

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik  
Abteilung Medizinische Biometrie  
(Direktor: Prof. Dr. N. Victor)

**Nr. 36**

**META-ANALYSE ZUR EFFEKTIVITÄT VON  
S-ADENOSYLMETHIONIN UND OXACEPROL  
FÜR DIE BEHANDLUNG VON ARTHROSEN**

STEFFEN WITTE, NORBERT VICTOR

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) und  
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

unter Mitarbeit von  
RAINER LASEK, KAY BRUNE, KLAUS L. SCHMIDT

Heidelberg, Dezember 2000

ISSN 1430-0451

---

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	5
2.	Methoden .....	6
	Suchstrategie .....	6
	Selektionsmethode .....	6
	Daten-Extraktions-Methoden.....	7
	Methode der Qualitätsbeurteilung.....	7
	Meta-Analysen-Methodik .....	7
3.	Ergebnisse: SAM .....	10
	Such- und Selektionsergebnisse.....	10
	Charakteristika der ausgewählten Studien .....	12
	Qualität der Studien .....	13
	Quantitative Datenzusammenfassung: Wirksamkeit (SAM vs. Placebo).....	14
	Quantitative Datenzusammenfassung: Vergleich SAM vs. NSAIDs .....	15
4.	Ergebnisse: Oxaceprol .....	18
	Such- und Selektionsergebnisse.....	18
	Charakteristika der ausgewählten Studien .....	19
	Qualität der Studien .....	20
	Quantitative Datenzusammenfassung: Vergleich Oxaceprol vs. NSAIDs .....	21
5.	Diskussion.....	23
6.	Referenzen .....	26
7.	Anhänge .....	31
	Anhang I – Studienselektion .....	31
	Anhang II – Listen und Tabellen .....	37
	Anhang III – Extraktionsanweisungen.....	76
	Anhang IV – Extraktion-Bögen .....	80
	Anhang V – Protokoll .....	87

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einschlusskriterien für Studien .....	7
<b>Tabelle 2:</b> Such- und Selektionsprozess für SAM: Anzahl der gefundenen und eingeschlossenen Veröffentlichungen, getrennt nach der Quelle .....	11
<b>Tabelle 3:</b> Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien: SAM.....	12
<b>Tabelle 4:</b> Such- und Selektionsprozess für Oxaceprol: Anzahl der gefundenen und eingeschlossenen Veröffentlichungen, getrennt nach der Quelle .....	18
<b>Tabelle 5:</b> Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien: Oxaceprol.....	20

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. Placebo (Forest-Plot) .....	15
<b>Abbildung 2:</b> Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. NSAID (Forest-Plot) .....	16
<b>Abbildung 3:</b> Funnel-Plot zur Abschätzung des Selektionsbias, SAM vs. NSAID .....	16
<b>Abbildung 4:</b> Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. Ibuprofen (Forest-Plot). .....	17
<b>Abbildung 5:</b> Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, Oxaceprol vs. NSAID (Forest-Plot) .....	22
<b>Abbildung 6:</b> Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, Oxaceprol vs. NSAID, Zielgröße: Lequesne-Index (Forest-Plot) .....	22

---

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Ziel der Analyse ist die Zusammenfassung der Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (randomized controlled trials, RCTs) zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Arthrosen mit S-Adenosylmethionin (INN: Ademetionin, Abkürzung: SAM) oder Oxaceprol.

**Daten-Quellen:** Basis der Analyse sind Publikationen, die teilweise von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Verfügung gestellt, teilweise durch eine systematische Literatursuche in MEDLINE und EMBASE identifiziert wurden. Ferner wurden die Datenbank der Cochrane-Collaboration und die Referenzen aller gefundenen Arbeiten nach eventuell verwendbaren Studien durchsucht.

**Methodik:** Es wurde eine literaturbasierte Meta-Analyse (MA) durchgeführt; die Ergebnisse wurden sowohl unter Zugrundelegung des "fixed effect models" als auch des "random effects models" bestimmt. Zielgrößen sind ein standardisierter Schmerz-Score (für SAM) und ein kombinierter Schmerz-Funktions-Score (für Oxaceprol).

**Ergebnisse SAM:** Die methodische Qualität eines Großteils der identifizierten Studien ist gering. Es konnten nur drei placebo-kontrollierte Studien mit SAM (insgesamt 468 Patienten) und acht vergleichende Studien "SAM vs. NSAID" (insgesamt 935 Patienten) in die Analyse einbezogen werden. Sowohl die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studien als auch die der Vergleichsstudien gegen NSAIDs sind heterogen, so dass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen. Eine Überlegenheit gegenüber Placebo konnte nicht belegt werden (95% Konfidenzintervall für die standardisierte Differenz der Score-Werte: [-0.89, 0.12]). Der Vergleich vs. NSAIDs erbringt keinen Unterschied für die standardisierte Score-Differenz: 95% Konfidenzintervall [-0.53, 0.11]. Jedoch kann aus diesem Ergebnis nicht auf die Äquivalenz der Behandlungen geschlossen werden. In einer Subanalyse der Vergleichsstudien gegen Ibuprofen ergibt sich ein für SAM positives Resultat: 95% Konfidenzintervall für die standardisierte Score-Differenz [-0.41, -0.07].

**Ergebnisse Oxaceprol:** Die methodische Qualität eines Großteils der identifizierten Studien ist gering. Es konnte keine verwertbare placebo-kontrollierte Studie mit Oxaceprol identifiziert werden. In die Meta-Analyse konnten nur vier Vergleichsstudien "Oxaceprol vs. NSAID" einbezogen werden (insgesamt 467 Patienten), und zwar jeweils zwei Studien vs. Ibuprofen und vs. Diclofenac. Heterogenität liegt vor, jedoch ist sie geringer als die der SAM-Studien. Die Analyse erbringt keinen nachweisbaren Unterschied zwischen den beiden Behandlungen: 95% Konfidenzintervall für die standardisierte Score-Differenz [-0.19, 0.27].

**Schlußfolgerung:** Die Meta-Analyse der Studien zur Behandlung von Arthrose-Symptomen mit SAM und Oxaceprol liefert keine ausreichende Evidenz für einen bedeutsamen Behandlungseffekt, jedoch Hinweise, dass ein eventueller Effekt dem der NSAIDs vergleichbar sein könnte. Die Existenz eines Effektes und die Vergleichbarkeit eines eventuellen Effektes mit dem von NSAIDs bleiben jedoch ungeklärt, weil die Zahl der verwertbaren Studien gering ist, ihre Qualität oft fraglich ist und ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Zusammenfassend kann daher die Wirksamkeit von SAM oder Oxaceprol bei der Arthrose nicht als hinreichend gesichert angesehen werden. Um die Frage einer eventuellen Wirksamkeit von SAM und Oxaceprol zu klären, wäre die Durchführung methodisch sauberer, (placebo-) kontrollierter Studien nötig; wegen der Hinweise auf Wirkungen, die der von NSAIDs vergleichbar sein könnten, ist die Klärung der Frage angebracht.

---

# 1. Einleitung

**Klinische Problematik** Arthrose (osteoarthritis) ist eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme älterer Patienten. Ungefähr 50% der erkrankten Personen sind älter als 60 Jahre und leiden zeitweise oder ständig unter dem von der Arthrose ausgelösten Schmerz. Prinzipiell sind zur Behandlung der Arthrose Arzneimittel wünschenswert, die eine symptomatische Besserung bewirken, insbesondere aber auch therapeutische Prinzipien, die den pathologischen Prozess aufzuhalten in der Lage sind oder im Idealfall zur restitutio ad integrum führen. Bislang gibt es eine ganze Reihe von Substanzen (nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika) für die eine akute symptomatische Besserung im Sinne einer Linderung der Schmerzen, Reduktion der Schwellung und Verbesserung der Funktion belegt ist. Es gibt eine Reihe weiterer Substanzen, für die eine mit einer Latenz einsetzende und nach Absetzen der Medikation anhaltende symptomatische Besserung angenommen wird (LEQUESNE et al.<sup>39</sup>, ALTMANN et al.<sup>1</sup>), sog. SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for treatment of osteoarthritis). Hierzu können z.B. Glucosamin, SAM und ggf. auch Oxaceprol gerechnet werden. Zur Unschärfe der Klassifikation trägt bei, dass derartigen Substanzen gelegentlich auch Wirkungen zugeordnet werden, die Eigenschaften der anderen beiden beschriebenen Arzneimittelgruppen darstellen. Insbesondere werden sie zuweilen mit Wirkungen in Verbindung gebracht, die Eigenschaften von sog. Chondroprotektiva oder Disease Modifying Osteoarthritis Drugs (DMOAD) darstellen. DMOAD werden als Arzneimittel definiert, die die Schädigungen des Gelenkknorpels bei der Arthrose in vivo verhüten, verzögern oder rückgängig machen können (LEQUESNE et al.<sup>39</sup>). Es gibt einige Präparate, für die ein solcher Effekt beansprucht wird, ohne dass ein solcher bisher schlüssig nachgewiesen ist.

**Ziel der Analyse** Für SAM und Oxaceprol liegen mehrere klinische Studien vor, in denen eine antirheumatische/antiarthrotische Wirksamkeit reklamiert wird, auch unter Beanspruchung von Eigenschaften, die sog. SYSADOAs oder DMOADs zuzuschreiben sind. Der Nachweis der entsprechenden Wirkung in pivotalen kontrollierten klinischen Studien ist bisher nicht gelungen; eine Zusammenfassung der gesamten existierenden Evidenz zu dieser Frage durch eine Meta-Analyse (MA) liegt artis existiert bisher ebenfalls nicht. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist zu prüfen, ob auf der Grundlage der Ergebnisse publizierter Studien eine antirheumatische Wirksamkeit der beiden Substanzen als belegt anzusehen ist; daher wird eine MA zur Synthese der existierenden Information zu dieser Fragestellung durchgeführt. Für Glucosamin und Chondroitin wurde kürzlich eine Meta-Analyse publiziert (MCALINDON et al.<sup>42</sup>), weshalb diese Präparate hier nicht untersucht wurden. Die Prüfung von DMOAD-Eigenschaften ist nicht möglich, da keine RCT gefunden wurden, die diese Eigenschaften untersuchen; die ermittelten Parameter und kurzen Studiendauern lassen diese Prüfung nicht zu.

**Auftraggeber** Der Anstoß für diese Analyse ging von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) aus, die eine derartige Analyse als Grundlage für eine Bewertung im Rahmen therapeutischer Leitlinien benötigt und im Februar 2000 eine entsprechende Anfrage (MA zu Glucosamin, SAM und Oxaceprol) an das Institut für Medizinische Biometrie der Universität Heidelberg richtete. Nach Erscheinen der Arbeit von MCALINDON et al.<sup>42</sup> wurden die Untersuchungen zu Glucosamin ausgeklammert und zwischen der AkdÄ und dem Institut für Medizinische Biometrie (IMBI) die Durchführung einer publikationsbasierten Meta-Analyse zur Wirksamkeit von SAM und Oxaceprol vereinbart.

## **Verantwortlichkeiten und Organisation**

*Projektleitung:* Prof. N. VICTOR (IMBI)

*Projektmanager und verantwortlicher Biometriker:* Dipl.-Math. S. WITTE (IMBI, KKS)

---

*Medizinische Experten:* Profn. R. LASEK (AkdÄ, Köln), K. BRUNE (Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Erlangen), K. L. SCHMIDT (Herz- und Rheumazentrum, Bad Nauheim)

*Reading Committee:* Prof. N. VICTOR, Dipl.-Math. S. WITTE und PD Dr. U. MANSMANN (IMBI)

**Protokoll** Das Protokoll für die Meta-Analyse wurde im Juli erstellt und am 14. August 2000 verabschiedet; es ist diesem Bericht als Anlage V beigelegt. Auf Abweichungen vom Protokoll während der Durchführung der Analyse wird an den entsprechenden Stellen jeweils hingewiesen.

## 2. Methoden

### Suchstrategie

Die Suche nach Publikationen über relevante Studien wurde im Juni 2000 nach der im Protokoll festgelegten Strategie durchgeführt. Weder bezüglich des Zeitpunktes noch bezüglich der Sprache wurden Einschränkungen gemacht; der Zeitraum für die Publikationsjahre wurde daher von den durch die benutzten Datenbanken überdeckten Zeiträumen bestimmt (MEDLINE ab 1966, EMBASE ab 1974).

Insgesamt wurden fünf verschiedene Quellen herangezogen:

1. Von der AkdÄ zur Verfügung gestellte Publikationen
2. Systematische Literatursuche in MEDLINE
3. Systematische Literatursuche in EMBASE
4. Suche in der Cochrane-Collaboration Library (CC und CCT)
5. Durchsicht aller Referenzen in den durch 1. - 4. gefundenen Arbeiten

Die Suchprozesse zu 2. und 3. wurden am 20. Juni 2000 über das DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) sowohl in MEDLINE (ME66) als auch in der Datenbank EMBASE (EM74) mit den folgenden Abfragen durchgeführt. Für SAM: (CT DOWN ?arthr?) AND (CT DOWN ?adenosyl? OR TE DOWN ?adenosyl? OR CT DOWN ademet? OR TE DOWN ademet?) AND (PPS=human OR CT=human) AND (DT=Randomized Controlled Trial OR DT=meta?analysis OR CT=Randomized Controlled Trial OR CT=meta analysis). Für Oxaceprol: (CT DOWN ?arthr?) AND (CT DOWN oxace? OR TE DOWN oxace?) AND (PPS = human OR CT = human) AND (DT = Randomized Controlled Trial OR DT = meta?analysis OR CT = Randomized Controlled Trial OR CT = meta?analysis). Außerdem wurde einmal im MEDLINE Suchbefehl „Randomized Controlled Trial“ durch „Clinical Trial“ ersetzt.

In der Datenbank der Cochrane-Collaboration (CC, [www.update-software.com](http://www.update-software.com)) wurde nach Reviews gesucht und im Current-Controlled-Trials-Register (CCT-Register, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) nach randomisierten klinischen Studien (RCTs).

Alle Referenzen der durch 1. bis 4. aufgefundenen Arbeiten wurden von S.W. nach Publikationen durchgesehen, von denen angenommen werden konnte, dass es sich um Berichte über Studien zu SAM oder Oxaceprol handelt.

### Selektionsmethode

In die Meta-Analyse wurden nur Studien eingeschlossen, die alle vier Kriterien aus Tabelle 1 erfüllen. Die Kriterien wurden in der angegebenen Reihenfolge geprüft. Falls nur die Angabe der Standardabweichung des Zielkriteriums fehlte, wurde die Studie eingeschlossen, der fehlende Wert nach dem unten beschriebenen Verfahren ersetzt.

---

**Tabelle 1:** Einschlusskriterien für Studien

<b>1. Indikation</b>	Arthrose (osteoarthritis) (gonarthrosis, coxarthrosis, spondylarthrosis, ...).
<b>2. Medikation</b>	Beliebige Dosis und Darreichungsform von Oxaceprol oder SAM.
<b>3. Studien-Design</b>	Kontrollierte randomisierte, Studie (RCT) mit SAM oder Oxaceprol gegen Placebo und/oder eine Standardtherapie (offen, einfach- oder doppelblind)
<b>4. Nötige Information</b>	Die Publikation enthält die für die Meta-Analyse benötigten Angaben (Fallzahl, Mittelwert und Streuung des primären Zielkriteriums).

### Daten-Extraktions-Methoden

Für die Extraktion der Informationen aus den Publikationen wurden Erhebungsbögen entworfen (siehe Anhang IV), die von je zwei Mitgliedern des "Reading Committees" – nach Lektüre der Publikation - unabhängig ausgefüllt wurden. Insbesondere wurden folgende Studien-Charakteristika erfaßt: Indikation, Lokalisation der Arthrose, Medikation, Dosis, Darreichungsform, Behandlungsdauer, Studien-Design (Randomisierung, Kontrolle, Parallel oder cross-over), Anzahl der Zentren (=1 oder >1), Stichprobenumfang, Verblindung, Geschlechtsverhältnis und Alter.

Falls Mittelwert und/oder Standardabweichung der Hauptzielgröße nicht explizit angegeben sind, die Publikation jedoch entsprechende Graphiken enthält, wurden die Werte aus den Graphiken ermittelt. In den Fällen, in denen die Mittelwerte angegeben, die Standardabweichung aber weder angegeben ist, noch aus einer Graphik ermittelt werden konnte, wurde die fehlende Standardabweichung nach folgendem Prinzip ersetzt: Benutze die Standardabweichung der "ähnlichsten" Studie (gleiche Behandlung (SAM, Oxaceprol, Kontrolle), gleiche Zielgröße mit gleicher Skalierung). Falls mehrere "gleichähnliche" Studien ermittelt wurden, wurde aus der Studie mit dem "nächstgelegenen" Mittelwert ersetzt.

Die Angaben auf den Bögen wurden durch Doppeleingabe erfaßt und mit SAS® 6.12 ausgewertet.

### Methode der Qualitätsbeurteilung

Die Qualität der Studien wurde mit Hilfe der wichtigsten Kriterien der "Osteoarthritis Research Society"-Guideline<sup>1</sup> beurteilt. Die Extraktion und die Beurteilung beinhaltete auch Kriterien, die für SYSADOA relevant sind (Anhang IV). Bei der Extraktion wurde i.d.R. "Unknown" angekreuzt, wenn die entsprechende Angabe in der Publikation fehlt. Für einige wichtige Kriterien, für die aus dem Fehlen einer Angabe mit hoher Wahrscheinlichkeit auf „Nichterfüllen des Kriteriums“ geschlossen werden konnte, wurde bei der Extraktion "No" angekreuzt. Die entsprechende Behandlung der einzelnen Kriterien ist Anhang III zu entnehmen. Die Qualität wurde mit einer Anteilsziffer (Anteil der erfüllten Kriterien / Anteil der nicht erfüllten Kriterien) bewertet.

### Meta-Analysen-Methodik

**Einzel- und Subanalysen** Es wurden für SAM und Oxaceprol getrennte Meta-Analysen durchgeführt, deren Ergebnisse in den Abschnitten 3 bzw. 4 berichtet werden.

---

Für die Studien mit SAM wurden zwei Analysen durchgeführt: Eine MA für die Studien "SAM vs. Placebo" und eine MA für die Studien "SAM vs. NSAIDs". Da in mehreren der NSAID-Studien Ibuprofen als Vergleichstherapie benutzt wurde, wurde auch eine Subanalyse "SAM vs. Ibuprofen" durchgeführt.

Nach der Selektion blieb keine einzige placebo-kontrollierte Oxaceprol-Studie übrig. Für Oxaceprol wurde daher nur eine Meta-Analyse ("Oxaceprol vs. NSAIDs") durchgeführt. Diese Analyse wurde durch zwei Subanalysen ergänzt: "Oxaceprol vs. Diclofenac" und "Oxaceprol vs. Ibuprofen".

Um Gründe für Heterogenitäten zu identifizieren und die Stabilität der Ergebnisse abzuschätzen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

**Hauptzielkriterium** Als Hauptzielgröße für die zusammenfassende Analyse wurde aus den Studien jeweils der für Schmerz "aussagekräftigste" Score gewählt. Das Vorgehen für die Wahl der Hauptzielgröße war im Protokoll festgelegt. Aufgrund der schwachen Datenlage mußte von diesem Vorgehen abgewichen werden.

Für Studien mit SAM wurde folgendermaßen vorgegangen: Falls Werte eines zusammenfassenden Schmerz-Scores ("total-score") berichtet wurden, wurde dieser als Hauptzielkriterium benutzt; falls die Werte mehrerer Schmerz-Scores, aber kein total-score, berichtet wurden, wurde der Score "pain at rest" bzw. "pain at night" benutzt; falls nur ein Schmerz-Score berichtet wurde, wurde dieser benutzt; falls kein reiner Schmerz-Score aber ein gemischter Schmerz-Funktions-Score berichtet wurde, wurde dieser als Hauptzielgröße herangezogen.

Für die Studien mit Oxaceprol war aufgrund der Datenlage ein anderes Vorgehen nötig. Da von den vier in die Meta-Analyse eingehenden Studien drei den Lequesne-Index (Schmerz-Funktions-Score) als primäres Zielkriterium benutzen, wurde dieser Index auch als primärer Endpunkt der Meta-Analyse gewählt. Aus der vierten Studie (Lequesne-Index nicht ermittelt) wurde ein zusammenfassender Schmerz-Score als Endpunkt in die Meta-Analyse übernommen.

Als Effektmaß  $\theta$  bzw.  $\theta_i$  wurde die standardisierte Differenz des Score-Mittelwerts am Ende der Behandlung verwendet (nicht: Endwert minus Anfangswert, da diese Angaben nur in einer Studie ausreichend publiziert wurden). Die Standardisierung wurde mit der "gepoolten" Standardabweichung durchgeführt. Dieser Auswertungsansatz ist bei vergleichbaren Ausgangswerten in den Behandlungsgruppen zulässig; dies darf wegen der Beschränkung auf randomisierte Studien vorausgesetzt werden.

**Weitere Zielgrößen** Obwohl im Protokoll vorgesehen, wurde keine getrennte Auswertung für die Zielgröße "Funktions-Score" durchgeführt, da häufig kein Funktions-Score berichtet wurde und teilweise "gemischte Scores" in das Hauptzielkriterium eingingen (siehe oben). Die Zeit bis zum Eintreten der Wirkung anhand des primären Endpunktes wurde, wenn möglich, ermittelt und deskriptiv dargestellt.

