population. Scand J Rheumatol 18, 353-360

Jadad AR, Moore 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

Jay SD, Ellis SB, McCue AF, Williams ME, Vedvick TS, Harpold MM, Campbell KP (1990): Primary Structure of the γ Subunit of the DHP-Sensitive Calcium Channel from Skeletal Muscle. Science (Wash DC) 248, 490–492

Jensen MP, Karoly P, Braver S (1986): The Measurement of Clinical Pain Intensity: a Comparison of Six Methods. Pain 27, 117-126

Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M (1993): Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. Proc Natl Acad Sci USA 90, 11825-11829

Johnson C (2005): Measuring pain. Visual Analog Scale versus Numeric Pain Scale: What is the difference? J Chiropr Med 4, 43-44

Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM (2002): A Randomized Controlled Trial of Muscle Strengthening versus Flexibility Training in Fibromyalgia. J Rheumatol 29, 1041-1048

Joyce CRB, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM (1975): Comparison of Fixed Interval and Visual Analogue Scales for Rating Chronic Pain. Eur J Clin Pharmacol 8, 415-420

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

Katz RS, Wolfe F, Michaud K (2006): Fibromyalgia Diagnosis. Arthritis Rheum 54, 169-176

Kendall SA, Schaadt MLC, Graff LB, Wittrup I, Malmskov H, Krogsgaard K, Bartels EM, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B (2004): No Effect of Antiviral (Valacyclovir) Treatment in Fibromyalgia: A Double Blind, Randomized Study. J Rheumatol 31, 783-784

Kim L, Lipton S, Deodhar A (2009): Pregabalin for fibromyalgia: Some relief but no cure. Cleve Clin J Med 76, 255-261

Kingsley JD, Panton LB, Toole T, Sirithienthad P, Mathis R, McMillan V (2005): The Effects of a 12-Week Strength-Training Program on Strength and Functionality in Women With Fibromyalgia. Arch Phys Med and Rehabil 86, 1712- 1721

Kirchberger I: Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung und Interpretation; in: Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin; hrsg. v. Ravers-Sieberer U, Cieza A; ecomed, Landsberg/Lech 2000, 73-85

Kroemer HK, Eichelbaum M (1995): „It's the genes, stupid" Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. Life Sci 56, 2285-2298

Kroenke K (2006): Physical symptom disorder: A simpler diagnostic category for somatization -spectrum conditions. J Psychosom Res 60, 335-339

Ladona MG, Lindström B, Thyr C, Dun-Ren P, Rane A (1991): Differential foetal development of the O- and N-demethylation of codeine and dextromethorphan in man. Br J clin Pharmac 32, 295-302

Lakomek H-J, Lakomek M, Bosquet-Nahrwold K (2007): Fibromyalgie: Diagnostik – Krankheitsmodell – Therapie. Med Klin 102, 23-29

Lederer AJ, Bornemann-Cimenti H, Wejbora M, Kern-Pirsch C, Michaeli K, Sandner-Kiesling A (2011): Pregabalin und postoperative Hyperalgesie. Schmerz 25, 12-18

Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2012): Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 32, 417-426

Lemstra M, Olszynski WP (2005): The Effectiveness of Multidisciplinary Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. Clin J Pain 21, 166-174

Lindell L, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LTH, Herrström P (2000): Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. Scand J Prim Health Care 18, 149-153

Littman GS, Walker BR, Schneider BE (1985): Reassessment of verbal and visual analog ratings in analgesic studies. Clin Pharmacol Ther 38, 16-23

Lyddell C, Meyers OL (1992): The prevalence of fibromyalgia in a south african community. Scand J Rheumatol 21, Supplement 94, 143

Mader TJ, Blank FSJ, Smithline HA, Wolfe JM (2003): How Reliable Are Pain Scores? A Pilot Study of 20 Healthy Volunteers. J Emerg Nurs 29, 322-325

Mäkelä M, Heliövaara M (1991): Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. BMJ 303, 216-219

Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT (2001): Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K+-evoked release of [^{3}H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. Pain 93, 191-196

Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmén M, Ekdahl C (2000): Pool exercise combined with an educational program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. J Rheumatol 27, 2473-2481

Mannerkorpi K, Nordeman L, Cider Å, Jonsson G (2010): Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. Arthritis Res Ther 12, R189

Marais E, Klugbauer N, Hofmann F (2001): Calcium Channel α2δ Subunits – Structure and Gabapentin Binding. Mol Pharmacol 59, 1243-1248

Markkula R, Kalso E, Huunan-Seppälä A, Koskenvuo M, Koskenvuo K, Leino-Arjas P, Kaprio J (2012): The burden of symptoms predicts early retirement: A twin cohort study on fibromyalgia-associated symptoms. Eur J Pain 15, 741-747