**Statistische Methodik** Die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte nach den in WHITEHEAD und WHITEHEAD<sup>66</sup> beschriebenen Verfahren. Die Ergebnisse wurden sowohl unter Zugrundelegung des "fixed effect model" (FEM) als auch unter Zugrundelegung des "random effects model" (REM) berechnet. Das FEM basiert auf der Annahme, dass der "wahre" Behandlungseffekt in den Studien ( $\theta_i$ ) für alle Studien gleich ist ( $\theta = \theta_1 = \dots = \theta_k$ ). Im REM wird angenommen, dass der Behandlungseffekt in den einzelnen Studien ( $\theta_i$ ) eine Zufallsvariable ist (normalverteilt um einen globalen Effekt  $\theta$ ); die Studien in der MA werden als Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit aller möglichen Studien aufgefaßt. Die REM-



Analyse wird als Sensitivitätsanalyse für die Ergebnisse der FEM-Analyse benutzt. Falls beide Ergebnisse stark differieren, kann dem FEM-Ergebnis nicht vertraut werden. Für bestimmte Formen der Heterogenität ist das REM das adäquate Modell. Nicht in allen Situationen stellt jedoch das REM-Resultat den Sachverhalt richtig dar.

Bezeichne  $k$  die Anzahl der Studien,  $n_{ei}$  bzw.  $n_{ci}$  die Stichprobenumfänge,  $\bar{x}_{ei}$  bzw.  $\bar{x}_{ci}$  die empirischen Mittelwerte,  $s_{ei}$  und  $s_{ci}$  die Summen und  $q_{ei}$  bzw.  $q_{ci}$  die Quadratsummen der Scores, jeweils aus der  $i$ -ten Studie. Die Indizes  $e$  und  $c$  kennzeichnen die Experimental- bzw. Kontrollgruppe. Damit sind

$$D_i^2 = \frac{(q_{ei} - s_{ei}^2/n_{ei}) + (q_{ci} - s_{ci}^2/n_{ci})}{(n_{ei} + n_{ci} - 2)} \quad \text{und} \quad (D_i^*)^2 = \frac{(q_{ei} + q_{ci}) - (s_{ei} + s_{ci})^2/(n_{ei} + n_{ci})}{(n_{ei} + n_{ci})}$$

die gepoolte empirische Varianz und die ungepoolte empirische Varianz der Scores in der  $i$ -ten Studie. Mit den Bezeichnungen

$$Z_i = \frac{n_{ei}n_{ci}}{(n_{ei} + n_{ci})D_i^*}(\bar{x}_{ei} - \bar{x}_{ci}) \quad \text{und} \quad V_i = \frac{n_{ei}n_{ci}}{n_{ei} + n_{ci}} - \frac{Z_i^2}{2(n_{ei} + n_{ci})}$$

ergeben sich als Schätzer für die Effekte in den einzelnen Studien  $\hat{\theta}_i = Z_i / V_i$  und als Schätzer für deren Varianzen  $w_i^{-1} = V_i^{-1}$ . Asymptotisch sind diese Schätzer mit der gewöhnlichen standardisierten Differenz bzw. deren Varianz gleich:

$$\hat{\theta}_i = Z_i / V_i \cong (\bar{x}_{ei} - \bar{x}_{ci}) / D_i \quad \text{bzw.} \quad w_i^{-1} = V_i^{-1} \cong \frac{n_{ei} + n_{ci}}{n_{ei}n_{ci}}.$$

Die zweiseitigen 95% Konfidenzintervalle für  $\theta_i$  berechnen sich unter der Normalverteilungsannahme nach  $\hat{\theta}_i \pm 1.96\sqrt{1/w_i}$ .

Im FEM wird für die Effektschätzer angenommen:  $\hat{\theta}_i \sim N(\theta, w_i^{-1})$ . Der gemeinsame Effekt  $\theta$  wird geschätzt durch  $\hat{\theta} = \sum w_i \hat{\theta}_i / \sum w_i$ . Das dazugehörige zweiseitige 95% Konfidenzintervall berechnet sich aus der Normalapproximation durch  $\hat{\theta} \pm 1.96\sqrt{1/\sum w_i}$ . Die Null-Hypothese  $H_0 : \theta = 0$ , d.h. kein globaler Effekt, wird mit der Teststatistik

$$T = \sum w_i \hat{\theta}_i / \sqrt{\sum w_i} \stackrel{H_0}{\sim} N(0,1)$$

überprüft.

Die Null-Hypothese der Homogenität  $H_0 : \theta_1 = \dots = \theta_k$  wird mit der Heterogenitätsstatistik

$$Q = \sum w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \stackrel{H_0}{\sim} \chi_{k-1}^2$$

überprüft. Falls Heterogenität vorliegt, liefern die Methoden des FEM unzulässige Ergebnisse.

Für bestimmte Formen der Heterogenität (Normalverteilungsannahme) ist das REM das passende Modell. In diesem Modell ist der wahre Effekt der einzelnen Studien  $\theta_i$  - im Gegensatz zum FEM - eine normalverteilte Zufallsvariable mit Erwartungswert  $\theta$  und Varianz  $\tau^2$ . Die

Schätzung für  $\tau^2$  (Varianz zwischen den Studien) wird nach DERSIMONIAN und LAIRD<sup>20</sup> vorgenommen:

$$\hat{\tau}^2 = \max \left\{ 0, (Q - (k - 1)) / \left( \sum w_i - \sum w_i^2 / \sum w_i \right) \right\}.$$

Die Schätzer für den globalen Effekt  $\theta$  und die Teststatistik zur Prüfung der Hypothese  $H_0: \theta = 0$  werden wie im FEM gebildet; lediglich die Gewichte  $w_i$  sind durch  $w_i^* = (w_i^{-1} + \hat{\tau}^2)^{-1}$  zu ersetzen:

$$\hat{\theta}^* = \sum w_i^* \hat{\theta}_i / \sum w_i^* \quad \text{und} \quad T^* = \sum w_i^* \hat{\theta}_i / \sqrt{\sum w_i^*} \stackrel{H_0}{\sim} N(0,1).$$

**Abbildungen** Die 95% Konfidenzintervalle der einzelnen Studien und die 95% Konfidenzintervalle aus den Meta-Analysen (FEM und REM) wurden in sogenannten Forest-Plots graphisch dargestellt<sup>62</sup>. Zur Prüfung eines Selektionsbias (bei ausreichender Anzahl von Studien), wurde ein sogenannter Funnel-Plot<sup>55</sup> benutzt. Darin stellt jeder Punkt für eine Studie den Effektschätzer  $\hat{\theta}_i$  vs.  $w_i$  (Gewichtung im FEM) dar.

### 3. Ergebnisse: SAM

#### Such- und Selektionsergebnisse

Der Such- und Selektionsprozess ist in Tabelle 2 dargestellt. Hochgestellte Nummer verweisen auf die Referenzen zu den Studien im Literaturverzeichnis. Die Zuordnung zwischen Referenznummern und Studien ist in Anhang I gegeben. Die Gründe für den Ausschluß sind in der ersten Spalte aufgeführt. Manche Publikationen wurden in mehreren Suchschritten identifiziert (AkdÄ, MEDLINE, EMBASE), diese sind in der Tabelle auch mehrfach aufgeführt. Die letzte Spalte enthält das Gesamtergebnis nach Elimination der Mehrfachidentifikationen. N bezeichnet die Gesamtpatientenanzahl in den Studien.

Von der AkdÄ wurden folgende 11 Artikel zur Verfügung gestellt: <sup>7,10,13,24,29,40,41,45,46,61,64</sup>. Durch die Suche via MEDLINE wurden 18 Publikationen (davon 10 neue) und durch EMBASE 13 Publikationen (wovon eine Veröffentlichung zuvor bekannt war) ermittelt. Weder durch die Suche bei der CC noch im CCT-Register konnten relevante Studien oder Reviews ermittelt werden. Das heißt, die Cochrane Collaboration hat sich bisher mit SAM nicht beschäftigt. Zweimal wurden Studien doppelt publiziert: die Studie, die von GLORIOSO et al.<sup>29</sup> vorstellt wird, wird auch von MARCOLONGO et al.<sup>41</sup> präsentiert; die Arbeiten von WACKER und KÖNIG<sup>64</sup> sowie KÖNIG und SAAL<sup>36</sup> behandeln die gleiche Studie. Nach Elimination der Reviews und Doppelpublikationen blieben 25 Studien.

In dem durch formale und inhaltliche Gründe für den Ausschluß definierten Selektionsprozess wurden insgesamt 16 Studien ausgeschlossen, so dass neun Studien übrig blieben. Die bizen-trische Studie von BRADLEY et al.<sup>7</sup> wurde wegen Heterogenität der Baseline-Werte getrennt für beide Zentren ausgewertet. Deshalb wurde diese Studie auch in der Meta-Analyse berücksichtigt, als ob es sich um zwei Studien handeln würde (BRADLEY et al. (A) und BRADLEY et al. (B)). Die Studie von CARUSO und PIETROGRANDE<sup>13</sup> ist dreiar-mig und wurde daher betrachtet, als ob es sich um zwei Studien handeln würde: SAM vs. Placebo (CARUSO und PIETROGRANDE (P)) und SAM vs. Naproxen (CARUSO und PIETROGRANDE (N)). Da placebo-kontrollierte Studien und Studien gegen aktive Kontrollen in der MA getrennt analysiert wurden, war die zweimalige Einbeziehung der SAM Gruppe in die beiden Analysen möglich. Insgesamt standen somit (formal) elf Studien für die Meta-Analyse zur Verfügung.

**Tabelle 2:** Such- und Selektionsprozess für SAM: Anzahl der gefundenen und eingeschlossenen Veröffentlichungen, getrennt nach der Quelle

	AkdÄ	MEDLINE	EMBASE	Referenzen	Gesamt
Anzahl identifizierter Publikationen	11	18	13	4	37
davon keine klinische Studie (review)	0	1 <sup>21</sup>	8 <sup>2,8,28,38,51-53,65</sup>	1 <sup>3</sup>	10
davon Doppelpublikationen	1 <sup>41</sup>	1 <sup>36</sup>	1 <sup>36</sup>	0	2
Anzahl identifizierter Studien	10	16	4	3	25
davon nicht zutreffende Indikation	0	1 <sup>12</sup>	4 <sup>17,18,33,49</sup>	0	5
davon nicht zutreffende Medikation	0	0	0	2 <sup>15,23</sup>	2
davon ungeeignetes Studien-Design (einarmig, Beobachtungsstudie)	0	3 <sup>5,35,48</sup>	0	0	3
davon nicht randomisiert	2 <sup>24,45</sup>	3 <sup>24,37,45</sup>	0	0	3
davon nötige Informationen nicht veröffentlicht	3 <sup>46,61,64</sup>	2 <sup>46,61</sup>	0	0	3
in die Meta-Analyse eingeschlossene Studien	5 (7*) <sup>7,10,13,29,40</sup>	7 (9*) <sup>7,11,13,19,29,40,47</sup>	0	1 <sup>14</sup>	9 (11*)

Durch (\*) sind die Gesamtanzahlen von Studien gekennzeichnet, einschliesslich derer, die durch Splitting entstanden sind.

Erläuterungen der Ausschlussgründe aus den Zeilen "nicht randomisiert" und "nötige Informationen nicht veröffentlicht" der Tabelle 2:

- DOMLIJAN et al.<sup>24</sup>: (N = 40) Klinische Studie mit einer 6-wöchigen Behandlungsdauer (SAM vs. Naproxen). Die Publikation enthält keine Angaben zur Patientenzuteilung, so dass von einer nicht-randomisierten Studie ausgegangen werden musste. Betrachtet wurde ein Funktions-Schmerz-Score. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (Wilcoxon-Test, p = 0.19).
- KÖNIG et al.<sup>37</sup>: Diese Diagnosestudie (N = 21) war nicht randomisiert.
- MONTRONE et al.<sup>45</sup>: Placebo-kontrollierte klinische Studie (N = 76) mit einer 21-tägigen Behandlungsdauer. Über die Studie wird lediglich in einem „letter to the editor“ (ausschließlich p-Werte) berichtet. Ob es sich um eine randomisierte Studie handelt war nicht feststellbar. Für verschiedene Schmerz-Scores werden drei nicht signifikante und vier signifikante Ergebnisse (unterschiedliche Behandlungseffekte) berichtet. Die Autoren verweisen auf die Notwendigkeit weiterer Studien.
- WACKER und KÖNIG<sup>64</sup> bzw. KÖNIG und SAAL<sup>36</sup> (Doppelpublikation): In der Placebo-kontrollierten Diagnosestudie (N = 10) wurden Schmerz-Scores ermittelt, aber nicht ausreichend publiziert.
- MÜLLER-FASSBENDER<sup>46</sup> berichtet über eine Studie „SAM vs. Ibuprofen“ (N = 36) mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen an Patienten mit Gon-, Cox- sowie Spondylarthrosen. VETTER<sup>61</sup> berichtet über eine Studie „SAM vs. Indomethacin“ (N = 36) mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen an Patienten mit Gon-, Cox- sowie Spondylarthrosen. Beide Studien benutzen einen „global score“ präsentieren aber nicht dessen Standardabweichungen; eine Ersetzung ist mangels vergleichbarer Daten nicht durchführbar.

## Charakteristika der ausgewählten Studien

Eine Übersicht über Studien-Charakteristika und Details ist in den Listen G1 – G6 des Anhangs II gegeben. Die wichtigsten Kenngrößen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Design und Patienten** Alle Studien sind doppel-blind und randomisiert. Außer einer Studie mit Cross-Over-Design (PELLEGRINI<sup>47</sup>) handelt es sich um Parallelgruppen-Vergleiche. Drei der ausgewählten Studien sind placebo-kontrolliert (insgesamt 468 Patienten); die übrigen acht Studien sind Vergleiche gegen eine aktive Kontrolle (insgesamt 935 Patienten), wobei Ibuprofen am häufigsten (viermal) als Kontrollmedikation eingesetzt wurde. Spalte 3 der Tabelle 3 ist zu entnehmen, ob es sich um monozentrische oder multizentrische Studien handelt; Detailangaben dazu sind in der Liste G1 des Anhangs II enthalten. In drei Fällen ist die Zahl der Zentren der Publikation nicht zu entnehmen; vermutlich handelt es sich um monozentrische Studien. Alle Studienkollektive umfaßten Patienten mit Gonarthrosen. Bei acht Studien war auch Coxarthrose und bei fünf Studien auch Spondylarthrose Einschlusskriterium. Nur bei<sup>13</sup> wurden auch Patienten mit Hand- bzw. Fingerarthrosen in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht in die publizierte Auswertung der Studie<sup>13</sup>. Daher konnten nur die Fälle mit Cox- und Gonarthrosen in die MA einbezogen werden. Somit gehen in die MA keine Patienten mit Fingerarthrosen ein. In der Regel waren demnach in die MA einbezogenen Patientenkollektive Mischungen von Patienten mit verschiedenen Arthrosen (fünfmal Gon- und Coxarthrosen, dreimal Gon-, Cox- und Spondylarthrosen); insgesamt gingen nur 97 Fälle mit Spondylarthrose in die MA ein. Nur bei BRADLEY et al.<sup>7</sup> und MACCAGNO et al.<sup>40</sup> war das Studienkollektiv auf Patienten mit einem Arthrosetyp (Gonarthrosen) eingeschränkt.

**Tabelle 3:** Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien: SAM

Studie	Medikation der Kontrollgruppe	Zentren	Lokalisationen	N	Männer	Frauen
BRADLEY et al. <sup>7</sup> 1994 (A)	Placebo	monocenter*	knee	48	7 ( 14.6%)	41 ( 85.4%)
BRADLEY et al. <sup>7</sup> 1994 (B)	Placebo	monocenter*	knee	33	26 ( 78.8%)	7 ( 21.2%)
CAPRETTO et al. <sup>10</sup> 1985	Ibuprofen	multicenter	hip+spine+knee	103	34 ( 33.0%)	69 ( 67.0%)
CAROLI <sup>11</sup> 1980	Aspirin	monocenter	hip+knee	60	24 ( 40.0%)	36 ( 60.0%)
CARUSO und PIETROGRANDE <sup>13</sup> 1987 (N)	Naproxen	multicenter	hip+knee**	392**	128 ( 26.0%)	365 ( 74.0%)
CARUSO und PIETROGRANDE <sup>13</sup> 1987 (P)	Placebo	multicenter	hip+knee**	387**	121 ( 24.7%)	368 ( 75.3%)
CECCATO et al. <sup>14</sup> 1980	Ibuprofen	unknown	hip+spine+knee	95	34 ( 35.8%)	61 ( 64.2%)
CUCINOTTA et al. <sup>19</sup> 1980	Ibuprofen	unknown	hip+spine+knee	40	6 ( 15.0%)	34 ( 85.0%)
GLORIOSO et al. <sup>29</sup> 1985	Ibuprofen	multicenter	hip+knee	150	60 ( 40.0%)	90 ( 60.0%)
MACCAGNO et al. <sup>40</sup> 1987	Piroxicam	unknown	knee	45	15 ( 33.3%)	30 ( 66.7%)
PELLEGRINI <sup>47</sup> 1980	Sulindac	monocenter	hip+knee	50	-	-

(\*) Nach Aufteilung der Studie    (\*\*) Die Hand- und Spondylarthrosen konnten in dieser Studie nicht in die MA einbezogen werden; die Fallzahlen beziehen sich nur auf die Cox- und Gonarthrosen.

---

Das Geschlechtsverhältnis war innerhalb der Studien zwischen den Behandlungsgruppen recht homogen, schwankt jedoch zwischen den Studien beträchtlich: Männeranteil in den SAM-Gruppen: 14.6% bis 78.8%, in den Kontrollgruppen: 17% bis 81% (Liste G5 im Anhang II).

Die Altersverteilung war sowohl zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien recht homogen; die Spannweite der Mittelwerte des Alters in den SAM-Gruppen reicht von 56 bis 64 Jahren und in den Kontrollgruppen von 55 bis 67 Jahren (Liste G4 im Anhang II).

**Behandlungen** Eine Übersicht über Details der Studienmedikationen, insbesondere Medikation in den Vergleichsgruppen, ist in den Listen G2 und G3 des Anhangs II zu finden. Mit zwei Ausnahmen<sup>7,14</sup> wurde die Studienmedikation oral verabreicht. In <sup>14</sup> wurde die SAM i.v. appliziert und Ibuprofen oral (mit double-dummy-Technik), in <sup>7</sup> wurden die Studienmedikationen fünf Tage i.v. appliziert und anschließend oral verabreicht. Die Behandlungsdauer lag bei acht der Studien zwischen 28 und 30 Tagen. Stark abweichende Behandlungsdauern liegen in <sup>47</sup> mit 20 Tagen und in <sup>11</sup> mit 42 Tagen sowie in <sup>40</sup> mit 84 Tagen vor. Wegen besserer Vergleichbarkeit wurden für <sup>40</sup> die Ergebnisse nach 28 Tagen in der MA verwendet, die allerdings mit denen nach 84 Tagen fast identisch sind (Tabelle O1 im Anhang II).

**Sonstige Merkmale** Bis auf die Studien von BRADLEY et al. 1994<sup>7</sup> wurden alle Studien 1987 und früher publiziert. Eine Studie<sup>7</sup> wurde in den USA, eine andere<sup>40</sup> in Argentinien, alle übrigen in Italien durchgeführt. Einige Autoren waren an mehreren Publikationen (und Studien) beteiligt. Angaben zum "Sponsoring" werden nur in zwei Publikationen<sup>7,40</sup> gemacht (Bereitstellung der Studienmedikation). In keiner der Publikationen wird über die Unabhängigkeit von Sponsoren bzw. über eine Unterstützung durch staatliche oder andere "Non-Profit-Förderer" berichtet.

## Qualität der Studien

**Guideline-Kriterien** Die Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der Studien anhand der Guideline<sup>1</sup> sind den Listen Q1 – Q5 sowie den Tabellen Q1 und Q2 des Anhangs II zu entnehmen. Die Prüfung dieser Kriterien zeigte folgende besonders negative Fakten:

- Nur eine einzige Studie<sup>7</sup> erwähnt eine Fallzahlplanung.
- In keiner der Studien wurde – wie empfohlen – eine Untersuchung zur Lebensqualität durchgeführt.
- Die Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit Arthrosen nur eines Gelenks wurde nur in zwei Studien befolgt. Diese Forderung<sup>1</sup> wird allerdings nicht von allen Experten gestellt.
- Keine der Studien legte sich auf ein primäres Zielkriterium fest, sondern es wurden mehrere Schmerz- und/oder Funktions-Scores erhoben und – i.d.R. ohne  $\alpha$ -Adjustierung – multiple Testergebnisse berichtet. Oft fehlt eine Charakterisierung (Skala) der verwendeten Scores.
- Nur vier der Studien wurden nach dem "intention-to-treat"-Prinzip ausgewertet, viermal erfolgte die Auswertung "per protocol". Für die restlichen Studien fehlen entsprechende Angaben in der Publikation; hier musste von einer "per-protocol"-Auswertung ausgegangen werden.
- Nur in einer Publikation wurde über Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität berichtet.

Tabelle Q1 des Anhangs II gibt Zahlen zu positiv und negativ beantworteten sowie zu nicht-beantwortbaren Fragen für die einzelnen Studien. Die "Qualitätsrate" (Verhältnis: positiv be-

---

antwortete Fragen / negativ beantwortete Fragen) reicht von 2.1 bis 5.2, das heißt, bis zu einem Drittel der Gütekriterien, zu denen Angaben vorlagen, waren nicht erfüllt. Für manche Kriterien konnten die benötigten Angaben nicht aus den Publikationen extrahiert werden; dafür wäre das Hinzuziehen des Studienprotokolls und des Abschlußberichts nötig gewesen. Im Evaluierungsbogen wurde für diese Kriterien "unknown" angekreuzt. Tabelle Q2 im Anhang II gibt Auskunft, wo und wie oft dies der Fall war. Die Anteile der nicht beantwortbaren Fragen reicht von 8.8% bis 35.3%, das heißt, viele Publikationen sind nicht ausreichend informativ.