Martin L, Nutting A, Macintosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J (1996): An Exercise Program in the Treatment of Fibromyalgia. J Rheumatol 23, 1050-1053

Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E (1995): Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Comparison of the Quality of Life. J Rheumatol 22, 270-274

Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EAG, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, Pereira CAB (2007): Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 25, 410-415

McBeth J, Silman AJ, Gupta A, Chiu YH, Ray D, Morriss R, Dickens C, King Y, Macfarlane GJ (2007): Moderation of Psychosocial Risk Factors Through Dysfunction of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Stress Axis in the Onset of Chronic Widespread Musculoskeletal Pain. Arthritis Rheum 56, 360-371

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

McCormack HM, Horne DJ, Sheather S (1988): Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychol Med 18, 1007-1019

McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, Garcia-Borreguero D, Blackwelder W, Straus SE (1998): Low-Dose Hydrocortisone for Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. JAMA 280, 1061-1066

McQuay H, Carroll D, Moore A (1995): Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. Pain 64, 331-335

Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, Sharma U (2008): A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Pregabalin in the Treatment of Patients with Fibromyalgia. J Rheumatol 35, 502-514

Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ (2009): Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. Br J Anaesth 103, 874-881

Mich PM, Horne WA (2008): Alternative Splicing of the Ca^{2+} Channel β4 Subunit Confers Specificity for Gabapentin Inhibition of Cav2.1 Trafficking. Mol Pharmacol 74, 904-912

Micheva KD, Taylor CP, Smith SJ (2006): Pregabalin Reduces the Release of Synaptic Vesicles from Cultured Hippocampal Neurons. Mol Pharmacol 70, 467-476

Mogil JS (2012): Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Nat Rev Neurosci 13, 859-866

Moore, RA, Edwards JE, McQuay HJ (2005): Acute pain: individual patient meta-analysis shows the impact of different ways of analysing and presenting results. Pain 116, 322-331

Moore RA, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, McQuay H (2010a): "Evidence" in chronic pain – establishing best practice in the reporting of systematic reviews. Pain 150, 386-389

Moore RA, Straube S, Paine J, Phillips CJ, Derry S, McQuay HJ (2010b): Fibromyalgia: Moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. Pain 149, 360-364

Moore RA, Straube S, Aldington D (2013): Pain measures and cut-offs – no worse than mild pain as a simple, universal outcome. Anaesthesia 68, 400-412

Mortimer Ö, Persson K, Ladona MG, Spalding D, Zanger UM, Meyer UA, Rane A (1990): Polymorphic formation of morphine from codeine in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan: Relationshipto the presence of immunoidentified cytochrome P-450IID1. Clin Pharmacol Ther 47, 27-35

Müller A, Hartmann M, Eich W (2000): Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen. Schmerz 14, 77-83

Müller W, Perini C, Battegay R, Labhardt F (1981): Die generalisierte Tendomyopathie (Generalisiertes Fibrositis-Syndrom). Int Welt 7, 268-277

Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M (1999): The Pain Visual Analog Scale: Is It Linear or Nonlinear? Anesth Analg 89, 1517-1520

Neeck G: Das Fibromyalgie Syndrom. Klinik-Diagnostik-Therapie, 1.Auflage; UNI-MED Science, Bremen 2007

Neeck G, Schmidt KL (1990): Das generalisierte tendomyotische Syndrom. Med Welt 41, 341-345

Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D (2001): The Effect of Balneotherapy at the Dead Sea on the Quality of Life of Patients with Fibromyalgia Syndrome. Clin Rheumatol 20, 15-19

Nowak D: Arbeitsmedizin und klinische Umweltmedizin, 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2010

O'Brien EM, Staud RM, Hassinger AD, McCulloch RC, Craggs JG, Atchison JW, Price DD, Robinson ME (2010): Patient-Centered Perspective on Treatment Outcomes in Chronic Pain. Pain Medicine 11, 6-15

Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P (2000): Validation of a German Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). J Rheumatol 27, 1984-1988

Ogon M, Krismer M, Söllner W, Kantner-Rumplmair W, Lampe A (1996): Chronic low back pain measurement with visual analogue scales in different settings. Pain 64, 425-428

Park S, Ahn ES, Han DW, Lee JH, Min KT, Kim H, Hong Y-W (2008): Pregabalin and Gabapentin Inhibit Substance P-Induced NF-κB Activation in Neuroblastoma and Glioma Cells. J Cell Biochem 105, 414-423

Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S, Mannelli P, Peindl K, Beebe KL, Jiang W (2007): A Randomized, Controlled, Trial of Controlled Release Paroxetine in Fibromyalgia. Am J Med 120, 448-454

Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, Leon T, Zeiher B (2011): An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 38, 2642-2652