**Ergebnispräsentation** Die Präsentation der Ergebnisse in den Publikationen ist fast durchgehend unzureichend. Für die MA und die Beurteilung wichtige Angaben fehlen: manchmal sind die Mittelwerte, häufig sind Standardabweichungen und die Differenzen (Endwert - Anfangswert) nicht angegeben. Dreimal mußten diese Werte aus Graphiken (teilweise ohne Skala) abgelesen werden. Viermal mussten fehlende Standardabweichungen nach dem im Methodenteil beschriebenen Vorgehen ersetzt werden.

**Interpretation** Die statistischen Resultate werden oft in unzulässiger Weise interpretiert: Aus signifikanten Vor-Nach-Vergleichen in den beiden Behandlungsgruppen wird der unzulässige Schluß auf die Wirksamkeit beider Präparate gezogen; anschließend wird (in den Studien mit aktiver Kontrolle) aus einem nichtsignifikanten Vergleich beider Behandlungsgruppen auf gleiche oder ähnliche Wirksamkeit von SAM und Kontrollmedikation geschlossen. In keinem dieser Fälle wurde auf (ein- oder zweiseitige) Äquivalenz getestet. Die folgenden Zitate sind Beispiele unzulässiger Interpretationen statistischer Ergebnisse:

- CAPRETTO et al.<sup>10</sup>: „The data reported confirm the effectiveness of SAM in the treatment of degenerative joint disease.“ und „On Day 15, a statistically significant improvement was seen with both drugs. The improvement was more evident on Day 30.“
- CECCATO et al.<sup>14</sup>: „... il miglioramento dei parametri soggettivi ed oggettivi indotto dai trattamenti ...“ und „Gli effetti della SAM sulla sintomatologia artrosica già evidenti al 15° giorno di trattamento, ...“
- GLORIOSO et al.<sup>29</sup>: „The reported data confirmed that SAM is effective in the treatment of ...“
- PELLEGRINI<sup>47</sup>: „I dati proposti confermano l'efficacia terapeutica della SAM e del Sulindac ...“
- CUCINOTTA et al.<sup>19</sup>: „... dopo 30 giorni di terapia; nel presente lavoro l'equivalenza terapeutica tra i due trattamenti si ottiene già al 15° giorno.“
- MACCAGNO et al.<sup>40</sup>: „... SAM ... is as effective as ... piroxicam ...“

**Sonstige Mängel** Auch das Aufteilen der bizentrischen Studie<sup>7</sup> ist ein inkorrektter Umgang mit den Auswertungsprinzipien klinischer Studien: Die Aufteilung – begründet mit der Heterogenität der Anfangswerte – scheint vorgenommen worden zu sein, um in wenigstens einem der beiden Zentren einen Benefit nachzuweisen: "The Site A data suggest that SAM may be beneficial in the treatment of symptomatic knee OA.". In der placebo-kontrollierten Studie<sup>7</sup> wurde außerdem eine unkontrollierte Notfallmedikation zugelassen. In drei Studien sind keine Angaben dazu zu finden (fünf Studien schliessen andere schmerzlindernde Medikationen explizit aus).

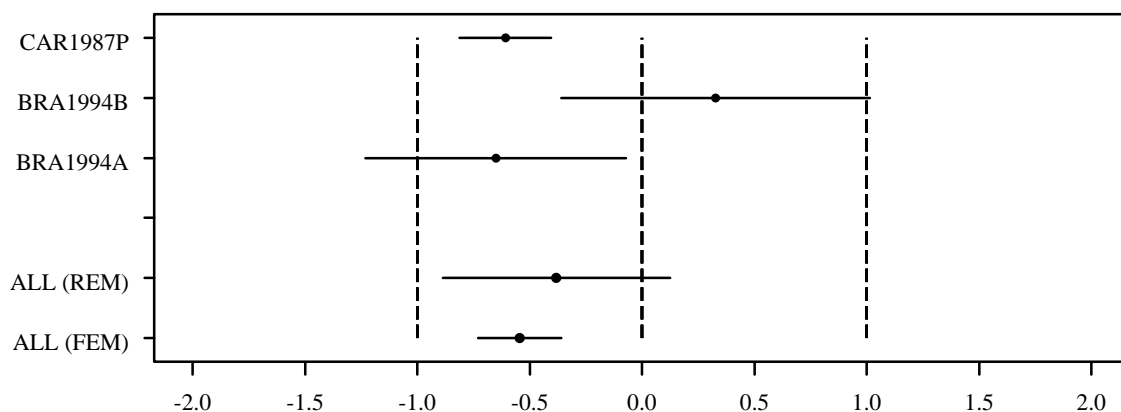
### **Quantitative Datenzusammenfassung: Wirksamkeit (SAM vs. Placebo)**

Als Maß wurde immer die standardisierte Differenz der Score-Werte am Ende der Behandlungsphase verwendet. Negative Werte sprechen für einen Vorteil von SAM.

**Heterogenität** Die Heterogenitätsstatistik der drei Studien liefert mit 6.678 ( $p = 0.0355$ ) ein signifikantes Ergebnis. Den größten Anteil daran hat mit 6.172 der für SAM negative Teil der Studie <sup>7</sup> (BRADLEY et al. (B)); vergleiche Abbildung 1 und Tabellen O2 und O9 im Anhang II.

**Primäre Analyse** Der REM Test für den Behandlungseffekt liefert kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.1393$ ). Die Schätzung des globalen Effektes im REM liefert -0.382, 95% Konfidenzintervall: [-0.89, 0.12]. Man beachte, dass der Schätzwert kleiner als  $\frac{1}{2}$  Standardabweichung und ein eventueller Effekt somit recht unbedeutend wäre. Der wegen der großen Heterogenität unzulässige FEM Test würde ein signifikantes Ergebnis liefern.

**Bias** Die Untersuchung auf Selektionsbias mit Hilfe des Funnel-Plots ist bei drei Studien nicht sinnvoll. Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden.



**Abbildung 1:** Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. Placebo (Forest-Plot)

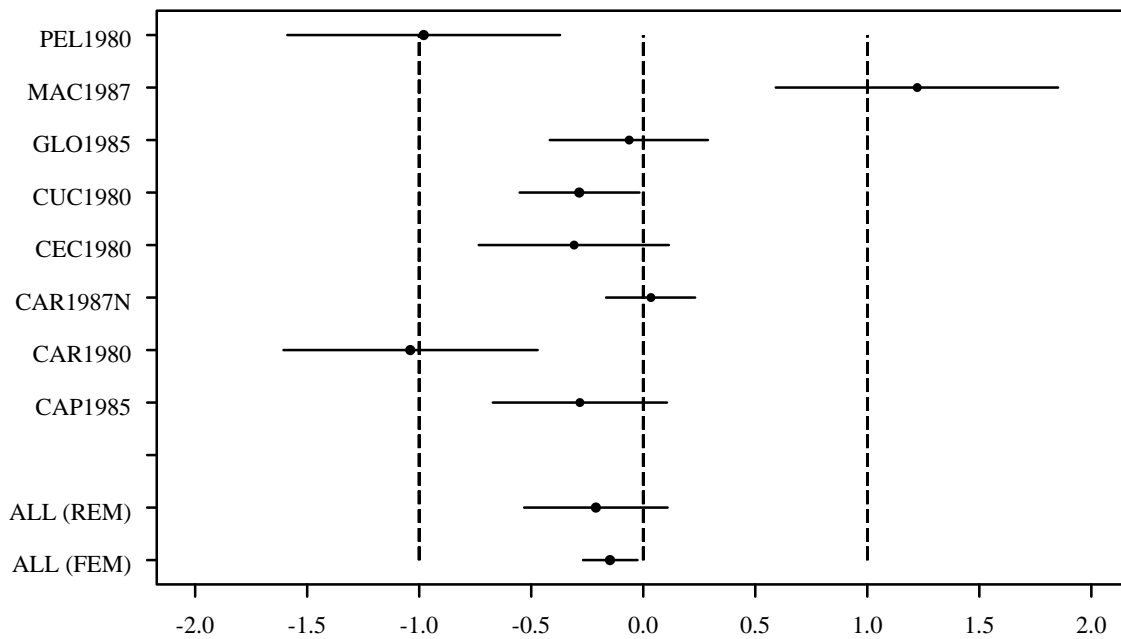
### Quantitative Datenzusammenfassung: Vergleich SAM vs. NSAIDs

Als Maß wurde immer die standardisierte Differenz der Score-Werte am Ende der Behandlungsphase verwendet. Negative Werte sprechen für einen Vorteil von SAM.

Hier gingen insgesamt acht Studien in die Analyse ein, davon vier vs. Ibuprofen und je eine vs. Sulindac, Piroxicam, Naproxen und ASS. Als primäre Analyse wird SAM gegen alle NSAIDs betrachtet. Da Ibuprofen die häufigste Kontrollgruppe war, wurde zusätzlich eine Subanalyse SAM vs. Ibuprofen durchgeführt (im Protokoll nicht vorgesehen). Außerdem wurden wegen großer Heterogenität Sensitivitätsanalysen zu deren Erklärung durchgeführt.

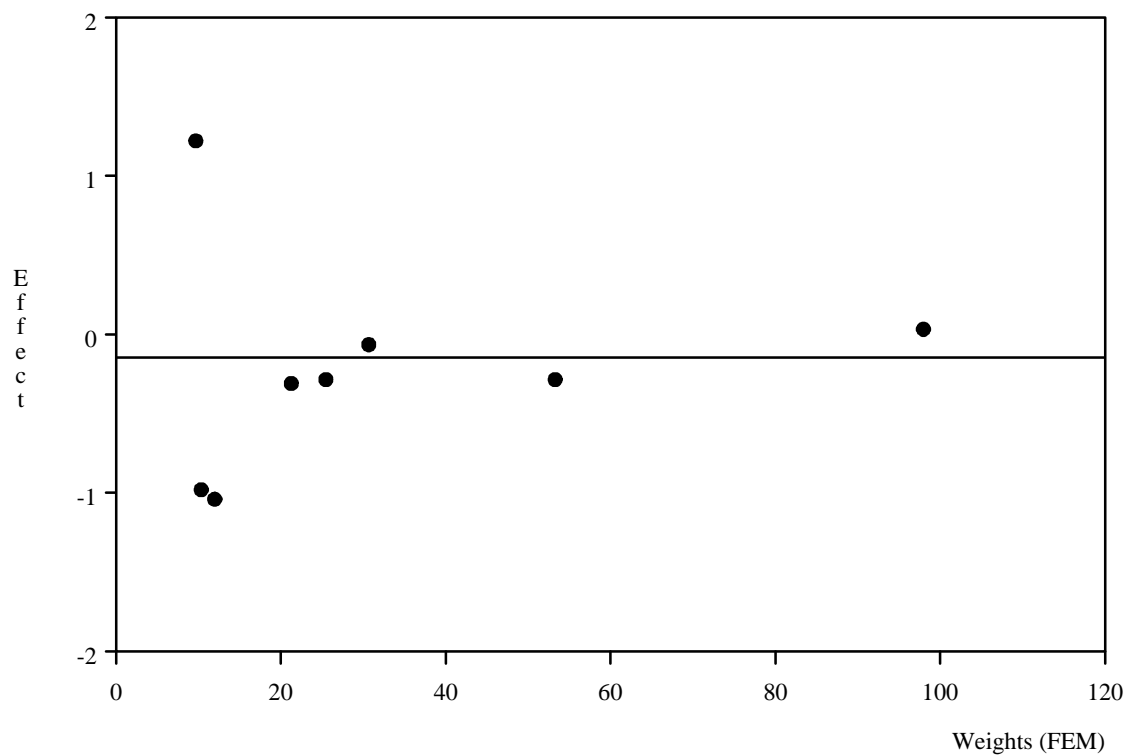
**Heterogenität** Die Heterogenitätsstatistik der acht Studien liefert mit 40.316 ( $p < 0.0001$ ) ein signifikantes Ergebnis, im wesentlichen durch drei Studien bedingt. Bei den drei Studien mit starken Abweichungen handelt es sich um die Studien vs. Piroxicam<sup>40</sup>, Sulindac<sup>47</sup> und ASS<sup>11</sup> (Anteile dieser Studien an der Heterogenitätsstatistik: 18.173, 9.529, 7.172, insgesamt: 34.874). Dagegen bilden die Studien vs. Ibuprofen und Naproxen eine recht homogene Gruppe (vergleiche Abbildung 2 und Tabellen O3 und O9 im Anhang II).

**Primäre Analyse** Der REM Test für den Behandlungseffekt liefert kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.1948$ ). Die Schätzung des globalen Effektes im REM liefert -0.211, 95% Konfidenzintervall [-0.53, 0.11]. Unterschiede in der Wirkung zwischen SAM und NSAIDs konnten demnach nicht nachgewiesen werden. Dies ist jedoch keine Äquivalenzaussage, da keine Tests auf Nichtunterlegenheit (einseitige Äquivalenz) durchgeführt wurden. Der wegen der großen Heterogenität nicht zulässige FEM-Test würde gerade ein signifikantes Ergebnis zugunsten SAM liefern.



**Abbildung 2:** Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. NSAID (Forest-Plot)

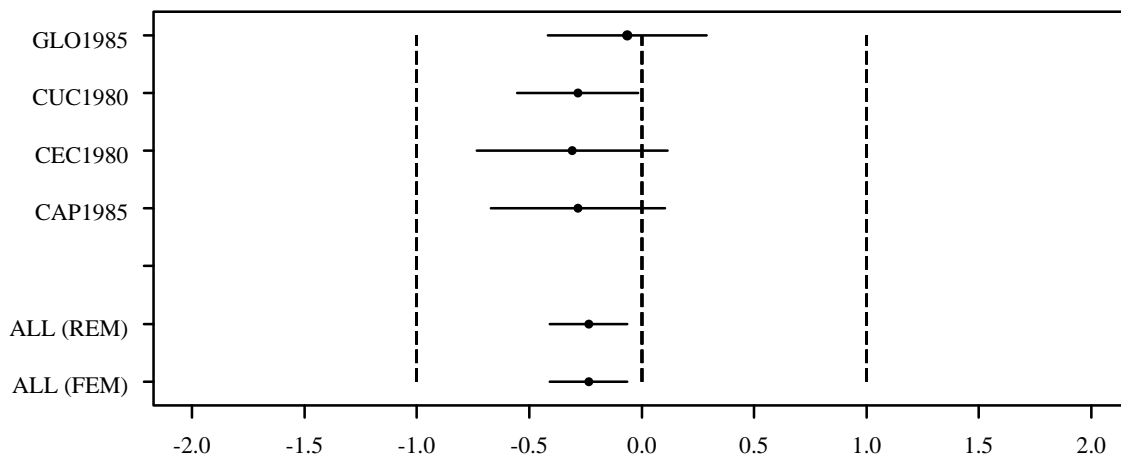
**Bias** Der sogenannte Funnel-Plot (Abbildung 3) liefert keinen Hinweis auf einen Selektionsbias. Diese Graphik ist jedoch wegen der kleinen Anzahl von Studien wenig aussagekräftig. Ein Selektionsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden.



**Abbildung 3:** Funnel-Plot zur Abschätzung des Selektionsbias, SAM vs. NSAID



**Subanalyse SAM vs. Ibuprofen** Die vier Studien vs. Ibuprofen<sup>10,14,19,29</sup> liefern ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SAM ( $p = 0.0068$ ). Der Effektschätzer liefert jedoch mit  $-0.237$  einen sehr kleinen Wert, 95% Konfidenzintervall  $[-0.41, -0.07]$ . Da die Ergebnisse homogen sind (Heterogenitätsstatistik = 1.204,  $p = 0.7520$ , FEM-Resultat = REM-Resultat), kann das Resultat des FEM- Tests herangezogen werden (Tabelle O6).



**Abbildung 4:** Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, SAM vs. Ibuprofen (Forest-Plot).

**Sensitivitätsanalysen** Die Sensitivitätsanalysen liefern zum Teil wesentlich andere Ergebnisse, als die primäre Analyse und damit Hinweise auf die Ursachen der Heterogenität (siehe Tabelle O9 im Anhang II).

1. Wie oben erwähnt, differieren die REM-Ergebnisse stark von den FEM-Ergebnissen, weshalb diese nicht verwendet werden dürfen.
2. Die Elimination der drei Studien mit den größten Anteilen an der Heterogenitätsstatistik beeinflusst den Behandlungseffekt nicht wesentlich (REM-Schätzer:  $-0.14$  und 95% Konfidenzintervall  $[-0.30, 0.02]$ ). Die drei eliminierten Studien hatte Sulindac, Piroxicam, ASS als Kontrollmedikation. Von den verbliebenen fünf Studien sind vier vs. Ibuprofen und eine vs. Naproxen, das heißt, die Heterogenität könnte im wesentlichen durch die Kontrollmedikation bestimmt sein.
3. Beschränkt man die MA auf die vier Studien mit der SAM-Dosis 1200mg/die<sup>11,13,29,40</sup>, bleibt eine deutliche Heterogenität ( $p < 0.0001$ ). Demnach ist die Heterogenität nicht in erster Linie durch Dosis bedingt.
4. Wenn man ausschließlich die Studien betrachtet, die mit einem „total score“ in die primäre Analyse eingehen (Elimination der Studien<sup>11,47</sup> (Zielgröße Ruheschmerz) und<sup>40</sup> (Zielgröße: Nachtschmerz)), so bildet sich die gleiche Untergruppe wie in der 2. Sensitivitätsanalyse. Es kann zwischen einem Einfluß der Kontrollmedikation und/oder der Zielgröße auf die Heterogenität nicht differenziert werden.

**Wirkungseintritt** Eine Untersuchung des Wirkungseintritts aus den Daten der Studien ist nicht möglich, da die Zeitraster der Erhebungen zu grob (max. drei Messungen) waren, nicht vergleichbar sind und die früheste Zwischenerhebung am 13. Tag stattfand (in einer Studie<sup>11</sup>). Die Richtigkeit der Aussagen bezüglich des Wirkungseintrittes in den Publikationen, waren aus den Angaben nicht nachvollziehbar.

---

## 4. Ergebnisse: Oxaceprol

### Such- und Selektionsergebnisse

Der Such- und Selektionsprozess ist in Tabelle 4 dargestellt; der Aufbau entspricht der Tabelle 2.

Von der AkdÄ wurden folgende fünf Artikel zur Verfügung gestellt: <sup>4,6,54,58,60</sup>. Durch die Suche via MEDLINE wurden zwei Publikationen (davon eine neue) und durch EMBASE sechs Publikationen (wovon eine Veröffentlichung zuvor bekannt war) ermittelt. Weder durch die Suche bei der CC noch im CCT Register konnten relevante Studien oder Reviews ermittelt werden. Das heißt, die Cochrane Collaboration hat sich bisher mit Oxaceprol nicht beschäftigt. Die Beschaffung der nötigen Literatur nach dem Suchprozess war schwierig und drei Publikationen, die über Referenzen von anderen Publikationen identifiziert wurden, konnten trotz großer Anstrengung (u.a. Nachfrage in französischen Universitäts- und Zentralbibliotheken) nicht beschafft werden und bleiben somit unberücksichtigt: Eine brasilianische Arbeit von CHAHADE und JOSEF<sup>16</sup>, eine französische Publikation von DREISER et. al.<sup>25</sup>, und eine deutsche Veröffentlichung von RICHTER und KING<sup>50</sup>. Nach der Elimination der Reviews und der nicht beschaffbaren Publikationen blieben noch 16 Studien.

In dem durch formale und inhaltliche Gründe für den Ausschluß definierten Selektionsprozess wurden insgesamt 12 Studien ausgeschlossen, so dass vier Studien für die Meta-Analyse übrig blieben.

**Tabelle 4:** Such- und Selektionsprozess für Oxaceprol: Anzahl der gefundenen und eingeschlossenen Veröffentlichungen, getrennt nach der Quelle

	AkdÄ	MEDLINE	EMBASE	Referenzen	Gesamt
Anzahl identifizierter Publikationen	5	2	6	9	20
davon keine klinische Studie (review)	0	0	1 <sup>63</sup>	0	1
davon Publikation nicht beschaffbar	0	0	0	3 <sup>16,25,50</sup>	3
Anzahl identifizierter Studien	5	2	5	6	16
davon nicht zutreffende Indikation	0	1 <sup>56</sup>	1 <sup>43</sup>	0	2
davon nicht zutreffende Medikation	1 <sup>54</sup>	0	1 <sup>32</sup>	0	2
davon ungeeignetes Studien-Design (einarmig, Beobachtungsstudie)	0	0	0	4 <sup>22,26,27,44</sup>	4
davon nicht randomisiert	0	0	0	1 <sup>34</sup>	1
davon nötige Informationen nicht veröffentlicht	2 <sup>6,58</sup>	0	0	1 <sup>57</sup>	3
in die Meta-Analyse eingeschlossene Studien	2 <sup>4,60</sup>	1 <sup>4</sup>	3 <sup>4,30,31</sup>	0	4

Erläuterungen der Ausschlussgründe aus den Zeilen "nicht randomisiert" und "nötige Informationen nicht veröffentlicht" der Tabelle 4:

- BIEHL et al.<sup>6</sup>: In dieser monozentrischen Studie (Oxaceprol vs. Ibuprofen, N = 59) wurden ausschließlich Patienten mit Spondylarthrose einbezogen. Als Zielgrößen wurden mehrere Schmerz-Scores verwendet, bei denen die graphischen Verläufe ohne Streuungsparameter

---

gegeben wurden. Die Studie musste ausgeschlossen werden, weil die Gesamtfallzahl nicht auf die Therapiegruppen aufgeschlüsselt wurde. Eine weitere Schwäche ist: die Behandlung wurde bei eintretendem Erfolg abgebrochen, was zu einer (positiven) Verzerrung der Ergebnisse führt; die durchschnittliche Behandlungsdauer lag daher bei 22 Tagen (geplant: 30 Tage).