Perez-Reyes E, Kim HS, Lacerda AE, Horne W, Wei X, Rampe D, Campbell KP, Brown AM, Birnbaumer L (1989): Induction of calcium currents by the expression of the α1-subunit of the dihydropyridine receptor from skeletal muscle. Nature 340, 233-236

Petzke F, Gracely RH, Park KM, Clauw DJ (2003): What Do Tender Points Measure? Influence of Distress on 4 Measures of Tenderness. J Rheumatol 30, 567-574

Petzke F; Fibromyalgie in: Schmerztherapie: Akutschmerz, Chronischer Schmerz, Palliativmedizin; hrsg. v. Standl T, Schulte am Esch J, Treede RD, Schäfer M, Bradenheuer HJ, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010, 310-314

Pfizer (2013): Lyrica, highlights of prescribing information, S.5. http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=561; Stand 11.07.2012

Pöyhiä R, Da Costa D, Fitzcharles M-A (2001): Previous Pain Experience in Women with Fibromyalgia and Inflammatory Arthritis and Nonpainful Controls. J Rheumatol 28, 1888-1891

Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC (2005): Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychopharmacol 25, 151-158

Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW (1994): A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. Pain 56, 217-226

Qin N, Yagel S, Momplaisir M-L, Codd EE, D'Andrea MR (2002): Molecular Cloning and Characterization of the Human Voltage-Gated Calcium Channel α2δ-4 Subunit. Mol Pharmacol 62, 485-496

Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN (2003): Pharmacokinetics of Pregabalin in Subjects with Various Degrees of Renal Function. J Clin Pharmacol 43, 277-283

Raspe H (1992): Rheumaepidemiologie in Europa. Soz Praventivmed 37, 168-178

Raspe H, Baumgartner C (1992): The epidemiology of the fibromyalgia syndrome (FMS) in a german town. Scand J Rheumatol 21, Supplement 94, 038

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: Duale Reihe Biochemie. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012

Redondo JR, Justo CM, Moraleda FV, Velayos YG, Puche JJO, Zubero JR, Hernández TG, Ortells LC, Pareja MAV (2004): Long-Term Efficacy of Therapy in Patients With Fibromyalgia: A Physical Exercise-Based Program and a Cognitive-Behavioral Approach. Arthritis Rheum 51, 184-192

Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ (2003): Economic Cost and Epidemiological Characteristics of Patients with Fibromyalgia Claims. J Rheumatol 30,1318-1325

Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG (1991): Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. Arthrits Rheum 34, 552-560

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F (1992a): Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 35, 550-556

Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA (1992b): Platelet ^{3}H-Imipramine Uptake Receptor Density and Serum Serotonin Levels in Patients with Fibromyalgia/Fibrositis Syndrome. J Rheumatol 19, 104-109

Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F (1994): Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 37, 1593-1601

Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA (2000): Efficacy of Tramadol in Treatment of Pain in Fibromyalgia. J Clin Rheumatol 6, 250-257

Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM (2008): Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 136, 432-444

Ruth P, Röhrkasten A, Biel M, Bosse E, Regulla S, Meyer HE, Flockerzi V, Hofmann F (1989): Primary Structure of the β Subunit of the DHP-sensitive calcium channel from skeletal muscle. Science (Wash DC) 245, 1115–1118

Sanders SH (1979): A trimodal behavioral conceptualization of clinical pain. Percept Mot Skills 48, 551-555

Sarchielli P, Marcini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, Acciarresi M, Pini LA, Calabresi P (2007): Increased Levels of Neurotrophins Are Not Specific for Chronic Migraine: Evidence From Primary Fibromyalgia Syndrome. J Pain 8, 737-745

Schochat T, Croft P, Raspe H (1994): The epidemiology of fibroyalgia. Br J Rheumatol 33, 783-786

Schulz KF, Grimes DA (2002): Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. Lancet 359, 614-618

Schulz KF, Chalmers I, Altman DG (2002): The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. Ann Intern Med 136, 254-259

Scrimshaw SV, Maher C (2001): Responsiveness of Visual Analogue and McGill Pain Scale Measures. J Manipulative Physiol Ther 24, 501-504

Seemann H (1987): Anamnesen und Verlaufsprotokolle chronischer Schmerzen für die Praxis – Ein Überblick. Schmerz 1, 3-12

Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS (1995): When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by ist interference with function. Pain 61, 277-284

Shneker BF, McAuley JW (2005): Pregabalin: A New Neuromodulator with Broad Therapeutic Indications. Ann Pharmacother 39, 2029-2037

Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM (2009): The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 25, 829-840

Simons D (1975): Muscle pain syndromes – part I. Am J Phys Med 54, 289-311

Singh G, Ramey D, Terry R, Wolfe F, Fries J (1996): Costs of medical care for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a 13 year study (abstract 269). Arthritis Rheum 39 (Suppl. 9), S71

Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K (2001): The impact of chronic pain in the community. Fam Pract 18, 292-299

Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA (2000): Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. Pain 86, 119-132

Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson HG, Bengtsson M (1995): Pain Analysis in Patients with Fibromyalgia. Scand J Rheumatol 24, 360-365

Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M (1997): Fibromyalgia – Are There Different Mechanisms in the Processing of Pain? A Double Blind Crossover Comparison of Analgesic Drugs. J Rheumatol 24, 1615-1621

Sommer C, Häuser W, Berliner M, Brückle W, Ehlers S, Mönkemöller K, Moradi B, Petzke F, Üçeyler N, Wörz R, Winter E, Nutzinger DO (2008): Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 22, 313-323

Spaeth M (2008): Is pregabalin a safe and effective treatment for patients with fibromyalgia? Nat Clin Prac 4, 514-515

Staud R (2009): Abnormal Pain Modulation in Patients with Spatially Distributed Chronic Pain: Fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 35, 263-274

Stefani A, Spadoni F, Bernardi G (1998): Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. Neuropharmacology 37, 83-91

Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, Müller W (1993): Die Serotoninkonzentration im Serum bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie) und chronischer Polyarthritis. Med Klin 88, 458-462

Straube S, Moore A (2011): Validating outcomes in pain trials: Choosing trial outcomes. MedReport 25, 8-9

Straube S, Moore A (2012): Zur Wahl von Outcomes in Schmerzstudien. Ärzte Woche 8, 1-3

Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ (2010a): Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. Rheumatology 49, 706-715

Straube S, Moore RA, Paine J, Derry S, Hallier E, McQuay HJ (2010b): Auswirkungen von Schmerztherapie auf Arbeitsfähigkeit – Meta-Analyse von Einzelpatientendaten aus Studien zur Behandlung von Fibromyalgie mit Pregabalin. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM (Hrsg). Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 50. Wissenschaftliche Jahrestagung 16.-19. Juni 2010 in Dortmund. 2010; Seiten 294-297

Straube S, Moore RA, Paine J, Derry S, Phillips CJ, Hallier E, McQuay H (2011): Interference with work in fibromyalgia – effect of treatment with pregabalin and relation to pain response. BMC Musculoskeletal Disorders 12, 125

Su TZ, Feng MR, Weber ML (2005): Mediation of Highly Concentrative Uptake of Pregabalin by L-Type Amino Acid Transport in Chinese Hamster Ovary and Caco-2 Cells. J Pharmacol Exp Ther 313, 1406-1415

Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D (2007): Pregabalin: A Novel γ-Aminobutyric Acid Analogue in the Treatment of Neuropathic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. Clin Ther 29, 26-48

Taylor CP (2004): The Biology and Pharmacology of Calcium Channel α2-δ Proteins (Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting). CNS Drug Rev 10, 183-188

Taylor CP (2009): Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel α2-δ [Cavα2-δ] ligands. Pain 142, 13-16

Taylor CP, Angelotti T, Fauman E (2007): Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel α2-δ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res 73, 137-150

Taylor CP, Garrido R (2008): Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta (α2-δ) type 1 protein. Neuroscience 155, 510-521

Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H (2003): Operant Behavioral Treatment of Fibromyalgia: A Controlled Study. Arthritis Rheum 49, 314-320

Thieme K, Flor H, Turk DC (2006): Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. Arthritis Res Ther 8, 121-132

Thieme K, Häuser W, Batra A, Bernardy K, Felde E, Gesmann M, Illhardt A, Settan M, Wörz R, Köllner V (2008): Psychotherapie bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. Schmerz 22, 295-302

Tomas-Carus P, Häkkinen A, Gusi N, Leal A, Häkkinen K, Ortega-Alonso A (2007): Aquatic Training and Detraining on Fitness and Quality of Life in Fibromyalgia. Med Sci Sports Exerc 39, 1044-1050

Tomas-Carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Leal A, Ortega-Alonso A (2008): Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgie: a randomized controlled trial. J Rehabil Med 40, 248-252

Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH (2010): Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. Eur J Pain 14, 380-386

Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D (2005): Evaluation of clinically relevant states in patiet reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. Ann Rheum Dis 64, 34-37

Turner JA, Franklin G, Heagerty PJ, Wu R, Egan K, Fulton-Kehoe D, Gluck JV, Wickizer TM (2004): The association between pain and disability. Pain 112, 307-314

Üçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C (2006): Reduced Levels of Antiinflammatory Cytokines in Patients With Chronic Widespread Pain. Arthritis Rheum 54, 2656-2664

Üçeyler N, Häuser W, Sommer C (2011): Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. BMC Muskuloskelet Disord 12, 245

Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss E, Terenius L (1988): Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. Pain 32, 21-26

Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Neto TB, Feldman D, Natour J (2003): Aerobic Fitness Effects in Fibromyalgia. J Rheumatol 30, 1060-1069