- KATONA und BLENGIO<sup>34</sup>: Die cross-over Studie (Oxaceprol vs. Placebo, N = 50) war nicht randomisiert („... los primeros 30 enfermos recibieron el medicamento en esta forma ...“).
- SOLIANO<sup>57</sup>: In dieser cross-over Studie (Oxaceprol vs. Placebo, N = 30) wurde kein verwendbarer Endpunkt (Schmerz- oder Funktions-Score) benutzt, sondern die "Notwendigkeit der Einnahme von ASS". Die Qualität der Publikation ist sehr gering. Eine Varianzanalyse-Tafel wird nicht präsentiert, ebenso wenig wurden Perioden- und Sequenzeffekte diskutiert. Der Autor stellt eine signifikante Verringerung der Einnahme von ASS durch die Gabe von Oxaceprol fest.
- STEINBACH und BAUER<sup>58</sup>: In der Studie (Oxaceprol vs. Diclofenac, N = 144) wurde der Lequesne-Index als Zielgröße verwendet. Es werden nur die Mediane berichtet, keine Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Autoren führten einen Vor-Nach-Vergleich durch, der in beiden Behandlungsgruppen nach 20 Tagen signifikant ist. Der Paarvergleich zwischen den Gruppen ist nicht signifikant, daraus wurde der unzulässige Schluss gezogen, dass die beiden Präparate gleich wirksam seien.

### **Charakteristika der ausgewählten Studien**

Eine Übersicht der Studien-Charakteristika und Details werden in den Listen G1 – G6 des Anhangs II gegeben. Die wichtigsten Kenngrößen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

**Design und Patienten** Alle vier Studien sind doppel-blind und randomisiert mit Parallelgruppen-Vergleich. Spalte 3 der Tabelle 5 ist zu entnehmen, ob es sich um monozentrische oder multizentrische Studien handelt; Detailangaben dazu sind der Liste G1 des Anhangs II zu entnehmen. Bei allen ausgewählten Studien handelt es sich um Vergleiche mit einer aktiven Kontrolle (insgesamt 467 Patienten), dabei untersuchten zwei Studien Oxaceprol vs. Diclofenac (343 Patienten) und zwei vs. Ibuprofen (124 Patienten). Alle Studienkollektive umfaßten sowohl Gon- als auch Coxarthrosen.

Das Geschlechtsverhältnis war innerhalb der Studien zwischen den Behandlungsgruppen recht homogen, schwankt jedoch zwischen den Studien beträchtlich: Männeranteil in den Oxaceprol-Gruppen: 38% bis 55%, in den Kontrollgruppen: 47% bis 55% (Liste G5 im Anhang II).

Die Altersverteilung war sowohl zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien recht homogen; die Spannweite der Mittelwerte des Alters in den Oxaceprol-Gruppen reicht von 55 bis 63 Jahren und in den Kontrollgruppen von 56 bis 61 Jahren (Liste G4 im Anhang II).

**Behandlungen** Eine Übersicht über Details der Studienmedikationen, insbesondere Medikation in den Vergleichsgruppen, ist in den Listen G2 und G3 des Anhangs II zu finden. Die Studienmedikationen wurden ausschließlich oral verabreicht. Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 20 und 27 Tagen. Die Tagesdosis betrug in drei Studien 1200 mg/die Oxaceprol, nur bei BAUER et al.<sup>4</sup> wurden 600 mg/die gegeben.

**Tabelle 5:** Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien: Oxaceprol

Studie	Medikation der Kontrollgruppe	Zentren	Lokalisationen	N	Männer	Frauen
BAUER et al. <sup>4</sup> 1999	Diclofenac	multicenter	hip+knee	124	68 ( 54.8%)	56 ( 45.2%)
HERRMANN et al. <sup>30</sup> 2000	Diclofenac	multicenter	hip+knee	219	92 ( 42.0%)	127 ( 58.0%)
HILDEBRANDT <sup>31</sup> 1995	Ibuprofen	monocenter	hip+knee	64	33 ( 51.6%)	31 ( 48.4%)
VAGT et al. <sup>60</sup> 1990	Ibuprofen	monocenter	hip+knee	60	28 ( 46.7%)	32 ( 53.3%)

**Sonstige Merkmale** Die Studien wurden in den Jahren 1990, 1995, 1999 und 2000 publiziert. Alle vier Studien wurden in Deutschland durchgeführt. Einige Autoren sind an mehreren Publikationen (und Studien) beteiligt. Über eine externe biometrische Auswertung wird nur bei VAGT et al.<sup>60</sup> berichtet. Angaben zum "Sponsoring" (Hersteller von Oxaceprol) werden in drei Publikationen<sup>4,30,60</sup> gemacht. In keiner der Publikationen wird über die Unabhängigkeit von Sponsoren bzw. auf eine Unterstützung durch staatliche oder andere "Non-Profit-Förderer" berichtet.

### Qualität der Studien

**Guideline-Kriterien** Die Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der Studien anhand der Guideline<sup>1</sup> sind den Listen Q1 – Q5 sowie den Tabellen Q1 und Q2 des Anhangs II zu entnehmen. Die Prüfung dieser Kriterien zeigt folgende besonders negative Fakten:

- Zwei der vier Studien<sup>30,31</sup> erwähnen keine Fallzahlplanung.
- In allen Studien liegen die Behandlungsdauern unter den empfohlenen vier Wochen und sind somit auch kürzer als in vielen anderen Studien mit NSAIDs<sup>59</sup>. Allerdings sollte bei Beschränkung des Zielkriteriums auf schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkungen auch bei wesentlich kürzeren Behandlungsdauern ein Ergebnis feststellbar sein.
- In keiner der Studien wurde – wie empfohlen – eine Untersuchung zur Lebensqualität durchgeführt.
- Die Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit Arthrosen nur eines Gelenks wurde in keiner Studie befolgt. Diese Forderung<sup>1</sup> wird allerdings nicht von allen Experten gestellt.
- Zwei Studien<sup>4,30</sup> legten sich nicht auf ein primäres Zielkriterium fest, sondern es werden mehrere Schmerz- und/oder Funktions-Scores erhoben und – ohne  $\alpha$ -Adjustierung – multiple Testergebnisse berichtet.
- In keiner Publikation wurde über Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität berichtet.

Tabelle Q1 des Anhangs II gibt Zahlen zu positiv und negativ beantworteten sowie zu nicht-beantwortbaren Fragen für die einzelnen Studien. Die "Qualitätsrate" (Verhältnis: positiv beantwortete Fragen / negativ beantwortete Fragen) reicht von 2.1<sup>60</sup> bis 5.5<sup>30</sup>, das heißt, bis zu einem Drittel der Gütekriterien, zu denen Angaben vorlagen, waren nicht erfüllt.

Für manche Kriterien konnten die benötigten Angaben nicht aus den Publikationen extrahiert werden; dafür wäre das Hinzuziehen des Studienprotokolls und des Abschlußberichts nötig gewesen. Im Evaluierungsbogen wurden für diese Kriterien "unknown" angekreuzt. Tabelle Q2 im Anhang II gibt Auskunft, wo und wie oft dies der Fall war. Die Anteile der nicht be-

---

antwortbaren Fragen reicht von 21.9% bis 24.2%, das heißt, die Publikationen sind nicht ausreichend informativ.

**Ergebnispräsentation** Die Präsentation der Ergebnisse in den Publikationen ist zum Teil unzureichend. Für die MA und die Beurteilung wichtige Angaben fehlen manchmal: Standardabweichungen und die Differenzen (Endwert – Anfangswert) sind zum Teil nicht gegeben. Zweimal mußten diese Werte aus Graphiken abgelesen werden. Einmal musste eine fehlende Standardabweichung nach dem im Methodenteil beschriebenen Vorgehen ersetzt werden. Die positive Ausnahme ist hier die Publikation von HERRMANN et al.<sup>30</sup>, auch die Studie von BAUER et al.<sup>4</sup> hat eine akzeptable Publikationsqualität.

**Interpretation** Die statistischen Resultate werden zum Teil in unzulässiger Weise interpretiert: Aus signifikanten Vor-Nach-Vergleichen in den beiden Behandlungsgruppen wird der unzulässige Schluß auf die Wirksamkeit beider Präparate gezogen (Paracetamol war immer als Notfallmedikation bis zu 3g/die zugelassen und eine physikalische Begleittherapie war Standard). In zwei Fällen wird aus dem nichtsignifikanten Vergleich beider Behandlungsgruppen auf gleiche oder ähnliche Wirksamkeit von Oxaceprol und Kontrollmedikation geschlossen. Die zwei neuesten Studien<sup>4,30</sup> sind als Äquivalenzstudien angelegt, wurden ordnungsgemäß durchgeführt und ausgewertet.

Die folgenden Zitate sind Beispiele unzulässiger Interpretationen statistischer Ergebnisse:

- HILDEBRANDT<sup>31</sup>: „Beide Medikationen beeinflussten die indikationstypischen Schmerzparameter und den Funktionsindex nach Lequesne günstig und statistisch signifikant ...“
- VAGT et al.<sup>60</sup>: „Beide Wirkstoffe führten während der durchschnittlich 26tägigen Prüfperiode zu einer signifikanten und klinisch bedeutsame Schmerzreduktion, ...“
- HILDEBRANDT<sup>31</sup>: „Der direkte Vergleich von Oxaceprol und Ibuprofen ... hat gezeigt, daß beide Substanzen bei Betrachtung aller erhobenen Daten gleichermaßen effektiv ... sind.“
- VAGT et al.<sup>60</sup>: „Im direkten randomisierten, doppelt-blinden Vergleich wurde gezeigt, daß Oxaceprol und Ibuprofen in der oralen Dosierung von 1200mg/Tag ... therapeutisch gleichermaßen effektiv sind.“

### **Quantitative Datenzusammenfassung: Vergleich Oxaceprol vs. NSAIDs**

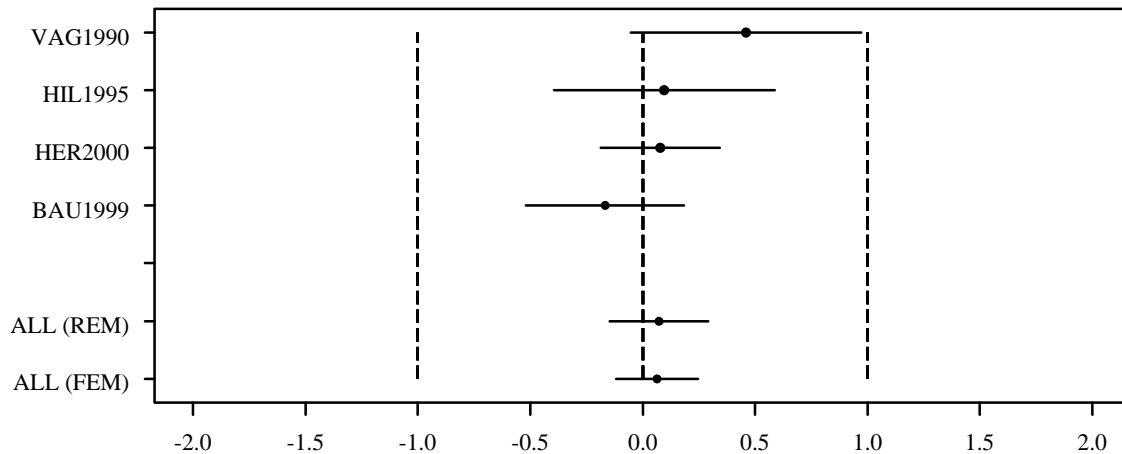
Als Maß wurde immer die standardisierte Differenz der Score-Werte am Ende der Behandlungsphase verwendet. Negative Werte sprechen für einen Vorteil von Oxaceprol.

Es standen keine placebo-kontrollierten Studien für die Meta-Analyse zur Verfügung, daher beschränkte sich die quantitative Analyse auf den Vergleich von Oxaceprol gegen aktive Kontrollen. Als primäre Analyse wird Oxaceprol gegen NSAIDs betrachtet. Hier gingen je zwei Studien Oxaceprol vs. Diclofenac bzw. vs. Ibuprofen ein. In zwei Subanalysen wurden jeweils die Studien mit der gleichen Kontrollmedikation zusammengefaßt. Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Stabilität der Ergebnisse durchgeführt.

**Heterogenität** Die Heterogenitätsstatistik der vier Studien (Oxaceprol vs. NSAIDs) liefert mit 3.979 kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.2637$ ). Die größten Anteile daran haben VAGT et al.<sup>60</sup> und BAUER et al.<sup>4</sup> (2.299, 1.651); vergleiche Tabelle O10 im Anhang II.

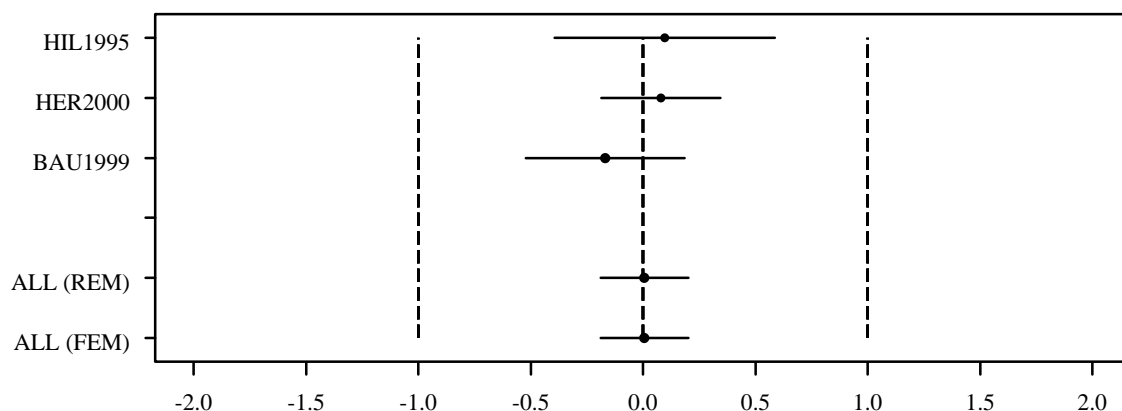
**Primäre Analyse** Der FEM Test für den Behandlungseffekt liefert kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.4956$ ). Die Meta-Analyse Schätzung des Effektes im FEM liefert 0.063, 95% Konfidenzintervall: [-0.12, 0.25]. Die Ergebnisse im REM sind vergleichbar (Effektschätzer: 0.072, 95% Konfidenzintervall: [-0.15, 0.29]), vergleiche Abbildung 5.

**Bias** Die Untersuchung eines Selektionsbias mit Hilfe des Funnel-Plots ist bei vier Studien nicht sinnvoll. Den medizinischen Experten sind Studien bekannt, die abgebrochen und nicht publiziert wurden und in dieser Analyse nicht enthalten sind. Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden.



**Abbildung 5:** Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, Oxaceprol vs. NSAID (Forest-Plot)

**Subanalysen** Die Analyse der beiden Studien vs. Diclofenac<sup>4,30</sup> liefern eine für Oxaceprol etwas günstigere Effektschätzung (-0.011) als die der beiden Studien vs. Ibuprofen<sup>31,60</sup> (0.270). Der Unterschied ist jedoch unbedeutend.



**Abbildung 6:** Effektschätzer und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, Oxaceprol vs. NSAID, Zielgröße: Lequesne-Index (Forest-Plot)

**Sensitivitätsanalysen** Die Sensitivitätsanalysen (vergleiche Tabelle O16 im Anhang II) zeigen, wie aufgrund der geringen Heterogenität zu erwarten, im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie die primäre Analyse, somit ist das Ergebnis als stabil zu bezeichnen. Eine Überlegenheit bezüglich einer der beiden Behandlungen kann in keinem der Fälle festgestellt werden.

1. Aufgrund der geringen Heterogenität liegen die REM Ergebnisse dicht bei denjenigen unter Zugrundelegung eines FEM.

- 
2. Die Studie <sup>60</sup>, die als einzige als Zielkriterium nicht den Lequesne-Index verwendet, liefert das für Oxaceprol ungünstigste Ergebnis. Eine Analyse der drei übrigen Studien <sup>4,30,31</sup> erbringt für den Behandlungseffekt ein der primären Analyse vergleichbares Ergebnis, siehe Abbildung 6.

**Wirkungseintritt** Eine Untersuchung des Wirkungseintritts aus den Daten der Studien ist nicht möglich, da der Lequesne-Index lediglich am Ende der Behandlungszeit ermittelt wurde.

## 5. Diskussion

Die Untersuchungen mussten sich auf eine Prüfung der antirheumatischen Wirksamkeit, auch als SYSADOA, beschränken, da nur zu dieser Fragestellung verwertbare Studien gefunden wurden. Der Prüfung von DMOAD-Eigenschaften ist nicht möglich, da keine RCTs publiziert sind, die diese Eigenschaften untersuchen, und da die ermittelten Parameter und kurzen Studiendauern diese Prüfung nicht zulassen.

### S-Adenosylmethionin

Von den zahlreichen publizierten Studien liefern nur wenige Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von SAM. Es konnten nur zwei placebo-kontrollierte und acht Vergleichsstudien mit NSAIDs in die Meta-Analysen einbezogen werden. Die in den Publikationen gemachten Aussagen zur Wirksamkeit von SAM (auch als SYSADOA) sind teilweise nicht haltbar; sie beruhen zum Teil auf unzulässigen Schlüssen aus den statistischen Resultaten. Ein Wirksamkeitsnachweis (Überlegenheit vs. Placebo) wurde in keiner der beiden verwertbaren placebo-kontrollierten Studien geführt und konnte auch durch die Meta-Analyse nicht erbracht werden. Allerdings konnten in die MA nur drei "Studien" einbezogen werden, wovon zwei durch Aufsplitten einer Studie entstanden sind. Die Ergebnisse der drei Studien sind derart heterogen, dass eine generelle Aussage nicht möglich ist. Diese Heterogenität wird im wesentlichen durch die "aufgesplitteten Studien" BRADLEY et al. (A) und BRADLEY et al. (B) hervorgerufen<sup>7</sup>.

Der Nachweis einer Äquivalenz oder Überlegenheit gegenüber einer Behandlung mit NSAIDs durch eine MA ist ebenfalls nicht möglich. Auch hier sind die Ergebnisse der acht einbezogenen Studien sehr heterogen, teilweise widersprüchlich. Dies kann durch eine unterschiedliche Wirksamkeit der in den Studien als Kontrollmedikation eingesetzten NSAIDs begründet sein. Eine (post hoc) Subanalyse der vier Studien vs. Ibuprofen ergibt nominell eine signifikante Überlegenheit von SAM. Die Resultate dieser Studien sind homogen, die Ergebnisse der Meta-Analysen nach dem "Fixed-Effect-Model" und "Random-Effects-Model" stimmen überein. Der errechnete Effekt ist allerdings gering: ca. ¼ Standardabweichung des Schmerz-Scores.

Die Ergebnisse für die placebo-kontrollierten Studien und die Studien vs. Ibuprofen passen nicht zusammen, falls man von einer symptomatischen Wirksamkeit von Ibuprofen ausgeht: Ein Vorteil gegenüber Placebo ist nicht nachweisbar, jedoch zeigt sich eine überlegene Wirkung im Vergleich zu Ibuprofen. Aufgrund dieser Widersprüche, aufgrund der schlechten methodischen Qualität (fast aller) Studien, aufgrund der Beschränkung der Untersuchungen fast ausschließlich auf Italien, und weil es sich mit einer Ausnahme um Studien handelt, die vor 1987 durchgeführt wurden, sind Zweifel an diesem Hinweis auf einen eventuellen Effekt von SAM – aufgezeigt durch einen indirekten Schluß über eine postulierte langzeitige Ibuprofen-Wirkung – angebracht. Auch falls ein schlüssiger Äquivalenz-Nachweis zu Ibuprofen (oder zu einem anderen NSAID) vorläge, könnte daraus nicht ohne weiteres auf eine langzei-

---

tige Wirkung von SAM geschlossen werden, da für NSAIDs nur kurzzeitige schmerzlindernde Wirkungen eindeutig belegt sind.

Trotz einer Synthese aller verfügbaren Daten aus placebo-kontrollierten Studien kann derzeit keine schlüssige Aussage zur Wirksamkeit von SAM gemacht werden; ausreichende Evidenz für einen solchen Schluß liegt nicht vor. Allenfalls liefern die Studienergebnisse einen Hinweis auf Vorliegen eines (kleinen) Effektes. Falls die Abklärung eines solchen eventuellen Effektes (ca.  $\frac{1}{2}$  Standardabweichung des Schmerz-Scores) bedeutsam erscheint, wäre er durch eine pivotale placebo-kontrollierte klinische Studie mit kontrollierter Notfallbehandlung ("rescue medication") zu belegen.