Van Houdenhove B, Neerinckx E, Lysens R, Vertommen H, Van Houdenhove L, Onghena P, Westhovens R, D'Hooghe M-B (2001): Vicitimization in Chronic Fatigue Sydrome and Fibromyalgia in Tertiary Care, A Controlled Study on Prevalence and Characteristics. Psychosomatics 42, 21-28

Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Vingerhoets A, Lysens R, Vertommen H (2002): Daily Hassles Reported by Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Patients in Tertiary Care: A Controlled Quantitative and Qualitative Study. Psychother Psychosom 71, 207-213

Van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, van Helmond T, Vedder A, van Hoorn H, Donders R, de Jong AJL, Haverman JF, Korff K-J (2010): Tailored Cognitive-Behavioral Therapy and Exercise Training for High-Risk Patients With Fibromyalgia. Arthritis Care Res 62, 1377-1385

Van Santen M, Bolwijn P, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, Houben H, van der Heijde D, Landewé R, van der Linden S (2002): A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 29, 575-581

Volz H-P, Stieglitz R-D: Generalisierte Angststörung. Schattauer Verlag, Stuttgart 2010

Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL, Lee Y, McAlindon T (2010): A Randomized Trial of Tai Chi for Fibromyalgia. N Engl J Med 363, 743-754

Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B: SF-36 Health Survey, Manual and Interpretation Guide. The Health Institute, New England Medical Center 1993

Ware JE, Kosinski M, Keller SD (1994): SF36: Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center

White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Henckler AE, Grossmann P, Mallett DA (2005): Economic Burden of Illness for Employees with Painful Conditions. J Occup Environ Med 47, 884-892

White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, Tang J, Mallett D, Robinson RL (2008): Employees With Wibromyalgia: Medical Comorbidity, Healthcare Costs, and Work Loss. J Occup Environ Med 50, 13-24

White KP, Speechley M, Harth M, Ostby T (1999): Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario. Arthritis Rheum 42, 76-83

Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA (1996): Effects of Aerobic Exercise Versus Stress Management Treatment in Fibromyalgia. Scand J Rheumatol 25, 77-86

Williams ME, Feldman DH, McCue AF, Brenner R, Velicelebi G, Ellis SB, Harpold MM (1992): Structure and Functional Expression of α1, α2 and β Subunits of a Novel Human Neuronal Calcium Channel Subtype. Neuron 8, 71-84

Wolf I, Friede T, Hallier E, Straube S (2012): Beschreibung arbeitsbezogener Endpunkte in Studien zur Behandlung chronischer Schmerzerkrankungen – systematische Literaturübersicht. DGAUM, 52. Jahrestagung, P58

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P (1990): The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 33, 160-172

Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ (1995a): Aspects of Fibromyalgia in the General Population: Sex, Pain Threshold, and Fibromyalgia Symptoms. J Rheumatol 22, 151-156

Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Herbert L (1995b): The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 38, 19-28

Wolfe F, Russell I, Vipraio G, Ross K, Anderson J (1997a): Serotonin Levels, Pain Threshold, and Fibromyalgia Symptoms in the General Population. J Rheumatol 24, 555-559

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB (1997b): A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. Arthritis Rheum 40, 1560-1570

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB (1997c): Work and Disability Status of Persons with Fibromyalgia. J Rheumatol 24, 1171-1178

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB (1997d): Heath status and disease severity in fibromyalgia. Arthritis Rheum 40, 1571-1579

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB (2010): The American College of Rheumatology, Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care Res 62, 600-610

Wolfe F, Häuser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT (2011a): The development of fibromyalgia – I: Examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis. Pain 152, 291-299

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB (2011b): Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol 38, 1113-1122

Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K (2011c): Mortality in Fibromyalgia: A Study of 8,186 Patients Over Thirty-Five Years. Arthritis Care Res 63, 94-101

Yue QY, Alm C, Svensson JO, Säwe J (1997): Quantification of the O- and N-Demethylated and the Glucuronidated Metabolites of Codeine Relative to the Debrisoquine Metabolic Ratio in Urine in Ultrarapid, Rapid, nd Poor Debrisoquine Hydroxylators. Ther Drug Monit 19, 539-542

Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL (1981): Primary Fibromyalgia (Fibrositis): Clinical Study of 50 Patients With Matched Normal Controls. Semin Arthritis Rheum 11, 151-171

Yunus MB, Masi AT, Aldag JC (1989): Short Term Effects of Ibuprofen in Primary Fibromyalgia Syndrome: A Double Blind, Placebo Controlled Trial. J Rheumatol 16, 527-532

Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF (2000): Fibromyalgia in Men: Comparison of Clinical Features with Women. J Rheumatol 27, 485-490