Die Vergleichsstudien gegen aktive Kontrollen (NSAIDs) können weder die Über- noch die Unterlegenheit von SAM belegen, auch kann nicht auf Äquivalenz geschlossen werden. Bei einer Wertung der Ergebnisse dieser MA müssen einerseits die vielen Schwachstellen der einbezogenen Studien, die im Ergebnisteil dargestellt sind, berücksichtigt werden, andererseits auch die Kompromisse, die (aufgrund der schlechten Datenlage) bei der Wahl des Zielkriteriums und bei fehlenden Angaben zur Standardabweichung in der MA gemacht werden mußten. Falls der Nachweis einer Ersetzbarkeit von Ibuprofen (oder anderer NSAIDs) durch SAM auch als SYSADOA erbracht werden soll, wäre die Durchführung kontrollierter, einseitiger Äquivalenz-Studien (d.h. ein Nicht-Unterlegenheitsnachweis) nötig. Da der indirekte Schluß über eine Äquivalenz-Studie vs. NSAID wegen der Zweifel an der langzeitigen Wirkung der NSAIDs nicht als eindeutiger Wirksamkeitsnachweis interpretiert werden kann, wären zur Klärung der Wirksamkeitsfragen dreiarmlige Studien (SAM, NSAID, Placebo) mit ausreichender Beobachtungsdauer und kontrollierter "rescue medication" (Verwendung entspricht Therapieversager) das richtige Forschungsinstrument. Wenn eine Placebokontrolle aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar sein sollte, wäre ersatzweise eine Studie gegen eine aktive Kontrolle mit geeignetem Zielkriterium (an mehreren Zeitpunkten gemessen) durchzuführen. Aufgrund der in der Subanalyse generierten Hinweise auf Effekte, die denen von Ibuprofen vergleichbar sind, erscheint eine Klärung dieser Fragen durch kontrollierte Studien *lege artis*, bei denen die Unabhängigkeit vom Sponsor sichergestellt sein sollte, angebracht.

## **Oxaceprol**

Von den zahlreichen publizierten Studien liefern nur wenige Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Oxaceprol. Es konnten nur vier Vergleichsstudien mit NSAIDs in die Meta-Analysen einbezogen werden. Akzeptable placebo-kontrollierte klinische Studien mit Oxaceprol konnten nicht identifiziert werden. Ein Wirksamkeitsnachweis für Oxaceprol (auch im Sinne von SYSADOA oder DMOAD) liegt damit nicht vor und jegliche Evidenz für eine langfristige symptomatische Wirksamkeit von Oxaceprol bei Arthrosen fehlt bisher.

Eine zusammenfassende Auswertung der vier kontrollierten Studien gegen aktive Kontrollen (zweimal vs. Diclofenac, zweimal vs. Ibuprofen) kann einen Unterschied in den Effekten von Oxaceprol und diesen NSAIDs nicht belegen. Der Schätzwert der Differenz zwischen den Effekten ist praktisch Null. Aus diesem nichtsignifikanten Resultat eines Tests auf Unterschied darf jedoch nicht auf Äquivalenz geschlossen werden, auch wenn das errechnete Konfidenzintervall für die Effekt-Differenz klein ist ( $\pm \frac{1}{4}$  Standardabweichung). Dafür wäre eine Meta-Analyse zur einseitigen Äquivalenz-Fragestellung (Hypothese: keine bedeutsame Unterlegenheit von Oxaceprol) mit vorgegebener Schranke  $\delta$  für die klinisch nicht-relevante Effekt-Differenz nötig. Eine solche Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da die dafür benötigten Angaben für zwei der vier Studien fehlen. Die beiden rezentesten Studien wurden allerdings als Äquivalenzstudien angelegt und durchgeführt. Beide berichten über einen gesicherten Nachweis der "Nicht-Unterlegenheit" von Oxaceprol, einmal gegen Diclofenac, das



---

andere Mal gegen Ibuprofen. Bezüglich der Aussagekraft eines solchen Äquivalenz-Nachweises für eine Langzeitwirkung über einen indirekten Schluß, vgl. die entsprechenden Aussagen zu SAM. Hinsichtlich einer SYSADOA-Wirksamkeit sind die Äquivalenznachweise in den Studien<sup>4,30</sup> für Oxaceprol ohne Bedeutung, da für NSAIDs keine langfristigen derartigen Wirkungen nachgewiesen ist<sup>9</sup>.

Der Zusammenhang der beobachteten Wirkungen mit den Behandlungen ist auch wegen der routinemäßigen physiotherapeutischen Begleittherapie und der zulässigen nichtkontrollierten Paracetamolgabe fraglich. Zweifel an den ermittelten Ergebnissen sind auch aufgrund einer Reihe weiterer Schwachstellen der Studien und aufgrund der unvermeidbaren Protokollabweichungen bei der Durchführung der MA angebracht:

Als Zielkriterium mußte – abweichend vom Protokoll – in der Meta-Analyse ein gemischter Schmerz-Funktions-Score benutzt werden.

Bei den publizierten Ergebnissen der beiden Äquivalenzstudien handelt es sich um Resultate von "per protocol"-Auswertungen (die in Äquivalenzstudien angebracht sind). Die Zusammenfassung von zwei Äquivalenzstudien mit "per protocol"-Ergebnissen und zwei Studien zum Nachweis von Unterschieden mit "intention to treat"-Ergebnissen in einer MA ist eine Notlösung, um beim geringen Umfang verwertbarer Daten überhaupt eine Evidenz-Synthese durchführen zu können.

Alle einbezogenen Studien wurden von zwei (sich überschneidenden) Studiengruppen in Deutschland durchgeführt, die in einer engen Beziehung zum Sponsor (Hersteller von Oxaceprol) stehen.

Falls ein stichhaltiger Wirksamkeitsnachweis für Oxaceprol erbracht werden soll, sind placebo-kontrollierte Studien mit kontrollierter Notfallbehandlung ("rescue medication") unabdingbar. Ein indirekter Nachweis über Äquivalenz-Studien mit NSAIDs ist aus den bereits für SAM angeführten Gründen wenig aussagekräftig. Das geeignete Forschungsinstrument für die Klärung des gesamten Fragekomplexes wären dreiarmlige Studien der oben skizzierten Art mit ausreichender Beobachtungsdauer. Wenn eine Placebokontrolle aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar sein sollte, wäre ersatzweise eine Studie gegen eine aktive Kontrolle mit geeignetem Zielkriterium (an mehreren Zeitpunkten gemessen) durchzuführen. Aufgrund der Hinweise auf Effekte, die denen der NSAIDs vergleichbar sind, erscheint eine Klärung dieser Fragen durch kontrollierte Studien *lege artis*, bei denen die Unabhängigkeit vom Sponsor sichergestellt sein sollte, angebracht.

---

## 6. Referenzen

1. Altman R., Brandt K., Hochberg M.C., Moskowitz R. Design and Conduct of Clinical Trials in Patients with Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1996; **4**: 217-43.
2. Arnold L.M., Keck P.E.jr., Welge J.A. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; **41**: 104-13.
3. Ballabio C., Caruso I. Le traitement médical de la coxarthrose. *Europa Medica* 1978; **2**: 313-9.
4. Bauer H.W. et al. Oxaceprol is as effective as diclofenac in the therapy of osteoarthritis of the knee and hip. *Clinical Rheumatology* 1999; **18**: 4-9.
5. Berger R., Nowak H. A new medical approach to the treatment of osteoarthritis. Report of an open phase IV study with ademetionine (Gumbaral). *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 84-8.
6. Biehl G., Bayer I., Schäferhoff P. Therapie von Spondylarthrosen: Klinischer Vergleich von Oxaceprol mit Ibuprofen. *extracta orthopaedica* 1993; **16**: 18-22.
7. Bradley J.D. et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of intravenous loading with S-adenosylmethionine (SAM) followed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 1994; **21**: 905-11.
8. Bruckle W., Lautenschlager J. Die Therapie der generalisierten Tendomyopathie. *Aktuelle Rheumatologie* 1995; **20**: 13-9.
9. Brune K., Lemmer B. Homöopathikum ist Diclofenac ebenbürtig?! Stellungnahme gegen eine Irreführung. *Orthopäde* 2000; **29**: 271-2.
10. Capretto C., Cremona C., Canaparo L. A Double-blind controlled study of S-Adenosylmethionine (SAME) v. Ibuprofen in Gonarthrosis, Coxarthrosis and Spondylarthrosis. *Clinical Trials Journal* 1985; **22**: 15-24.
11. Caroli A. Studio in doppio cieco SAME (capsule) - aspirina nell'osteoartrosi.; (Double-blind study of SAME (capsules) and aspirin in osteoarthritis). *Giornale die clinica medica* 1980; **61**: 844-57.
12. Caruso I. et al. Antidepressant activity of S-adenosylmethionine (letter). *Lancet* 1984; **1**: 904-.
13. Caruso I., Pietrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 66-71.

- 
14. Ceccato S., Cucinotta D., Carapezzi C., et al. Studio clinico in doppio cieco sull'effetto terapeutico della SAME e dell'ibuprofen nella patologia degenerativa osteoarticolare. *Giornale di clinica medica* 1980; **61**: 148-62.
  15. Ceccato S., Cucinotta D., Carapezzi C., Passeri M. Indagine clinica aperta e comparativa sull'impiego della SAME e del ketoprofen nell'osteoartrosi. *Progr Med* 1979; **35**: 177-91.
  16. Chahade W., Josef H. Relatório preliminar do estudo duplamente cegodel hidroxiprolina em osteoartrose. *Revta Bras Clin Therap* 1972; **1**: 425-8.
  17. Chocair P.R. et al. Does low-dose allopurinol, with azathioprine, cyclosporin and prednisolone, improve renal transplant immunosuppression? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1995; **370**: 205-8.
  18. Connolly C.S., Kantor G.R., Menduke H. Hepatobiliary pruritus: What are effective treatments? *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; **33**: 801-5.
  19. Cucinotta D., Mancini M., Ceccato S., Castino E. Studio clinico controllato sull'attività della SAME somministrata per via orale nella patologia degenerativa osteo-articolare.; (Controlled clinical study of SAME (S-adenosylmethionine) administered orally in degenerative osteoarticular pathology). *Giornale di clinica medica* 1980; **61**: 553-66.
  20. DerSimonian R., Laird NM. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; **7**: 177-88.
  21. di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 60-5.
  22. Diehl K., Fallot-Burghardt W., Frie A. Die Therapie der Gonarthrose mit Oxaceprol. *Therapiewoche* 1985; **35**: 51-7.
  23. Dieppe P., Cushnaghan J., Jasani M.K., McCrae F., Watt I. A two-year, placebo-controlled trial of non-steroidal anti-inflammatory therapy in osteoarthritis of the knee joint. *British Journal of Rheumatology* 1993; **32**: 592-600.
  24. Domljan Z., Vrhovac B., Duerrigl T., Pucar I. A double-blind trial of ademetionine vs naproxen in activated gonarthrosis. *International Journal of clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 1989; **27**: 329-33.
  25. Dreiser R.L., Bonnet C., Conrozier T., et al. Etude multicentrique contrôlée contre placebo, de l'oxacéprol dans le traitement au long cours de l'arthrose et de la gonarthrose. *Synoviale* 1996; **48**: 34-43.
  26. Finkbeiner G.F. Konservative Behandlung der Gonarthrose mit Oxaceprol. *Therapiewoche* 1986; **36**: 116-9.
  27. Franz M. Die Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen mit Oxaceprol. *Rheuma* 1992; **12**: 137-41.

- 
28. Gerdle B., Elert J. Disability and impairment in fibromyalgia syndrome: possible pathogenesis and etiology. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine* 1995; **7**: 189-232.
  29. Glorioso S. et al. Double-blind multicentre study of the activity of S-adenosylmethionine in hip and knee osteoarthritis. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1985; **5**: 39-49.
  30. Herrmann G. et al. Oxaceprol is a well-tolerated therapy for osteoarthritis with efficacy equivalent to diclofenac. *Clinical Rheumatology* 2000; **19**: 99-104.
  31. Hildebrandt H.D. Therapie von Gon- und Coxarthrosen. Klinischer Vergleich von Oxaceprol und Ibuprofen. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1995; **71**: 1742-8.
  32. Juvin E. Essai pragmatique de l'oxaceprol 200mg dans le traitement au long cours de l'arthrose des membres inferieurs. *Semaine de Hopitaux* 1998; **74**: 47-57.
  33. Kaczmarek D., Hohlfeld T., Wambach G., Schror K. The actions of lovastatin on platelet function and platelet eicosanoid receptors in type II hypercholesterolaemia. A double-blind, placebo-controlled, prospective study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1993; **45**: 451-7.
  34. Katona G., Blengio J. N-Acetil-Hidorxirolina en el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa. *Revista médica del hospital general* 1973; **36**: 115-26.
  35. König H. A long-term (two years) clinical trial with S-adenosylmethionine for the treatment of osteoarthritis. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 89-94.
  36. König H., Saal J. Quantitativ ausgewertete Kernspintomographie als Therapiekontrolle des nicht-steroidalen Antirheumatikums Ademetionin: Pilotstudie bei Gonarthrose-Patienten.; (Quantitatively evaluated magnetic resonance tomography as a therapeutic follow-up of the nonsteroidal antirheumatic ademetionin: a pilot study in patients with gonarthrosis). *ROFO Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der neuen bildgebenden Verfahren* 1990; **152**: 214-9.
  37. König H., Stahl H., Sieper J., Wolf K.J. Magnetresonanztomographie der Fingerpolyarthrose: Morphologie und Knorpelsignalverhalten unter Ademetionintherapie.; (Magnetic resonance tomography of finger polyarthrosis: morphology and cartilage signals after ademetionine therapy). *Aktuelle Radiologie* 1995; **5**: 36-40.
  38. Kremer J.M. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation. *Lipids* 1996; **31**: 243-7.
  39. Lequesne M. et al. Guidelines for Testing Slow Acting Drugs in Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; **21**: 65-73.
  40. Maccagno A., Di Giorgio E.E., Caston O.L., Sagasta C.L. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 72-7.

- 
41. Marcolongo R. et al. Double-blind multicentre study of the activity of S-Adenosyl-Methionine in Hip and Knee Osteoarthritis. *Current Therapeutic Research* 1985; **37**: 82-94.
  42. McAlindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis. *JAMA* 2000; **283**: 1469-75.
  43. Menge M. Therapie der chronischen Polyarthrit. Vergleichsstudie Oxaceprol versus Diclofenac. *Therapiewoche* 1996; **46**: 1666-9.
  44. Michael J. Die Therapie von Coxarthrosen und Gonarthrosen mit Oxaceprol. *Therapiewoche* 1986; **36**: 3076-81.
  45. Montrone F. et al. Double-blind study of S-Adenosyl-Methionine versus Placebo in Hip and Knee Arthrosis. *Clinical Rheumatology* 1985; **4**: 484-5.
  46. Müller-Faßbender H. Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 81-3.
  47. Pellegrini P. La S-adenosil-metionina (SAME) nell'osteoartrosi; studio in doppio cieco crossover per via orale.; (S-adenosylmethionine (SAME) in osteoarthritis; a double-blind crossover peroral study). *Giornale di clinica medica* 1980; **61**: 616-27.
  48. Polli E., Cortellaro M., Parrini L., Tessari L., Chériè Lignière G. Aspetti farmacologici e clinici della solfo-adenosil-metionina (SAME) nella artropatia degenerativa primaria (osteoartrosi); (Pharmacological and clinical aspects of S-adenosylmethionine (SAME) in primary degenerative arthropathy (osteoarthritis)). *Minerva medica* 1975; **66**: 4443-59.
  49. Reilly M.P. et al. A randomized, placebo-controlled, crossover study of E5510 and aspirin in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1999; **33**: 12-8.
  50. Richter R., King O. Vergleich der Wirksamkeit oraler Gaben von Oxaceprol und Ibuprofen in der Behandlung von Spondylarthrosen. *Jatros Rheumatol* 1993; **2**.
  51. Rochon P.A. et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Archives of Internal Medicine* 1994; **154**: 157-65.
  52. Rossy L.A. et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicine* 1999; **21**: 180-91.
  53. Sangha O., Liang M.H. Assessment outcomes of clinical drug trials in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1995; **7**: 352-5.
  54. Schubotz R., Hausmann L. Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen mit N-Azetil-hydroxyprolin. Ein Doppelblindvergleich mit Azetylsalicylsäure. *Therapiewoche* 1977; **27**: 4248-52.

- 
55. Schwarzer G, Galandi D, Antes G, Schumacher M. Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikations-Bias und Evidence-Based Medicine (EBM). *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2000; **31**: 1-21.
  56. Siebert W.T., Kopp P.E. Ticarcillin plus clavulanic acid versus moxalactam therapy of osteomyelitis, septic arthritis, and skin and soft tissue infections. *American Journal of Medicine* 1985; **79**: 141-5.
  57. Soliano A. Traitement par la N-acétyl-hydroxyproline en pathologie ostéo-articulaire. *Gaz méd de France* 1982; **89**: 1651-4.
  58. Steinbach K., Bauer H.W. Klinischer Vergleich von Oxaceprol und Diclofenac bei Gon- und Koxarthrosen. *extracta orthopaedica* 1995; **18**: 18-21.
  59. Towheed T.E, Hochberg M.C. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1997; **26**: 755-70.
  60. Vagt C.W., Kaiser T., Leineweber G. Wirksamkeitsvergleich der oralen Therapie mit Oxaceprol versus Ibuprofen bei Gonarthrose und Coxarthrose. *Rheuma* 1990; **10**: 263-7.
  61. Vetter G. Double-blind comparative clinical trial with S-adenosylmethionine and indomethacin in the treatment of osteoarthritis. *American Journal of Medicine* 1987; **83**: 78-80.
  62. Victor N, Koch A. Zusammenfassung mehrerer Studien (Meta-Analyse). In: Rasch D, Herrendörfer G, Bock J, Victor N, Guiard V, eds. *Verfahrensbibliothek Versuchsplanung und -auswertung Band II*: Oldenbourg, 1996.
  63. Villani P., Bouvenot G. Approche de l'intensité de l'effet placebo dans l'évaluation des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente. *Presse Medicale* 1998; **27**: 211-4.
  64. Wacker F.K., König H. Quantitative evaluation of magnetic resonance imaging in long-term therapy: A pilot study in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Pharmaceutica* 1993; **43**: 253-60.
  65. White K.P., Harth M. An analytical review of 24 controlled clinical trials for fibromyalgia. *Pain* 1996; **64**: 211-9.
  66. Whitehead A, Whitehead JA. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Statistics in medicine* 1991; **10**: 1665-77.

---

## 7. Anhänge

### Anhang I – Studienselektion

Die Tabellen enthalten alle durch den Suchprozeß ermittelten Publikationen, einige Charakteristika und vor allem die Ausschlußgründe, die fettgedruckt sind. Es werden zuerst die Publikationen zu SAM und anschliessend die zu Oxaceprol aufgeführt.

Publication	clinical trial	Indication	Medication	controlled	study design	randomized	data available	comment	inclusion / exclusion
ARNOLD 2000 <sup>2</sup>	<b>review</b>	fibromyalgia	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
BALLABIO 1978 <sup>3</sup>	<b>review</b>	OA (hip)	other	-	-	-	-	reference	excluded
BERGER 1987 <sup>5</sup>	yes	OA	SAM	<b>no</b>	-	-	-	(MEDLINE)	excluded
BRADLEY 1994 <sup>7</sup>	yes	OA (knee)	SAM	placebo	parallel	yes	yes	AkdÄ, MEDLINE	included
BRUCKLE 1995 <sup>8</sup>	<b>review</b>	tendomyopathie	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
CAPRETTO 1985 <sup>10</sup>	yes	OA (knee, hip, spine)	SAM	ibuprofen	parallel	yes	yes	AkdÄ	included
CAROLI 1980 <sup>11</sup>	yes	OA (knee, hip)	SAM	aspirin	parallel	yes	yes	(MEDLINE), Italian	included
CARUSO 1984 <sup>12</sup>	yes	<b>rheumatoid arthritis</b>	SAM	placebo	parallel	yes	no (only depression score)	MEDLINE	excluded
CARUSO 1987 <sup>13</sup>	yes	OA (knee, hip, spine, hand)	SAM	naproxen and placebo	parallel	yes	yes	AkdÄ, (MEDLINE), 3 trt arms	included
CECCATO 1979 <sup>15</sup>	yes	OA	<b>Ketoprofen (K) vs SAM+K</b>	-	-	-	-	reference	excluded
CECCATO 1980 <sup>14</sup>	yes	OA	SAM	ibuprofen	parallel	yes	yes	reference, Italian	included
CHOCAIR 1995 <sup>17</sup>	yes	<b>immunosuppression</b>	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
CONNOLLY 1995 <sup>18</sup>	review	<b>pruritus</b>	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
CUCINOTTA 1980 <sup>19</sup>	yes	OA	SAM	ibuprofen	parallel	yes	yes	(MEDLINE), Italian	included



Publication	clinical trial	Indication	Medication	controlled	study design	randomized	data available	comment	inclusion / exclusion
DI PADOVA 1987 <sup>21</sup>	<b>review</b>	OA	SAM	-	-	-	-	(MEDLINE)	excluded
DIEPPE 1993 <sup>23</sup>	yes	OA (knee)	<b>other</b>	placebo	-	-	-	reference	excluded
DOMLIAN 1989 <sup>24</sup>	yes	OA (knee)	SAM	naproxen	parallel	<b>no</b>	-	AkdÄ, (MEDLINE)	excluded
GERDLE 1995 <sup>28</sup>	<b>review</b>	fibromyalgia syndrome	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
GLORIOSO 1985 <sup>29</sup> , MARCOLONGO 1985 <sup>41</sup>	yes	OA (knee, hip)	SAM	ibuprofen	parallel	yes	yes	AkdÄ, MEDLINE (GLO1985 only)	included
KACZMAREK 1993 <sup>33</sup>	yes	<b>hypercholesterolaemia</b>	other	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
KÖNIG 1987 <sup>35</sup>	yes	OA	SAM	<b>no</b>	-	-	-	(MEDLINE)	excluded
KÖNIG 1990 <sup>36</sup> , WACKER 1993 <sup>64</sup>	yes	OA (knee)	SAM	placebo	parallel	yes	<b>no</b>	MEDLINE <sup>36</sup> , AkdÄ <sup>64</sup> , EMBA-SE <sup>64</sup> (N=9), diagnostic study	excluded
KÖNIG 1995 <sup>37</sup>	yes	OA (finger)	SAM	placebo	-	<b>no</b>	-	MEDLINE, N=21, diagnostic study	excluded
KREMER 1996 <sup>38</sup>	<b>review</b>	rheumatic and inflammatory disease	other	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
MACCAGNO 1987 <sup>40</sup>	yes	OA (knee)	SAM	piroxicam	parallel	yes	yes	AkdÄ, MEDLINE	included
MONTRONE 1985 <sup>45</sup>	yes	OA (knee, hip)	SAM	placebo	parallel	<b>no</b>	no (only letter to the editor)	AkdÄ, (MEDLINE), N=76	excluded
MÜLLER-FASSBENDER	yes	OA (knee, hip, spine)	SAM	ibuprofen	parallel	yes	<b>no STD given and no impu-</b>	AkdÄ, MEDLINE N = 36	excluded

Publication	clinical trial	Indication	Medication	controlled	study design	randomized	data available	comment	inclusion / exclusion
1987 <sup>46</sup>							tation possible		
PELLEGRINI 1980 <sup>47</sup>	yes	OA	SAM	clinoril	cross-over	yes	yes	(MEDLINE), N=50, Italian	included
POLLI 1975 <sup>48</sup>	yes	OA	SAM	<b>no</b>	-	no	-	(MEDLINE), N=90, Italian	excluded
REILLY 1999 <sup>49</sup>	yes	<b>healthy volunteers</b>	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
ROCHON 1994 <sup>51</sup>	<b>review</b>	OA	other	-	-	-	-	EMBASE	excluded
ROSSY 1999 <sup>52</sup>	<b>review</b>	fibromyalgia	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded
SANGHA 1995 <sup>53</sup>	<b>review</b>	OA	-	-	-	-	-	EMBASE	excluded
VETTER 1987 <sup>61</sup>	yes	OA (knee, hip, spine)	SAM	indomethacin	parallel	yes	<b>no STD given and no imputation possible</b>	AkdÄ, MEDLINE	excluded
WHITE 1996 <sup>65</sup>	<b>review</b>	fibromyalgia	-	-	-	-	-	EMBASE, not in file	excluded

(MEDLINE) = found with “Clinical Trial” instead of “Randomized Controlled Trial”.

Publication	clinical trial	Indication	Medication	controlled	study design	randomized	data available	comment	inclusion / exclusion
BAUER 1999 <sup>4</sup>	yes	OA (knee, hip)	oxaceprol	diclofenac	parallel	yes	yes	AkdÄ, MEDLINE, EMBASE, N=150	included
BIEHL 1993 <sup>6</sup>	yes	OA (spine)	oxaceprol	ibuprofen	parallel	yes	<b>no, number of patients by treatment missing</b>	AkdÄ, N=59	excluded
CHAHADE 1972 <sup>16</sup>	?	OA	oxaceprol	-	-	-	-	reference, <b>paper not found</b>	excluded
DIEHL 1985 <sup>22</sup>	yes	OA (knee)	oxaceprol	oxaceprol + other	<b>obs study</b> (AWB)	no	-	reference, N=509	excluded
DREISER 1996 <sup>25</sup>									
	yes	OA (knee, hip)	oxaceprol	ibuprofen	parallel	yes	yes	EMBASE, N=64	included
JUVIN 1998 <sup>32</sup>	yes	OA (knee, hip)	<b>oxaceprol + CT</b>	CT	-	-	-	EMBASE, French	excluded
KATONA 1973 <sup>34</sup>	yes	OA	oxaceprol	placebo	cross-over	<b>no</b>	very weak! (Tab 3)	reference, Spanish	excluded
MENGE 1996 <sup>43</sup>	yes	<b>cP</b>	oxaceprol	diclofenac	parallel	yes	-	EMBASE	excluded
MICHAEL 1986 <sup>44</sup>	yes	OA (knee, hip)	oxaceprol	<b>no</b>	-	-	-	reference, N=50	excluded
RICHTER 1993 <sup>50</sup>	yes	OA (spine)	oxaceprol	ibuprofen	-	-	-	reference, <b>paper not found</b>	excluded
SCHUBOTZ 1977 <sup>54</sup>	yes	OA	<b>oxaceprol + asperin</b>	placebo + asperin	cross-over	yes	no pain assessment	AkdÄ	excluded
SIEBERT	yes	<b>osteomyelitis + other</b>	other	-	-	-	-	MEDLINE, not in file	excluded

Publication	clinical trial	Indication	Medication	controlled	study design	randomized	data available	comment	inclusion / exclusion
1985 <sup>56</sup>									
SOLLANO 1982 <sup>57</sup>	yes	OA	oxaceprol	placebo	cross-over	yes	wrong end-points	reference, N=30, French, only p-values and graphics	excluded
STEINBACH 1995 <sup>58</sup>	yes	OA (knee, hip)	oxaceprol	diclofenac	parallel	yes	no	AkdÄ, N=167	excluded
VAGT 1990 <sup>60</sup>	yes	OA (knee, hip)	oxaceprol	ibuprofen	parallel	yes	yes	AkdÄ, N=60	included
VILLANI 1998 <sup>63</sup>	review	OA	oxaceprol	-	-	-	-	EMBASE	excluded

---

## **Anhang II – Listen und Tabellen**

Die Listen enthalten alle Angaben und Resultate, die durch die Fragebögen extrahiert wurden.

Die Tabellen beinhalten zusammengefasste Ergebnisse der nicht ausgeschlossenen Studien.

--- LISTING G1 ---  
 --- DESIGN ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Medication (Con)	BLIND	DESIGN	CENTER	Location
Bauer 1999	Diclofenac	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+knee
Biehl 1993	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	monocenter	spine
Herrmann 2000	Diclofenac	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+knee
Hildebrandt 1995	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	monocenter	hip+knee
Soliano 1982	Placebo	double-blind	crossover-study	monocenter	hand+hip+spine+knee
Steinbach 1995	Diclofenac	double-blind	parallel-design	monocenter	hip+knee
Vagt 1990	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	monocenter	hip+knee

Medication (Ex)=SAME

Study	Medication (Con)	BLIND	DESIGN	CENTER	Location
Bradley 1994 (A)	Placebo	double-blind	parallel-design	monocenter	knee
Bradley 1994 (B)	Placebo	double-blind	parallel-design	monocenter	knee
Capretto 1985	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+spine+knee
Caroli 1980	Aspirin	double-blind	parallel-design	monocenter	hip+knee
Caruso 1987 (N)	Naproxen	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+knee
Caruso 1987 (P)	Placebo	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+knee
Ceccato 1980	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	unknown	hip+spine+knee
Cucinotta 1980	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	unknown	hip+spine+knee
Glorioso 1985	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	multicenter	hip+knee
Maccagno 1987	Piroxicam	double-blind	parallel-design	unknown	knee
Müller-Fassbender 1987	Ibuprofen	double-blind	parallel-design	monocenter	hip+spine+knee
Pellegrini 1980	other	double-blind	crossover-study	monocenter	hip+knee
Vetter 1987	Indomethacin	double-blind	parallel-design	unknown	hip+spine+knee

---

--- LISTING G2 ---  
--- EXPERIMENTAL MEDICATION ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Dosis	Route	Days
Bauer 1999	600	oral	20
Biehl 1993	1200	oral	22
Herrmann 2000	1200	oral	21
Hildebrandt 1995	1200	oral	24
Soliano 1982	600	oral	28
Steinbach 1995	1200	oral	20
Vagt 1990	1200	oral	27

Medication (Ex)=SAME

Study	Dosis	Route	Days
Bradley 1994 (A)	400 + 600	i.v. + oral	5 + 23
Bradley 1994 (B)	400 + 600	i.v. + oral	5 + 23
Capretto 1985	600	oral	30
Caroli 1980	1200	oral	42
Caruso 1987 (N)	1200	oral	30
Caruso 1987 (P)	1200	oral	30
Ceccato 1980	400	i.v.	30
Cucinotta 1980	600	oral	30
Glorioso 1985	1200	oral	30
Maccagno 1987	1200	oral	84
Müller-Fassbender 1987	1200	oral	28
Pellegrini 1980	600	oral	20
Vetter 1987	1200	oral	28

---

--- LISTING G3 ---  
--- CONTROL MEDICATION ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Medication (Con)	Dosis	Treatment Duration	Route
Bauer 1999	Diclofenac	75	20	oral
Biehl 1993	Ibuprofen	1200	22	oral
Herrmann 2000	Diclofenac	150	21	oral
Hildebrandt 1995	Ibuprofen	1200	24	oral
Soliano 1982	Placebo			
Steinbach 1995	Diclofenac	150	20	
Vagt 1990	Ibuprofen	1200	26	oral

Medication (Ex)=SAME

Study	Medication (Con)	Dosis	Treatment Duration	Route
Bradley 1994 (A)	Placebo			
Bradley 1994 (B)	Placebo			
Capretto 1985	Ibuprofen	1200	30	oral
Caroli 1980	Aspirin	3000	42	oral
Caruso 1987 (N)	Naproxen	750	30	oral
Caruso 1987 (P)	Placebo			
Ceccato 1980	Ibuprofen	1200	30	oral
Cucinotta 1980	Ibuprofen	1200	30	oral
Glorioso 1985	Ibuprofen	1200	30	oral
Maccagno 1987	Piroxicam	20	84	oral
Müller-Fassbender 1987	Ibuprofen	1200	28	oral
Pellegrini 1980	other	200	20	oral
Vetter 1987	Indomethacin	150	28	oral

---



--- LISTING G4 ---  
--- PATIENTS I ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Mean Age (Ex)	Mean Age (Con)	N	N (male, Ex)	N (female, Ex)	N (Ex)	N (male, Con)	N (female, Con)	N (Con)
Bauer 1999	57	58	124	34	28	62	34	28	62
Biehl 1993	55	54	59						
Herrmann 2000	63	61	219	42	68	110	50	59	109
Hildebrandt 1995	55	56	64	15	16	31	18	15	33
Soliano 1982	51	53	30	6	9	15	5	10	15
Steinbach 1995	59	59	144	34	39	73	40	31	71
Vagt 1990	59	59	60	14	16	30	14	16	30

Medication (Ex)=SAME

Study	Mean Age (Ex)	Mean Age (Con)	N	N (male, Ex)	N (female, Ex)	N (Ex)	N (male, Con)	N (female, Con)	N (Con)
Bradley 1994 (A)	59	57	48	3	21	24	4	20	24
Bradley 1994 (B)	61	66	33	13	4	17	13	3	16
Capretto 1985	56	55	103	14	36	50	20	33	53
Caroli 1980	59	61	60	10	20	30	14	16	30
Caruso 1987 (N)	58	58	392			197			195
Caruso 1987 (P)	58	60	387			197			190
Ceccato 1980	62	63	95	18	30	48	16	31	47
Cucinotta 1980	62	61	40	3	17	20	3	17	20
Glorioso 1985	58	58	150	30	45	75	30	45	75
Maccagno 1987	64	67	45	7	15	22	8	15	23
Müller-Fassbender 1987	54	54	36	14	4	18	16	2	18
Pellegrini 1980			50			25			25
Vetter 1987	64	65	36	8	10	18	7	11	18

---

--- LISTING G5 ---  
--- PATIENTS II ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	N	N (Ex)	% (male, Ex)	% (female, Ex)	N (Con)	% (male, Con)	% (female, Con)
Bauer 1999	124	62	55	45	62	55	45
Biehl 1993	59		0	100		0	100
Herrmann 2000	219	110	38	62	109	46	54
Hildebrandt 1995	64	31	48	52	33	55	45
Soliano 1982	30	15	40	60	15	33	66
Steinbach 1995	144	73	47	53	71	56	44
Vagt 1990	60	30	47	53	30	47	53

Medication (Ex)=SAME

Study	N	N (Ex)	% (male, Ex)	% (female, Ex)	N (Con)	% (male, Con)	% (female, Con)
Bradley 1994 (A)	48	24	12	88	24	17	83
Bradley 1994 (B)	33	17	76	24	16	81	19
Capretto 1985	103	50	28	72	53	38	62
Caroli 1980	60	30	33	67	30	47	53
Caruso 1987 (N)	392	197			195		
Caruso 1987 (P)	387	197			190		
Ceccato 1980	95	48	37	63	47	34	66
Cucinotta 1980	40	20	15	85	20	15	85
Glorioso 1985	150	75	40	60	75	40	60
Maccagno 1987	45	22	32	68	23	35	65
Müller-Fassbender 1987	36	18	78	22	18	89	11
Pellegrini 1980	50	25			25		
Vetter 1987	36	18	44	56	18	39	61

---

--- LISTING G6 ---  
--- PATIENTS III ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	N	MALES	FEMALES
Bauer 1999	124	68 ( 54.8%)	56 ( 45.2%)
Biehl 1993	59	( %)	( %)
Herrmann 2000	219	92 ( 42.0%)	127 ( 58.0%)
Hildebrandt 1995	64	33 ( 51.6%)	31 ( 48.4%)
Soliano 1982	30	11 ( 36.7%)	19 ( 63.3%)
Steinbach 1995	144	74 ( 51.4%)	70 ( 48.6%)
Vagt 1990	60	28 ( 46.7%)	32 ( 53.3%)

Medication (Ex)=SAME

Study	N	MALES	FEMALES
Bradley 1994 (A)	48	7 ( 14.6%)	41 ( 85.4%)
Bradley 1994 (B)	33	26 ( 78.8%)	7 ( 21.2%)
Capretto 1985	103	34 ( 33.0%)	69 ( 67.0%)
Caroli 1980	60	24 ( 40.0%)	36 ( 60.0%)
Caruso 1987 (N)	392	( %)	( %)
Caruso 1987 (P)	387	( %)	( %)
Ceccato 1980	95	34 ( 35.8%)	61 ( 64.2%)
Cucinotta 1980	40	6 ( 15.0%)	34 ( 85.0%)
Glorioso 1985	150	60 ( 40.0%)	90 ( 60.0%)
Maccagno 1987	45	15 ( 33.3%)	30 ( 66.7%)
Müller-Fassbender 1987	36	30 ( 83.3%)	6 ( 16.7%)
Pellegrini 1980	50	( %)	( %)
Vetter 1987	36	15 ( 41.7%)	21 ( 58.3%)

---

--- LISTING G7 ---  
 --- PRESENTED RESULTS ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	N	Medication (Con)	Efficacy vs Control	Safety	Safety vs Control
Bauer 1999	124	Diclofenac	=	+/-	+/-
Biehl 1993	59	Ibuprofen	+/-	++	+/-
Herrmann 2000	219	Diclofenac	=	+/-	++
Hildebrandt 1995	64	Ibuprofen	+/-	+/-	+/-
Soliano 1982	30	Placebo	++	++	+/-
Steinbach 1995	144	Diclofenac	+/-	+/-	+/-
Vagt 1990	60	Ibuprofen	+/-	+/-	+/-

Medication (Ex)=SAME

Study	N	Medication (Con)	Efficacy vs Control	Safety	Safety vs Control
Bradley 1994 (A)	48	Placebo	+/-	+/-	--
Bradley 1994 (B)	33	Placebo	+/-	+/-	--
Capretto 1985	103	Ibuprofen	+/-	+/-	++
Caroli 1980	60	Aspirin	++	+/-	++
Caruso 1987 (N)	392	Naproxen	+/-	+/-	++
Caruso 1987 (P)	387	Placebo	++	+/-	+/-
Ceccato 1980	95	Ibuprofen	+/-	+/-	++
Cucinotta 1980	40	Ibuprofen	+/-	+/-	++
Glorioso 1985	150	Ibuprofen	+/-	+/-	++
Maccagno 1987	45	Piroxicam	+/-	+/-	+/-
Müller-Fassbender 1987	36	Ibuprofen	+/-	+/-	+/-
Pellegrini 1980	50	other	++	+/-	+/-
Vetter 1987	36	Indomethacin	+/-	++	++

---

--- LISTING Q1 ---  
--- QUALITY OF GENERAL ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Intention	Sample Size	Duration	Alpha Level	Power Level
Bauer 1999	yes	no	no	yes	unknown
Biehl 1993	yes	no	no	unknown	unknown
Herrmann 2000	yes	yes	no	yes	unknown
Hildebrandt 1995	yes	yes	no	yes	unknown
Soliano 1982	yes	no	no	yes	unknown
Steinbach 1995	yes	no	no	yes	unknown
Vagt 1990	yes	no	no	yes	unknown

Medication (Ex)=SAME

Study	Intention	Sample Size	Duration	Alpha Level	Power Level
Bradley 1994	yes	yes	no	yes	yes
Capretto 1985	yes	no	yes	yes	unknown
Caroli 1980	yes	no	yes	yes	unknown
Caruso 1987	yes	no	yes	yes	unknown
Ceccato 1980	yes	no	yes	yes	unknown
Cucinotta 1980	yes	no	yes	yes	unknown
Glorioso 1985	yes	no	yes	yes	unknown
Maccagno 1987	yes	no	yes	yes	unknown
Müller-Fassbender 1987	yes	no	no	yes	unknown
Pellegrini 1980	yes	no	no	yes	unknown
Vetter 1987	yes	no	no	yes	unknown

---

--- LISTING Q2 ---  
 --- QUALITY OF INCL/EXCL ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Criteria	Classified	Class.	Condition	Radiograph	Source	Level of Sympt.	Inclusion	Exclusion	One Joint anal.	Sev. Homogen.
Bauer 1999	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Biehl 1993	no	yes	yes		unknown		unknown	no	no	yes	yes
Herrmann 2000	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Hildebrandt 1995	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	no
Soliano 1982	yes	yes	yes		yes	yes	no	no	yes	no	yes
Steinbach 1995	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Vagt 1990	yes	yes	unknown		yes	yes	yes	yes	yes	no	no

Medication (Ex)=SAME

Study	Criteria	Classified	Class.	Condition	Radiograph	Source	Level of Sympt.	Inclusion	Exclusion	One Joint anal.	Sev. Homogen.
Bradley 1994	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	yes	no
Capretto 1985	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	no
Caroli 1980	yes	yes	yes		yes	unknown	yes	yes	yes	no	yes
Caruso 1987	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Ceccato 1980	yes	yes	unknown		yes	unknown	unknown	no	no	yes	no
Cucinotta 1980	yes	yes	yes		yes	unknown	yes	yes	yes	no	yes
Glorioso 1985	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Maccagno 1987	yes	yes	yes		yes	unknown	yes	yes	yes	yes	yes
Müller-Fassbender 1987	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	no	yes	yes
Pellegrini 1980	yes	yes	yes		unknown	unknown	yes	yes	yes	no	yes
Vetter 1987	yes	yes	yes		yes	unknown	yes	yes	no	yes	yes

---

--- LISTING Q3 ---  
 --- QUALITY OF CONDUCT ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Phy. Exam.	AE	One Examiner	Drugs equal	Compliance	Concom. Med.
Bauer 1999	yes	yes	unknown	unknown	yes	yes
Biehl 1993	unknown	yes	unknown	unknown	yes	unknown
Herrmann 2000	yes	yes	unknown	yes	yes	yes
Hildebrandt 1995	unknown	yes	unknown	yes	yes	yes
Soliano 1982	yes	yes	unknown	unknown	unknown	yes
Steinbach 1995	unknown	yes	unknown	yes	yes	yes
Vagt 1990	yes	yes	unknown	yes	yes	yes

Medication (Ex)=SAmE

Study	Phy. Exam.	AE	One Examiner	Drugs equal	Compliance	Concom. Med.
Bradley 1994	yes	yes	unknown	yes	yes	yes
Capretto 1985	yes	unknown	unknown	yes	unknown	yes
Caroli 1980	yes	unknown	unknown	yes	yes	unknown
Caruso 1987	yes	yes	unknown	yes	unknown	yes
Ceccato 1980	unknown	yes	unknown	yes	unknown	yes
Cucinotta 1980	unknown	yes	unknown	yes	unknown	yes
Glorioso 1985	unknown	yes	unknown	yes	unknown	yes
Maccagno 1987	yes	yes	unknown	yes	yes	unknown
Müller-Fassbender 1987	unknown	yes	unknown	unknown	unknown	unknown
Pellegrini 1980	unknown	yes	unknown	unknown	unknown	yes
Vetter 1987	unknown	yes	unknown	unknown	unknown	unknown

---

--- LISTING Q4 ---  
 --- QUALITY OF OUTCOME---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Necessary Outc.	Primary defined	Pain Scale	Function Scale	Global Status	Quality of Life
Bauer 1999	yes	yes	yes	unknown	yes	no
Biehl 1993	yes	no	yes	unknown	yes	no
Herrmann 2000	yes	yes	yes	unknown	yes	no
Hildebrandt 1995	yes	no	yes	unknown	unknown	no
Soliano 1982	no	no	no	unknown	no	no
Steinbach 1995	no	no	yes	yes		no
Vagt 1990	no	no	yes	unknown		no

Medication (Ex)=SAME

Study	Necessary Outc.	Primary defined	Pain Scale	Function Scale	Global Status	Quality of Life
Bradley 1994	yes	no	yes	yes	no	no
Capretto 1985	yes	no	yes	unknown	yes	no
Caroli 1980	yes	no	yes	unknown	no	no
Caruso 1987	yes	no	yes	no	no	no
Ceccato 1980	yes	no	yes	unknown	yes	no
Cucinotta 1980	yes	no	yes	unknown	no	no
Glorioso 1985	yes	no	yes	unknown	yes	no
Maccagno 1987	no	no	yes	unknown		no
Müller-Fassbender 1987	no	no	no	unknown		no
Pellegrini 1980	yes	no	yes	unknown	no	no
Vetter 1987	no	no	no	unknown	no	no