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation der 18 Tenderpoints nach den Kriterien des ACR 11
Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik des FMS 12
Abbildung 3: Jährliche Gesundheitskosten eines Fibromyalgiepatienten 27
Abbildung 4: Strukturformel von Pregabalin 31
Abbildung 5: Strukturformel von GABA 31
Abbildung 6: Strukturformel von Gabapentin 31
Abbildung 7: Spannungsabhängiger Kalziumkanal mit vier Untereinheiten 32
Abbildung 8: Pregabalin-Bindung an α2δ-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle 33
Abbildung 9: Teilfrage 4a: Therapiegruppe 53
Abbildung 10: Teilfrage 4a: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 53
Abbildung 11: Teilfrage 4a: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 53
Abbildung 12: Teilfrage 4a: Status 53
Abbildung 13: Teilfrage 4b: Therapiegruppe 56
Abbildung 14: Teilfrage 4b: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 56
Abbildung 15: Teilfrage 4b: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 56
Abbildung 16: Teilfrage 4b: Status 56
Abbildung 17: Teilfrage 4c: Therapiegruppe 59
Abbildung 18: Teilfrage 4c: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 59
Abbildung 19: Teilfrage 4c: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 59
Abbildung 20: Teilfrage 4c: Status 59
Abbildung 21: Teilfrage 4d: Therapiegruppe 61
Abbildung 22: Teilfrage 4d: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 61
Abbildung 23: Teilfrage 4d: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 61
Abbildung 24: Teilfrage 4d: Status 61
Abbildung 25: Teilfrage 5a: Therapiegruppe 63
Abbildung 26: Teilfrage 5a: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 63
Abbildung 27: Teilfrage 5a: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 63
Abbildung 28: Teilfrage 5a: Status 63
Abbildung 29: Teilfrage 5b: Therapiegruppe 65
Abbildung 30: Teilfrage 5b: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 65
Abbildung 31: Teilfrage 5b: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 65
Abbildung 32: Teilfrage 5b: Status 65
Abbildung 33: Teilfrage 5c: Therapiegruppe 67
Abbildung 34: Teilfrage 5c: Schmerzstatus zu Studienende (visuelle Analogskala) 67
Abbildung 35: Teilfrage 5c: Schmerzverbesserung im Studienverlauf 67
Abbildung 36: Teilfrage 5c: Status 67
Abbildung 37: VAS: Arbeitsfehltage zu Studienende 70
Abbildung 38: VAS: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 70
Abbildung 39: FIQ: Arbeitsfehltage zu Studienende 73

Abbildung 40: FIQ: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 73
Abbildung 41: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Arbeitsfehltage zu Studienende 76
Abbildung 42: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 76
Abbildung 43: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Arbeitsfehltage zu Studienende 79
Abbildung 44: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 79
Abbildung 45: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Arbeitsfehltage zu Studienende 81
Abbildung 46: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 81
Abbildung 47: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Arbeitsfehltage zu Studienende 83
Abbildung 48: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 83
Abbildung 49: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Arbeitsfehltage zu Studienende 85
Abbildung 50: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 85
Abbildung 51: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Arbeitsfehltage zu Studienende 87
Abbildung 52: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 87
Abbildung 53: SF-36, körperlicher Schmerz: Arbeitsfehltage zu Studienende 89
Abbildung 54: SF-36, körperlicher Schmerz: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 89
Abbildung 55: SF-36, Vitalität: Arbeitsfehltage zu Studienende 91
Abbildung 56: SF-36, Vitalität: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 91
Abbildung 57: VAS: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 94
Abbildung 58: VAS: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 94
Abbildung 59: FIQ: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 96
Abbildung 60: FIQ: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 96
Abbildung 61: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 98
Abbildung 62: SF-36, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 98
Abbildung 63: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 101
Abbildung 64: SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 101
Abbildung 65: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Verringerung der Arbeitsfähigkeit im Studienverlauf 103
Abbildung 66: SF-36, körperliche Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 103
Abbildung 67: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Verringerung der Arbeitsfähigkeit im Studienverlauf 105

Abbildung 68: SF-36, emotionale Rollenfunktion: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 105
Abbildung 69: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 107
Abbildung 70: SF-36, soziale Funktionsfähigkeit: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 107
Abbildung 71: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 109
Abbildung 72: SF-36, psychisches Wohlbefinden: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 109
Abbildung 73: SF-36, körperlicher Schmerz: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 111
Abbildung 74: SF-36, körperlicher Schmerz: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 111
Abbildung 75: SF-36, Vitalität: Verringerung der Arbeitsfehltage im Studienverlauf 113
Abbildung 76: SF-36, Vitalität: Streudiagramme zu Studienanfang und Studienende 113

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verlauf des Fibromyalgiesyndroms 8
Tabelle 2: Labordiagnostische Marker zum FMS 13
Tabelle 3: Differentialdiagnosen des FMS 13
Tabelle 4: Mögliche, mit dem FMS assoziierte Risikomerkmale 19
Tabelle 5: Pharmakologische Therapieverfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad 22
Tabelle 6: Physiotherapie und physikalische Verfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad .. 24
Tabelle 7: Komplementäre Therapieverfahren mit jeweiligem Empfehlungsgrad 25
Tabelle 8: Zuordnung der 36 Fragen des SF-36-Fragebogens zu acht Dimensionen bzw. zwei Oberkategorien 42
Tabelle 9: Übersicht über die drei verwendeten randomisierten kontrollierten Studien 163
Tabelle 10: SF-36-Bewertung 164
Tabelle 11: Vergleich von Durchschnittswerten erhoben in verschiedenen SF-36-Studien 165

10 Anhang

10.1 Studienübersicht und die ethische Prüfung

	Studie 1056	**Studie 1077**	**Studie 1100**
Probandenanzahl	748	745	735
Alter in Jahren	18-82	18-81	20-81
mittleres Durchschnittsalter	48,8	50,1	48,5
Frauenanteil in %	94	94	93
Studiendauer in Wochen	13	14	14
Studiengruppen, tägliche Therapiedosis mit Placebo oder Pregabalin	Placebo (n=190) 300 mg (n=185) 450 mg (n=183) 600 mg (n=190)	Placebo (n=184) 300 mg (n=183) 450 mg (n=190) 600 mg (n=188)	Placebo (n=184) 300 mg (n=183) 450 mg (n=182) 600 mg (n=186)
Oxford Quality Scale (R=Randomisierung, D=doppelblind, W=Studienabbrecher)	R=2 D=2 W=1 insgesamt=5	R=2 D=2 W=1 insgesamt=5	R=2 D=2 W=1 insgesamt=5
Oxford Pain Validity Scale	16 von 16	16 von 16	16 von 16

Tabelle 11: Übersicht über die drei verwendeten randomisierten kontrollierten Studien

Um an einer dieser Studien teilnehmen zu können, musste ein potentieller Teilnehmer vor Studienbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung lesen und unterschreiben. Darin wurde über die Art der Studie, den Zweck und über Risiken informiert. Zusätzlich wurde den Teilnehmern mitgeteilt, dass sie jederzeit ohne Angabe eines Grundes die Studie wieder abbrechen können. Der Versuchsleiter musste sich vergewissern, dass jeder Studienteilnehmer vor Studienbeginn über die Studie in vollem Umfang informiert war. Sowohl die Einverständniserklärung als auch die Schlussprotokolle wurden von einer der jeweiligen Institution zugehörigen Begutachtungsstelle („Institutional Review Board“) und/oder einem unabhängigen Ethikkomitee („Independent Ethics Committee“) am jeweiligen Ort, an dem die Studie durchgeführt wurde, überprüft und genehmigt. Die ethischen Grundsätze, nach denen gehandelt wurde, waren von der Helsinki-Deklaration abgeleitet worden. Die Studien wurden zusätzlich in Übereinstimmung mit den Richtlinien „Good Clinical Practice“ der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutics for Human Use“ und den Richtlinien der amerikanischen Zulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ durchgeführt. Für weitere Genehmigungen von Studienprotokollen oder Änderungen durch die Begutachtungsstelle oder das unabhängige Ethikkomitee war der jeweilige Versuchsleiter verantwortlich. Dabei musste jeder Schriftwechsel mit den Institutionen dokumentiert

werden und bewilligte Genehmigungen an Pfizer weitergeleitet werden. Nur wenn eine Gefahr für den Studienteilnehmer bestand, konnte eine Änderung vor Genehmigung durch die Begutachtungsstelle oder das unabhängige Ethikkomitee vorgenommen werden, diese musste jedoch innerhalb von fünf Arbeitstagen den beiden Institutionen und Pfizer mitgeteilt werden.

10.2 Wertungen der acht Dimensionen des Fragebogens SF-36

Skala	**geringst mögliche Wertung**	**höchst mögliche Wertung**
körperliche Funktionsfähigkeit	sehr eingeschränkt im Ausüben aller körperlichen Aktivitäten, einschließlich sich baden oder anziehen	übt alle Arten von körperlichen Aktivitäten aus, einschließlich der anstrengendsten ohne Einschränkungen durch die Gesundheit
körperliche Rollenfunktion	Probleme mit der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten aufgrund von körperlicher Gesundheit	keine Probleme mit der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten
körperlicher Schmerz	sehr starker und extrem einschränkender Schmerz	keine Schmerzen oder Einschränkungen wegen Schmerzen
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	bewertet die eigene Gesundheit als schlecht und erwartet, dass sie noch schlechter wird	bewertet die eigene Gesundheit als exzellent
Vitalität	fühlt sich immer müde und erschöpft	fühlt sich immer voller Schwung und Energie
soziale Funktionsfähigkeit	extreme und regelmäßige Beeinträchtigung bei normalen sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen und emotionalen Problemen	übt normale soziale Aktivitäten aus ohne Beeinträchtigung aufgrund von körperlichen oder emotionalen Aktivitäten
emotionale Rollenfunktion	Probleme bei der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen	keine Probleme bei der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten
psychisches Wohlbefinden	fühlt sich die ganze Zeit nervös und depressiv	fühlt sich die ganze Zeit gelassen, glücklich und ruhig