---



--- LISTING Q5 ---  
--- QUALITY OF STATISTICS ---

Medication (Ex)=Oxaceprol						
Study	M.center Random	Random Method	Blinding Descr.	Stat. QC	Double Entry	Source Data ITT-Analysis
Bauer 1999	unknown	yes	unknown	unknown	unknown	unknown
Biehl 1993	yes	unknown	unknown	unknown	unknown	no
Herrmann 2000	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown
Hildebrandt 1995	yes	yes	unknown	unknown	unknown	yes
Soliano 1982	yes	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown
Steinbach 1995	yes	unknown	unknown	unknown	unknown	no
Vagt 1990	yes	yes	unknown	unknown	unknown	yes

Medication (Ex)=SAME						
Study	M.center Random	Random Method	Blinding Descr.	Stat. QC	Double Entry	Source Data ITT-Analysis
Bradley 1994	yes	yes	yes	unknown	unknown	no
Capretto 1985	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	no
Caroli 1980	yes	unknown	yes	unknown	unknown	unknown
Caruso 1987	yes	unknown	yes	unknown	unknown	unknown
Ceccato 1980	unknown	unknown	yes	unknown	unknown	unknown
Cucinotta 1980	yes	unknown	yes	unknown	unknown	unknown
Glorioso 1985	yes	yes	yes	yes	unknown	yes
Maccagno 1987	unknown	unknown	yes	unknown	unknown	no
Müller-Fassbender 1987	yes	unknown	unknown	unknown	unknown	yes
Pellegrini 1980	yes	unknown	yes	unknown	unknown	no
Vetter 1987	yes	unknown	yes	unknown	unknown	no

---

--- LISTING 01 ---  
--- N, MEAN, STD ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Study	Medication (Con)	Time	Outcome	N (Ex)	Mean (Ex)	STD (Ex)	N (Con)	Mean (Con)	STD (Con)
Bauer 1999	Diclofenac	end	Lequesne Index	62	10.00	4.20	62	10.70	4.20
Bauer 1999	Diclofenac	end	pain at rest	62	2.10	2.95	61	2.50	2.93
Herrmann 2000	Diclofenac	end	Lequesne Index	110	11.50	3.80	109	11.20	3.90
Hildebrandt 1995	Ibuprofen	end	Lequesne Index	31	8.10	4.20	33	7.70	4.20
Hildebrandt 1995	Ibuprofen	end	pain at rest	31	1.40	2.95	33	1.70	2.93
Vagt 1990	Ibuprofen	end	total pain score	30	2.20	0.90	30	1.80	0.90

Medication (Ex)=SAME

Study	Medication (Con)	Time	Outcome	N (Ex)	Mean (Ex)	STD (Ex)	N (Con)	Mean (Con)	STD (Con)
Bradley 1994 (A)	Placebo	end	pain at rest	24	0.78	0.85	24	1.28	0.78
Bradley 1994 (A)	Placebo	end	HAQ pain	24	1.07	0.79	24	1.32	0.79
Bradley 1994 (B)	Placebo	end	pain at rest	17	1.28	0.87	16	1.02	0.76
Bradley 1994 (B)	Placebo	end	HAQ pain	17	1.60	0.80	16	1.01	0.73
Capretto 1985	Ibuprofen	end	total score	50	4.26	3.28	53	5.25	3.77
Caroli 1980	Aspirin	end	pain at rest	29	1.83	0.54	25	2.32	0.69
Caroli 1980	Aspirin	end	pain at night	29	1.69	0.54	25	2.24	0.66
Caruso 1987 (N)	Naproxen	end	pain at night	197	0.70	0.54	195	0.68	0.66
Caruso 1987 (P)	Placebo	end	pain at night	197	0.70	0.54	190	1.05	0.66
Ceccato 1980	Ibuprofen	end	total pain score (hip+knee)	27	2.59	2.37	22	3.82	2.68
Ceccato 1980	Ibuprofen	end	total pain score	48	3.06	2.79	39	3.90	2.73
Cucinotta 1980	Ibuprofen	end	total pain score	114	0.86	0.77	102	1.09	0.87
Glorioso 1985	Ibuprofen	end	total score	64	5.89	3.90	59	6.13	3.61
Maccagno 1987	Piroxicam	end	total pain score (DAY 28)	22	9.50	2.63	23	7.00	2.16
Maccagno 1987	Piroxicam	end	total pain score (DAY 84)	22	4.00	1.93	23	2.30	1.32
Pellegrini 1980	other	end	pain at rest	24	1.29	0.85	22	1.97	0.69

---

--- TABLE G1 ---  
--- CONTROL MEDICATION ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Medication (Con)	Number of Trials	Sum of Patient
Ibuprofen	2	124
Diclofenac	2	343

Medication (Ex)=SAME

Medication (Con)	Number of Trials	Sum of Patient
Ibuprofen	4	388
Placebo	3	468
Naproxen	1	392
Piroxicam	1	45
Aspirin	1	60
other	1	50

---

--- TABLE G2 ---  
 --- OVERALL EFFICACY COMPARING CONTROL GROUP ---

Medication (Ex)=Oxaceprol			
Active Control	Efficacy vs Control	N (%)	
yes	sign. better than control	0 ( 0.0%)	
yes	no significant difference	2 ( 50.0%)	
yes	significant equivalence	2 ( 50.0%)	
Medication (Ex)=SAME			
Active Control	Efficacy vs Control	N (%)	
no	sign. better than control	1 ( 33.3%)	
no	no significant difference	2 ( 66.7%)	
no	significant equivalence	0 ( 0.0%)	
yes	sign. better than control	2 ( 25.0%)	
yes	no significant difference	6 ( 75.0%)	
yes	significant equivalence	0 ( 0.0%)	

---

--- TABLE G3 ---  
 --- OVERALL SAFETY COMPARING CONTROL GROUP ---

Medication (Ex)=Oxaceprol			
Active Control	Safety vs Control	N (%)	
yes	better than control	1 ( 25.0%)	
yes	comparable to control group	3 ( 75.0%)	
yes	worse than control group	0 ( 0.0%)	
Medication (Ex)=SAME			
Active Control	Safety vs Control	N (%)	
no	better than control	0 ( 0.0%)	
no	comparable to control group	1 ( 33.3%)	
no	worse than control group	2 ( 66.7%)	
yes	better than control	6 ( 75.0%)	
yes	comparable to control group	2 ( 25.0%)	
yes	worse than control group	0 ( 0.0%)	

---

--- TABLE G4 ---  
 --- OVERALL SAFETY (ABSOLUTE) ---

Medication (Ex)=Oxaceprol			
Active Control	Safety	N (%)	
yes	very well tolerated	0 (	0.0%)
yes	few or mild related AEs	4 (100.0%)	
yes	a lot or strong related AEs	0 (	0.0%)
Medication (Ex)=SAME			
Active Control	Safety	N (%)	
no	very well tolerated	0 (	0.0%)
no	few or mild related AEs	3 (100.0%)	
no	a lot or strong related AEs	0 (	0.0%)
yes	very well tolerated	0 (	0.0%)
yes	few or mild related AEs	8 (100.0%)	
yes	a lot or strong related AEs	0 (	0.0%)

---

--- TABLE Q1 ---  
--- QUALITY LISTING ---

Medication (Ex)=Oxaceprol				
Study	Quality Ratio	Yes (%)	No (%)	Unknown (%)
Bauer 1999	4.2	61.8	14.7	23.5
Herrmann 2000	5.5	64.7	11.8	23.5
Hildebrandt 1995	3.2	57.6	18.2	24.2
Vagt 1990	2.1	53.1	25.0	21.9

Medication (Ex)=SAME				
Study	Quality Ratio	Yes (%)	No (%)	Unknown (%)
Bradley 1994	5.2	76.5	14.7	8.8
Capretto 1985	3.8	55.9	14.7	29.4
Caroli 1980	3.0	54.5	18.2	27.3
Caruso 1987	3.0	61.8	20.6	17.6
Ceccato 1980	2.1	44.1	20.6	35.3
Cucinotta 1980	3.8	55.9	14.7	29.4
Glorioso 1985	4.6	67.6	14.7	17.6
Maccagno 1987	5.0	60.6	12.1	27.3
Pellegrini 1980	2.1	45.5	21.2	33.3

NOTE: Percentages of answers and the yes/no-ratio

--- TABLE Q2 ---  
--- OVERALL QUALITY ---

Medication (Ex)=Oxaceprol

Criteria	no	yes	unknown	ORDER
Intention	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	1
Sample Size	2 ( 50.0%)	2 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	2
Duration	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3
Alpha Level	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	4
Power Level	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	5
Criteria	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	6
Classified	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	7
Class. Homogen.	0 ( 0.0%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	8
Condition	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9
Radiograph	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	10
Source	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	11
Level of Sympt.	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	12
Inclusion	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	13
Exclusion	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	14
One Joint	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	15
One Joint anal.	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	16
Sev. Homogen.	2 ( 50.0%)	2 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	17
Phy. Exam.	0 ( 0.0%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	18
AE	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	19
One Examiner	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	20
Drugs equal	0 ( 0.0%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	21
Compliance	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	22
Concom. Med.	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	23
Necessary Outc.	1 ( 25.0%)	3 ( 75.0%)	0 ( 0.0%)	24
Primary defined	2 ( 50.0%)	2 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	25
Pain Scale	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	26
Function Scale	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	27
Global Status	0 ( 0.0%)	2 ( 66.7%)	1 ( 33.3%)	28
Quality of Life	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	29
Design	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	0 ( 0.0%)	30
M.center Random	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (100.0%)	31
Random Method	0 ( 0.0%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	32
Blinding Descr.	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	33
Stat. QC	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	34
Double Entry	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	35
Source Data	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (100.0%)	36
ITT-Analysis	0 ( 0.0%)	2 ( 50.0%)	2 ( 50.0%)	37

NOTE: Percentages of answers and the yes/no-ratio



--- TABLE Q2 ---  
--- OVERALL QUALITY ---

Criteria	Medication (Ex)=SAME			ORDER
	no	yes	unknown	
Intention	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	1
Sample Size	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	2
Duration	2 ( 22.2%)	7 ( 77.8%)	0 ( 0.0%)	3
Alpha Level	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	4
Power Level	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	8 ( 88.9%)	5
Criteria	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	6
Classified	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	7
Class. Homogen.	0 ( 0.0%)	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	8
Condition	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9
Radiograph	0 ( 0.0%)	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	10
Source	0 ( 0.0%)	4 ( 44.4%)	5 ( 55.6%)	11
Level of Sympt.	0 ( 0.0%)	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	12
Inclusion	1 ( 11.1%)	8 ( 88.9%)	0 ( 0.0%)	13
Exclusion	1 ( 11.1%)	8 ( 88.9%)	0 ( 0.0%)	14
One Joint	7 ( 77.8%)	2 ( 22.2%)	0 ( 0.0%)	15
One Joint anal.	4 ( 44.4%)	5 ( 55.6%)	0 ( 0.0%)	16
Sev. Homogen.	3 ( 33.3%)	6 ( 66.7%)	0 ( 0.0%)	17
Phy. Exam.	0 ( 0.0%)	5 ( 55.6%)	4 ( 44.4%)	18
AE	0 ( 0.0%)	7 ( 77.8%)	2 ( 22.2%)	19
One Examiner	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	20
Drugs equal	0 ( 0.0%)	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	21
Compliance	0 ( 0.0%)	3 ( 33.3%)	6 ( 66.7%)	22
Concom. Med.	0 ( 0.0%)	7 ( 77.8%)	2 ( 22.2%)	23
Necessary Outc.	1 ( 11.1%)	8 ( 88.9%)	0 ( 0.0%)	24
Primary defined	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	25
Pain Scale	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	26
Function Scale	1 ( 11.1%)	1 ( 11.1%)	7 ( 77.8%)	27
Global Status	5 ( 62.5%)	3 ( 37.5%)	0 ( 0.0%)	28
Quality of Life	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	29
Design	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	0 ( 0.0%)	30
M.center Random	0 ( 0.0%)	3 ( 42.9%)	4 ( 57.1%)	31
Random Method	0 ( 0.0%)	2 ( 22.2%)	7 ( 77.8%)	32
Blinding Descr.	0 ( 0.0%)	8 ( 88.9%)	1 ( 11.1%)	33
Stat. QC	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	8 ( 88.9%)	34
Double Entry	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	35
Source Data	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)	36
ITT-Analysis	4 ( 44.4%)	1 ( 11.1%)	4 ( 44.4%)	37

NOTE: Percentages of answers and the yes/no-ratio

--- TABLE 01 ---									
--- N, MEAN +/- STD, STAND. DIFF. +/- SE, 95% CI ---									
Medication (Ex)	REFID	Medication (Con)	Time	No of values	Outcome	Experimental	Control	Stand. Diff.	
Oxaceprol	Bauer 1999	Diclofenac	end		Lequesne Index	62 10.00 +/- 4.20(G)	62 10.70 +/- 4.20(G)	-0.17 +/- 0.18 [-0.52, 0.18]	
Oxaceprol	Bauer 1999	Diclofenac	end	11	pain at rest	62 2.10 +/- 2.95(G)	61 2.50 +/- 2.93(G)	-0.14 +/- 0.18 [-0.49, 0.22]	
Oxaceprol	Herrmann 2000	Diclofenac	end		Lequesne Index	110 11.50 +/- 3.80	109 11.20 +/- 3.90	0.08 +/- 0.14 [-0.19, 0.34]	
Oxaceprol	Hildebrandt 1995	Ibuprofen	end		Lequesne Index	31 8.10 +/- 4.20(I)	33 7.70 +/- 4.20(I)	0.10 +/- 0.25 [-0.39, 0.59]	
Oxaceprol	Hildebrandt 1995	Ibuprofen	end	11	pain at rest	31 1.40 +/- 2.95(I)	33 1.70 +/- 2.93(I)	-0.10 +/- 0.25 [-0.59, 0.39]	
Oxaceprol	Vagt 1990	Ibuprofen	end		total pain score	30 2.20 +/- 0.90(G)	30 1.80 +/- 0.90(G)	0.46 +/- 0.26 [-0.05, 0.97]	

(I) = STD imputed, (G) = STD graphically extracted

--- TABLE 01 ---							
--- N, MEAN +/- STD, STAND. DIFF. +/- SE, 95% CI ---							
Medication (Ex)	REFID	Medication (Con)	Time	No of values	Outcome		
					Experimental	Control	
						Stand. Diff.	
SAME	Bradley 1994 (A)	Placebo	end	4	HAQ pain	24 1.07 +/- 0.79(I) 1.32 +/- 0.79(I)	24 -0.32 +/- 0.29 [-0.89, 0.25]
SAME	Bradley 1994 (A)	Placebo	end	4	pain at rest	24 0.78 +/- 0.85(I)	24 -0.65 +/- 0.30 [-1.23, -0.07]
SAME	Bradley 1994 (B)	Placebo	end	4	HAQ pain	17 1.60 +/- 0.80(I)	16 0.85 +/- 0.36 [ 0.14, 1.56]
SAME	Bradley 1994 (B)	Placebo	end	4	pain at rest	17 1.28 +/- 0.87(I)	16 0.33 +/- 0.35 [-0.36, 1.01]
SAME	Capretto 1985	Ibuprofen	end		total score	50 4.26 +/- 3.28(G)	53 -0.28 +/- 0.20 [-0.67, 0.10]
SAME	Caroli 1980	Aspirin	end	5	pain at night	29 1.69 +/- 0.54	25 -1.04 +/- 0.29 [-1.60, -0.47]
SAME	Caroli 1980	Aspirin	end	5	pain at rest	29 1.83 +/- 0.54	25 -0.88 +/- 0.28 [-1.43, -0.32]
SAME	Caruso 1987 (N)	Naproxen	end	5	pain at night	197 0.70 +/- 0.54(I)	195 0.03 +/- 0.10 [-0.16, 0.23]
SAME	Caruso 1987 (P)	Placebo	end	5	pain at night	197 0.70 +/- 0.54(I)	190 -0.61 +/- 0.10 [-0.81, -0.40]
SAME	Ceccato 1980	Ibuprofen	end	20	total pain score (hip+knee+spine)	48 3.06 +/- 2.79(G)	39 -0.31 +/- 0.22 [-0.73, 0.12]

(I) = STD imputed, (G) = STD graphically extracted

(I) = STD imputed, (G) = STD graphically extracted



--- TABLE 02.1 ---  
 --- SAME VS PLACEBO, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.545	[-0.73, -0.36]			
ALL (REM)		-0.382	[-0.89, 0.12]			
Bradley 1994 (A)	pain at rest	-0.651	[-1.23, -0.07]	11.424	4.439	0.129
Bradley 1994 (B)	pain at rest	0.327	[-0.36, 1.01]	8.135	3.836	6.176
Caruso 1987 (P)	pain at night	-0.608	[-0.81, -0.40]	92.621	6.731	0.373

---

--- TABLE O3.1 ---  
 --- SAME VS NSAID, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.147	[-0.27, -0.03]			
ALL (REM)		-0.211	[-0.53, 0.11]			
Capretto 1985	total score	-0.284	[-0.67, 0.10]	25.474	4.934	0.474
Caroli 1980	pain at night	-1.039	[-1.60, -0.47]	11.989	4.051	9.529
Caruso 1987 (N)	pain at night	0.033	[-0.16, 0.23]	97.984	5.760	3.198
Ceccato 1980	total pain score (hip+knee+spine)	-0.309	[-0.73, 0.12]	21.269	4.752	0.558
Cucinotta 1980	total pain score	-0.284	[-0.55, -0.02]	53.301	5.489	1.000
Glorioso 1985	total score	-0.064	[-0.42, 0.29]	30.683	5.102	0.213
Maccagno 1987	total pain score (DAY 28)	1.222	[ 0.59, 1.85]	9.687	3.750	18.173
Pellegrini 1980	pain at rest	-0.979	[-1.59, -0.37]	10.359	3.847	7.172

---

--- TABLE 04.1 ---  
 --- SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM) , CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.200	[-0.32, -0.08]			
ALL (REM)		-0.341	[-0.60, -0.08]			
Capretto 1985	total score	-0.284	[-0.67, 0.10]	25.474	8.366	0.178
Caroli 1980	pain at night	-1.039	[-1.60, -0.47]	11.989	6.109	8.433
Caruso 1987 (N)	pain at night	0.033	[-0.16, 0.23]	97.984	11.052	5.342
Ceccato 1980	total pain score (hip+knee+spine)	-0.309	[-0.73, 0.12]	21.269	7.856	0.253
Cucinotta 1980	total pain score	-0.284	[-0.55, -0.02]	53.301	10.097	0.377
Glorioso 1985	total score	-0.064	[-0.42, 0.29]	30.683	8.860	0.569
Pellegrini 1980	pain at rest	-0.979	[-1.59, -0.37]	10.359	5.656	6.290

---

--- TABLE 05.1 ---  
 --- SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM, ASS, SULINDAC), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.121	[-0.25, 0.01]			
ALL (REM)		-0.140	[-0.30, 0.02]			
Capretto 1985	total score	-0.284	[-0.67, 0.10]	25.474	21.273	0.675
Caruso 1987 (N)	pain at night	0.033	[-0.16, 0.23]	97.984	55.680	2.331
Ceccato 1980	total pain score (hip+knee+spine)	-0.309	[-0.73, 0.12]	21.269	18.258	0.754
Cucinotta 1980	total pain score	-0.284	[-0.55, -0.02]	53.301	37.714	1.423
Glorioso 1985	total score	-0.064	[-0.42, 0.29]	30.683	24.786	0.100

---



--- TABLE 06.1 ---  
 --- SAME VS IBUPROFEN, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.237	[-0.41, -0.07]			
ALL (REM)		-0.237	[-0.41, -0.07]			
Capretto 1985	total score	-0.284	[-0.67, 0.10]	25.474	25.474	0.057
Ceccato 1980	total pain score (hip+knee+spine)	-0.309	[-0.73, 0.12]	21.269	21.269	0.112
Cucinotta 1980	total pain score	-0.284	[-0.55, -0.02]	53.301	53.301	0.122
Glorioso 1985	total score	-0.064	[-0.42, 0.29]	30.683	30.683	0.914

---

--- TABLE 07.1 ---  
 --- SAME VS NSAID (1200mg), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		0.004	[-0.16, 0.16]			
ALL (REM)		0.021	[-0.57, 0.61]			
Caroli 1980	pain at night	-1.039	[-1.60, -0.47]	11.989	2.520	13.053
Caruso 1987 (N)	pain at night	0.033	[-0.16, 0.23]	97.984	3.090	0.081
Glorioso 1985	total score	-0.064	[-0.42, 0.29]	30.683	2.890	0.144
Maccagno 1987	total pain score (DAY 28)	1.222	[ 0.59, 1.85]	9.687	2.400	14.366

---

--- TABLE 08.1 ---  
 --- SAME VS NSAID (PAIN AT REST), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.924	[-1.33, -0.51]			
ALL (REM)		-0.924	[-1.33, -0.51]			
Caroli 1980	pain at rest	-0.877	[-1.43, -0.32]	12.342	12.342	0.027
Pellegrini 1980	pain at rest	-0.979	[-1.59, -0.37]	10.359	10.359	0.032