Tabelle 12: SF-36-Bewertung [verändert, nach Ware et al. 1994]

10.3 Vergleich von Durchschnittswerten der acht Dimensionen des Fragebogens SF-36

Dimension	SF-36-Skala (0-100)				
	SF-36: Deutsche Norm-population (aus SF-36 Fragebogen zum Gesundheits-zustand, 1998)	**Health Survey for England 1996**	**Oxford (Central England) Healthy Life Survey 1991-1992**	**British ONS (Omnibus) Survey 1992**	**SF-36: U.S. Norm-population (aus SF-36 Health Survey, Manual & Interpretation Guide, 1993)**
körperliche Funktionsfähigkeit	85,71	81	88,4	89,6	84,15
körperliche Rollenfunktion	83,7	80	85,8	84,2	80.96
körperlicher Schmerz	79,08	77	81,5	82,5	75,15
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	68,05	69	73,5	74	71,95
Vitalität	63,27	63	61,1	64,7	60,86
soziale Funktionsfähigkeit	88,76	85	88	89	83,28
emotionale Rollenfunktion	90,35	84	82,9	88	81,26
psychisches Wohlbefinden	73,88	75	73,8	76,6	74,74

Tabelle 13: Vergleich von Durchschnittswerten erhoben in verschiedenen SF-36-Studien

10.4 Abbildungsnachweis

Abbildung 3, S.27: Jährliche Gesundheitskosten eines Fibromyalgiepatienten;
Verändert nach: Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G (2007): Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. Int J Clin Pract 61, 1498-1508, S.1507

Lizenznummer	3374341004424
Lizenzdatum	22.04.2014
Lizenzgebender Verlag	John Wiley and Sons

Abbildung 7, S.32: Spannungsabhängiger Kalziumkanal mit vier Untereinheiten;
Verändert nach: Taylor CP, Angelotti T, Fauman E (2007): Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel α2-δ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res 73, 137-150, S.139

Lizenznummer	3374290995244
Lizenzdatum	22.04.2014
Lizenzgebender Verlag	Elsevier

Abbildung 8, S.33: Pregabalin-Bindung an α2δ-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle;
Verändert nach: Volz H-P, Stieglitz R-D: Generalisierte Angststörung. Schattauer Verlag, Stuttgart 2010, S.71

Lizenznummer	3374320433323
Lizenzdatum	22.04.2014
Lizenzgebender Verlag	Schattauer GmbH, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften

11 Publikationen zum Thema der Doktorarbeit

1. Straube S, **Rüter L,** Moore RA, Paine J, Derry S, McQuay HJ, Hallier E (2011):
   Arbeitsfähigkeit beschrieben durch Fragen aus SF-36 in randomisierten, doppelblinden Therapiestudien – Meta-Analyse von Einzelpatientendaten aus Studien zur Behandlung von Fibromyalgie mit Pregabalin.
   - Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 46, Abstract V83, 175
   - Verh Dt Ges Arbeitsmed 51, V83, 331-334 (Tagungsband online verfügbar, 02.01.2014: http://www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen/historie/)

2. Straube S, **Rüter L,** Moore RA, Paine J, Derry S, McQuay HJ, Hallier E (2012):
   Arbeitsfehltage zu Studienende als Outcome in Therapiestudien und andere Studienoutcomes – Meta-Analyse von Einzelpatientendaten aus Studien zur Behandlung von Fibromyalgie mit Pregabalin.
   - Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 47, Abstract P56, 184
   - Verh Dt Ges Arbeitsmed 52, P56, 452-455 (Tagungsband online verfügbar, 02.01.2014: http://www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen/historie/)

3. **Rüter L,** Moore RA, Paine J, Derry S, McQuay HJ, Hallier E, Straube S (2012):
   Beziehungen zwischen der Veränderung der Arbeitsfähigkeit über den Studienverlauf und anderen Outcomes in Therapiestudien zur Behandlung der Fibromyalgie mit Pregabalin.
   - Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 47, Abstract P57, 184
   - Verh Dt Ges Arbeitsmed 52, P57, 456-459 (Tagungsband online verfügbar, 02.01.2014: http://www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen/historie/)