---

--- TABLE 09 ---  
 --- SAME VS CONTROL, META-ANALYSIS STATISTICS ---

(Subgroup-) Analysis	Model	K	N	Estimate	95% CI	Test (Diff.)	p-value (Diff.)	Test (Het.)	p-value (Het.)	Tau
SAME VS PLACEBO	ALL (FEM)	3	468	-0.545	[-0.73, -0.36]	33.265	0.0001	6.678	0.0355	0.000
SAME VS PLACEBO	ALL (REM)	3	468	-0.382	[-0.89, 0.12]	2.186	0.1393	6.678	0.0355	0.138
SAME VS NSAID	ALL (FEM)	8	1066	-0.147	[-0.27, -0.03]	5.666	0.0173	40.316	0.0001	0.000
SAME VS NSAID	ALL (REM)	8	1066	-0.211	[-0.53, 0.11]	1.681	0.1948	40.316	0.0001	0.163
SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM)	ALL (FEM)	7	1021	-0.200	[-0.32, -0.08]	10.069	0.0015	21.442	0.0015	0.000
SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM)	ALL (REM)	7	1021	-0.341	[-0.60, -0.08]	6.734	0.0095	21.442	0.0015	0.080
SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM, ASS, SULINDAC)	ALL (FEM)	5	921	-0.121	[-0.25, 0.01]	3.349	0.0673	5.282	0.2595	0.000
SAME VS NSAID (WITHOUT PIROXICAM, ASS, SULINDAC)	ALL (REM)	5	921	-0.140	[-0.30, 0.02]	3.110	0.0778	5.282	0.2595	0.008
SAME VS IBUPROFEN	ALL (FEM)	4	529	-0.237	[-0.41, -0.07]	7.319	0.0068	1.204	0.7520	0.000
SAME VS IBUPROFEN	ALL (REM)	4	529	-0.237	[-0.41, -0.07]	7.319	0.0068	1.204	0.7520	0.000
SAME VS NSAID (1200mg)	ALL (FEM)	4	614	0.004	[-0.16, 0.16]	0.003	0.9561	27.645	0.0001	0.000
SAME VS NSAID (1200mg)	ALL (REM)	4	614	0.021	[-0.57, 0.61]	0.005	0.9437	27.645	0.0001	0.313
SAME VS NSAID (PAIN AT REST)	ALL (FEM)	2	100	-0.924	[-1.33, -0.51]	19.362	0.0001	0.060	0.8071	0.000
SAME VS NSAID (PAIN AT REST)	ALL (REM)	2	100	-0.924	[-1.33, -0.51]	19.362	0.0001	0.060	0.8071	0.000

---

--- TABLE O10.1 ---  
 --- OXACEPROL VS NSAID, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		0.063	[-0.12, 0.25]			
ALL (REM)		0.072	[-0.15, 0.29]			
Bauer 1999	Lequesne Index	-0.168	[-0.52, 0.18]	30.891	22.274	1.651
Herrmann 2000	Lequesne Index	0.078	[-0.19, 0.34]	54.707	32.463	0.012
Hildebrandt 1995	Lequesne Index	0.096	[-0.39, 0.59]	15.966	13.305	0.017
Vagt 1990	total pain score	0.460	[-0.05, 0.97]	14.623	12.360	2.299

---

--- TABLE 011.1 ---  
 --- OXACEPROL VS IBUPROFEN, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		0.270	[-0.08, 0.62]			
ALL (REM)		0.270	[-0.09, 0.63]			
Hildebrandt 1995	Lequesne Index	0.096	[-0.39, 0.59]	15.966	15.813	0.482
Vagt 1990	total pain score	0.460	[-0.05, 0.97]	14.623	14.495	0.527

---

--- TABLE 012.1 ---  
 --- OXACEPROL VS DICLOFENAC, CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.011	[-0.22, 0.20]			
ALL (REM)		-0.016	[-0.25, 0.22]			
Bauer 1999	Lequesne Index	-0.168	[-0.52, 0.18]	30.891	26.791	0.764
Herrmann 2000	Lequesne Index	0.078	[-0.19, 0.34]	54.707	43.041	0.431

---

--- TABLE 013.1 ---  
 --- OXACEPROL VS NSAID (1200mg), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		0.147	[-0.07, 0.36]			
ALL (REM)		0.147	[-0.07, 0.36]			
Herrmann 2000	Lequesne Index	0.078	[-0.19, 0.34]	54.707	54.707	0.259
Hilgebrandt 1995	Lequesne Index	0.096	[-0.39, 0.59]	15.966	15.966	0.041
Vagt 1990	total pain score	0.460	[-0.05, 0.97]	14.623	14.623	1.431

---



--- TABLE 014.1 --- --- OXACEPROL VS NSAID (PAIN AT REST), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---						
Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		-0.125	[-0.41, 0.16]			
ALL (REM)		-0.125	[-0.41, 0.16]			
Bauer 1999	pain at rest	-0.137	[-0.49, 0.22]	30.676	30.676	0.004
Hildebrandt 1995	pain at rest	-0.103	[-0.59, 0.39]	15.963	15.963	0.008

---

--- TABLE 015.1 ---  
 --- OXACEPROL VS NSAID (LEQUESNE INDEX), CONFIDENCE INTERVALS BY STUDY ---

Model	Outcome	Estimate	95% CI	Weights (FEM)	Weights (REM)	Hetero. part
ALL (FEM)		0.006	[-0.19, 0.20]			
ALL (REM)		0.006	[-0.19, 0.20]			
Bauer 1999	Lequesne Index	-0.168	[-0.52, 0.18]	30.891	30.891	0.936
Herrmann 2000	Lequesne Index	0.078	[-0.19, 0.34]	54.707	54.707	0.284
Hildebrandt 1995	Lequesne Index	0.096	[-0.39, 0.59]	15.966	15.966	0.129

---

--- TABLE 016 ---  
 --- OXACEPROL VS CONTROL, META-ANALYSIS STATISTICS ---


(Subgroup-) Analysis	Model	K	N	Estimate	95% CI	Test (Diff.)	p-value (Diff.)	Test (Het.)	p-value (Het.)	Tau
OXACEPROL VS NSAID	ALL (FEM)	4	467	0.063	[-0.12, 0.25]	0.464	0.4956	3.979	0.2637	0.000
OXACEPROL VS NSAID	ALL (REM)	4	467	0.072	[-0.15, 0.29]	0.412	0.5208	3.979	0.2637	0.013
OXACEPROL VS IBUPROFEN	ALL (FEM)	2	124	0.270	[-0.08, 0.62]	2.229	0.1354	1.009	0.3151	0.000
OXACEPROL VS IBUPROFEN	ALL (REM)	2	124	0.270	[-0.09, 0.63]	2.210	0.1372	1.009	0.3151	0.001
OXACEPROL VS DICLOFENAC	ALL (FEM)	2	343	-0.011	[-0.22, 0.20]	0.010	0.9215	1.196	0.2742	0.000
OXACEPROL VS DICLOFENAC	ALL (REM)	2	343	-0.016	[-0.25, 0.22]	0.018	0.8920	1.196	0.2742	0.005
OXACEPROL VS NSAID (1200mg)	ALL (FEM)	3	343	0.147	[-0.07, 0.36]	1.842	0.1748	1.731	0.4209	0.000
OXACEPROL VS NSAID (1200mg)	ALL (REM)	3	343	0.147	[-0.07, 0.36]	1.842	0.1748	1.731	0.4209	0.000
OXACEPROL VS NSAID (PAIN AT REST)	ALL (FEM)	2	187	-0.125	[-0.41, 0.16]	0.732	0.3921	0.012	0.9125	0.000
OXACEPROL VS NSAID (PAIN AT REST)	ALL (REM)	2	187	-0.125	[-0.41, 0.16]	0.732	0.3921	0.012	0.9125	0.000
OXACEPROL VS NSAID (LEQUESNE INDEX)	ALL (FEM)	3	407	0.006	[-0.19, 0.20]	0.004	0.9507	1.349	0.5094	0.000
OXACEPROL VS NSAID (LEQUESNE INDEX)	ALL (REM)	3	407	0.006	[-0.19, 0.20]	0.004	0.9507	1.349	0.5094	0.000

---





---

## Anhang III – Extraktionsanweisungen

### Inhalt:

- Extraktion der allgemeinen Informationen (3 Seiten)
- Extraktion einer ordinalen Zielgröße (mind. 1 Seite) – ggf. weitere Seiten nötig
- Qualitätsanforderungen nach den Empfehlungen bei entsprechenden Studien (2 Seiten)
- ggf. Extraktionsbogen  für stetige Zielgrößen oder auch binäre
- Glucosamine Meta-Analyse als Beispiel
- Artikel für Oxaceprol (7) und SAME (15) nach Medikament und REFID sortiert
- Übersichten: overview\_outcome.doc, overview\_exclusion.doc, seach.doc

### Zu beachten:

- auf jedem Artikel steht auf der ersten Seite die **REFID** zur Identifikation, etwa <sup>29</sup>, dabei ist nun |G|L|O| |1|9|8|5|\_| auf jedem Extraktionsbogen  einzutragen
- bitte ggf. die Boxen ☐ ankreuzen: ☒ oder ☒
- bitte ausschliesslich Informationen / Daten eintragen (**blauer Stift** ) , die aus den Publikationen erkenntlich sind. Selbst errechnete / abgeleitete Zahlen bitte mit Bleistift  eintragen oder als Kommentar vermerken.
- bei Veröffentlichungen, die das Präparat gegen 2 (oder mehr) Medikamente untersuchen, sollte davon ausgegangen werden, als würde es sich um **verschiedene Studien** handeln (Bsp: SAM vs Placebo vs Naproxen ergibt 1. SAM vs Placebo und SAM vs Naproxen). Ebenso bei 2 (oder mehr) Zentren (BRA1994), die auch in der Originalpublikation getrennt diskutiert werden (aufgrund der Heterogenitäten). Ggf. sollte auch nach den verschiedenen Orten (Knie, Hüfte, Wirbel, Hand  / Finger) unterschieden werden (?).
- auf dem Extraction-Sheet (CRF) page 1 braucht “Method of randomization”, “Phase” nicht ausgefüllt zu werden und “Literature finding” nur von S. Witte. Kleine Änderung auf page 2 zum besseren Verständnis: “primary-variables **in the study**”.
- Bitte notieren: ab welchem Tag wird von dem Eintritt von Wirksamkeit gesprochen (“outcome” und “**time to onset**”, z.B. “pain on active movement”, “after 20 days signifikant”)

---

### Der Bogen “Quality” bedarf besonderer Beachtung:

- **Grundsatz (General, G):** “Bewertung der Studie anhand der Publikation”, das heißt, wenn kein Hinweis auf den interessierende Sachverhalt in der Publikation gegeben, dann wird UNKNOWN angenommen. Zum Teil sind fehlende Informationen aufgrund der Kürze der Publikation zu erwarten. Das heißt nicht, dass es sich um unwichtige Sachverhalte handelt. Es ist nicht klar abzugrenzen, ob der Sachverhalt in der Studie beachtet wurde oder nicht (siehe folgende Tabelle).
- **Ausnahmen (Important, I):** Bei hoher Wichtigkeit des Sachverhalts, ist eine Nennung oder Beschreibung in der Publikation zu erwarten. Beim Fehlen der Beschreibung wird NO angenommen (siehe folgende Tabelle). UNKNOWN ist nie anzukreuzen.
- **Auswertung:** Die Analyse wird sich im wesentlichen darauf beschränken, dass die Prozentsätze von YES (\_qualy), NO (\_qualn) und UNKNOWN (\_qualu) präsentiert und diskutiert werden. Dabei soll keine Gewichtung erfolgen, ist auch in der Originalarbeit<sup>1</sup> nicht vorgesehen. Eventuell werden einige Fragestellungen wegen besonderer Wichtigkeit gesondert betrachtet.

Kriterium	G / I	Hinweis
written protocol (G.1) (D.1)	G	
<b>Phase III:</b>		
Intention: to demonstrate efficacy and safety, or to define clearly dose / regimen and toxicity (C.3)	I	
sample size calculated (C.3)	I	
duration: > 4 weeks (C.3.1), (3 - 12 months (H.1))	I	
level of significance of $\leq 5\%$ (G.1)	G	
power of $\geq 80\%$ (G.1)	G	
<b>Inclusion and Exclusion</b>		
Criteria for diagnosis should be clearly stated (D.3)	I	
Osteoarthritis classified as primary or secondary disease (D.3)	G	
populations homogenous regarding primary / secondary OA (D.3)	G	
if secondary disease: underlying condition specified (D.3)	G	
radiographic severity quantified and documented (D.4)	G	
source of patient population defined (clinic, com-	G	

Kriterium	G / I	Hinweis
munity, ...)		
level of symptoms at baseline of sufficient severity (to permit detection of change): <b>pain</b> : $\geq 25$ mm (on 100 mm visual analog scale) or $\geq 1$ (on Lickert-Scale {0,1,2,3,4}); <b>radiographic changes</b> : $\geq 2$ (on Kellgren / Lawrence grade or modified Croft scale) (D.5.1)	G	
Inclusion criteria: age, sex, diagnostic criteria, joint with OA, degree of symptoms (D.6)	I	
Exclusion criteria clearly defined (with: degree of symptoms, radiographic grade, concomitant disease and medication, pregnancy, secondary OA) (D.6)	I	
limited to a single joint (or both hands) (D.9)	G	
primary endpoint should be limited to a single joint (D.9.1)	G	darf auch dann mit YES vermerkt werden, wenn die Analyse getrennt für die einzelnen Gelenke ausgewertet und berichtet wurde.
populations homogenous regarding the severity grading (D.4)	I	
<b>Conduct of the trial</b>		
Physical examination at baseline and at the end of the study (D.12)	G	Laboruntersuchungen reichen nicht aus, ebensowenig nur die Funktionsprüfung des erkrankten Gelenkes
vital sign and AE report at each visit (E.12) (E.1)	G	dafür reicht das AE Berichtswesen aus
one examiner for one patient (E.1)	G	
drugs are equal in taste and appearance (E.6.1)	G	
drug compliance should be monitored (E.6.1)	G	
use of concomitant medication should be limited (E.9.1)	G	
<b>Parameters / Outcome</b>		
necessary outcomes: pain, physical function, patient global assessment (F)	I	
clearly defined primary outcome: normally joint pain, should be clinically relevant, reported by the	I	

Kriterium	G / I	Hinweis
patient (F.1)		
joint pain should be recorded (1) on a five-point Lickert scale or (2) on a 100 mm VAS or (3) using a validated pain instrument (e.g. WOMAC subscale, HAQ, AIMS) (F.1.1)	I	Lequesne-Index ist ok
joint function: AFI or WOMAC subscale (or HAQ, AIMS) (F.1.2)	G	
global status: five-point Lickert scale or 100 mm VAS (F.1.3)	G	
Quality of life – strongly recommended but not as a part of the core parameters (F.1.4)	I	Wenn es gemacht worden wäre, dann gäbe es auch Hinweise in der Publikation
<b>Statistical methods and Design</b>		
Design: controlled, randomised and double-blind; parallel or cross-over (E.1) (G.1)	I	
randomisation with stratification if multicenter (G.1)	G	
method for randomisation specified (G.1)	G	
description / specification of blinding / masking (E.4)	G	beim Vergleich von aktiven Behandlungen: “double-placebo-method” oder “drugs with same taste and appearance”  beim Placebo-Vergleich: “drugs with same taste and appearance”
statistical quality control procedures for validity of the data (G.2)	G	
double entry (G.2)	G	
source data verification (G.2)	G	
ITT analysis (G.3)	G	Wird bei Äquivalenzstudien Per-Protokoll ausgewertet (konservativer), so wird UNKNOWN angekreuzt, um die Qualität nicht unnötig schlecht zu bewerten.

## Anhang IV – Extraktion-Bögen

Refid  __ __ __   __ __ __ __   __	
Study-year(s)  __ __ __ __  -  __ __ __ __	
Publication-year  __ __ __ __	
Blinding <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> open <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> single-blind <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> double-blind <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown	Trial <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> clinical trial (human) <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Meta-Analysis / Review <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> pre clinical trial <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> animal study
Center <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> monocenter <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> multicenter <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown	Design <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> parallel-design <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> crossover-study
Randomisation <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> randomised <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> non randomised <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown	
Treatment-duration _____ [days]	
Literature finding* <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Lasek <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Medline <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> embase <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Clib <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Reference	
Localisation* <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> hand / finger <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> hip (Coxarthrosis) <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> spine (Spondylarthrosis) <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> knee (Gonarthrosis) <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> other: _____	
Indication <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> osteoarthritis / degenerative joint disease <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> rheumatoid arthrosis <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> cronical polyarthritis <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> other: _____	



Refid <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<p><b>Experimental medication</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> Oxaceprol</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> S-Adenosylmethionine</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> Glucosamine</p> <p><b>Tradename / Pharmacompany</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> Gumbaral<sup>®</sup> / ASTA</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> Samyr / ...</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> AHP 200<sup>®</sup> / Chephasaar</p> <p><input type="checkbox"/><sub>9</sub> unknown</p> <p><input type="checkbox"/><sub>8</sub> other: _____</p> <p><b>Dosis</b>    _____ [mg / day]    _____ [days]</p> <p>              _____ [mg / day]    _____ [days]</p> <p><b>Route</b>    <input type="checkbox"/><sub>1</sub> oral</p> <p>              <input type="checkbox"/><sub>2</sub> i.v.</p> <p>              <input type="checkbox"/><sub>3</sub> i.m.</p> <p>              <input type="checkbox"/><sub>8</sub> other: _____</p>	<p><b>Control medication</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> not controlled</p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> Placebo</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> Ibuprofen</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> Diclofenac</p> <p><input type="checkbox"/><sub>4</sub> Naproxen</p> <p><input type="checkbox"/><sub>5</sub> Piroxicam</p> <p><input type="checkbox"/><sub>6</sub> Indomethacin</p> <p><input type="checkbox"/><sub>7</sub> Aspirin</p> <p><input type="checkbox"/><sub>8</sub> other: _____</p> <p><input type="checkbox"/><sub>8</sub> name: _____</p> <p><input type="checkbox"/><sub>9</sub> unknown</p> <p>_____ [mg / day]    _____ [days]</p> <p>_____ [mg / day]    _____ [days]</p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> oral</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> i.v.</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> i.m.</p> <p><input type="checkbox"/><sub>8</sub> other: _____</p>
<p><b>Primary-variables in the publication</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> mixed (total-) score (e.g. Lequesne)</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> functional score(s)</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> pain-score(s)</p> <p><input type="checkbox"/><sub>9</sub> unknown / not clearly defined</p>	
<p><b>ITT-Analysis</b>    <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Yes</p> <p>                          <input type="checkbox"/><sub>0</sub> No</p> <p>                          <input type="checkbox"/><sub>9</sub> unknown</p>	

Refid  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Baseline characteristics	Experimental group	Control group
male	_ _ _ _  =  _ _ _  %	_ _ _ _  =  _ _ _  %
female	_ _ _ _  =  _ _ _  %	_ _ _ _  =  _ _ _  %
total	_ _ _ _	_ _ _ _
age mean	_ _ _	_ _ _
Overall efficacy (regarding publication)		
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> significantly better than control <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> no significant difference <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> significant equivalence <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown		
Overall safety of the experimental medication (regarding publication)		
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> very well tolerated <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> few or mild related AE`s <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> a lot or strong related AE`s <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown		
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> better than control <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> comparable to control group <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> worse than control group <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> unknown		

Comment: _____ _____
-------------------------

_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_____
[Date, ddmmmyyyy]	[Name]



Refid			
Criteria	Yes <sub>1</sub>	No <sub>0</sub>	Unknown <sub>9</sub>
written protocol (G.1) (D.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Phase II:</b>			
Intention: identification of (1) minimal effective dose, (2) dose response profile, (3) maximum tolerated dose, (4) ideal effective dose range.(C.2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sample size calculated (C.2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
duration: several weeks (C.2.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Phase III:</b>			
Intention: to demonstrate efficacy and safety, or to define clearly dose / regimen and toxicity (C.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sample size calculated (C.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
duration: > 4 weeks (C.3.1), (3 - 12 months (H.1))	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
level of significance of $\leq 5\%$ (G.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
power of $\geq 80\%$ (G.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Phase IV:</b>			
Intention: (1) support clinical observations, (2) analyse uncommon AEs, (3) long-term benefit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Refid			
Criteria	Yes <sub>1</sub>	No <sub>0</sub>	Unknown <sub>9</sub>
<b>Inclusion and Exclusion</b>			
Criteria for diagnosis should be clearly stated (D.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osteoarthritis classified as primary or secondary disease (D.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
populations homogenous regarding primary / secondary OA (D.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
if secondary disease: underlying condition specified (D.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
radiographic severity quantified and documented (D.4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
source of patient population defined (clinic, community, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
level of symptoms at baseline of sufficient severity (to permit detection of change): <b>pain</b> : $\geq 25$ mm (on 100 mm visual analog scale) or $\geq 1$ (on Lickert-Scale {0,1,2,3,4}); <b>radiographic changes</b> : $\geq 2$ (on Kellgren / Lawrence grade or modified Croft scale) (D.5.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inclusion criteria: age, sex, diagnostic criteria, joint with OA, degree of symptoms (D.6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exclusion criteria clearly defined (with: degree of symptoms, radiographic grade, concomitant disease and medication, pregnancy, secondary OA) (D.6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
limited to a single joint (or both hands) (D.9)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
primary endpoint should be limited to a single joint (D.9.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
populations homogenous regarding the severity grading (D.4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conduct of the trial</b>			
Physical examination at baseline and at the end of the study (D.12)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vital sign and AE report at each visit (E.12) (E.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
one examiner for one patient (E.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drugs are equal in taste and appearance (E.6.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drug compliance should be monitored (E.6.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
use of concomitant medication should be limited (E.9.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Parameters / Outcome</b>			
necessary outcomes: pain, physical function, patient global assessment (F)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
clearly defined primary outcome: normally joint pain, should be clinically relevant, reported by the patient (F.1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



---

## **Anhang V – Protokoll**