

Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) / selektive Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Definition, Ursachen,
Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is centered in white text on a dark blue background.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-12A

Version: 1.0

Stand: 13.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2009

DOI: 10.60584/V24-12A

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) / selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

11.09.2024

Interne Projektnummer

V24-12A

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/V24-12A>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) / selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI); Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-12A>.

Schlagwörter

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Fibromyalgie, Systematische Übersicht

Keywords

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, Fibromyalgia, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Krause
- Claudia Kapp
- Fabian Lotz
- Anna Margraf
- Claudia Mischke
- Sarah Thys

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	5
5 Ergebnisse	6
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	9
5.3 Übersicht der Endpunkte	45
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten (erwachsene Patientinnen und Patienten)	47
5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen	47
5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität	51
5.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue	54
5.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	58
5.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik	61
5.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt Angst	65
5.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt UEs	70
5.5 Ergebnisse zu Endpunkten (jugendliche Patientinnen und Patienten).....	79
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	81
6.1 Ergebnisse zu SSRI / SSNRI	81
6.1.1 Ergebnisse zu SSRI	81
6.1.2 Ergebnisse zu SSNRI.....	81
6.1.2.1 Ergebnisse zu jugendlichen Patientinnen und Patienten	82
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	82
7 Literatur	83
8 Studienlisten	89
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	89
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	89

8.3	Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	90
Anhang A	Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	93
Anhang B	Suchstrategien	102
B.1	Bibliografische Datenbanken	102
B.2	Studienregister	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	8
Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	14
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien	27
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	39
Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	45
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Schmerzen (stetige Daten)	47
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Schmerzen (stetige Daten)	49
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Schlafqualität (stetige Daten)	51
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Schlafqualität (stetige Daten)	52
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (stetige Daten)	54
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (stetige Daten)	56
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)	58
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)	59
Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt depressive Symptomatik (stetige Daten).....	61
Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt depressive Symptomatik (stetige Daten)	63
Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)	65
Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)	67
Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)	70

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)	73
Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI (Duloxetin 60mg/Tag) vs. Placebo bei Jugendlichen (stetige Daten)	79
Tabelle 23: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI (Duloxetin 60mg/Tag) vs. Placebo bei Jugendlichen (binäre Daten).....	80
Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schmerzen	93
Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schlafqualität	94
Tabelle 26: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fatigue	95
Tabelle 27: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	96
Tabelle 28: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt depressive Symptomatik	97
Tabelle 29: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Angst	98
Tabelle 30: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).....	99
Tabelle 31: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Abbrüche aufgrund von UEs)	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	7
Abbildung 2: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	48
Abbildung 3: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	50
Abbildung 4: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	50
Abbildung 5: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	50
Abbildung 6: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schlafqualität, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	53
Abbildung 7: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schlafqualität, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	53
Abbildung 8: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	55
Abbildung 9: Metaanalyse, Fluoxetine 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	55
Abbildung 10: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	57
Abbildung 11: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	57
Abbildung 12: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue – Effektmaß: Hedges' g	57
Abbildung 13: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Interventionsende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	60
Abbildung 14: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Interventionsende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	60
Abbildung 15: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	60
Abbildung 16: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	62
Abbildung 17: Metaanalyse, Fluoxetine 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	62

Abbildung 18: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	64
Abbildung 19: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	64
Abbildung 20: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	64
Abbildung 21: Metaanalyse, Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	66
Abbildung 22: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	69
Abbildung 23: Forest-Plot, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g	69
Abbildung 24: Metaanalyse, Paroxetin 12,5 bis 62,6 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Interventionsende – Effektmaß: Odds Ratio	72
Abbildung 25: Metaanalyse, Paroxetin 12,5 bis 62,5 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Interventionsende – Effektmaß: Odds Ratio	72
Abbildung 26: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio	77
Abbildung 27: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio	77
Abbildung 28: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio	77
Abbildung 29: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio	78
Abbildung 30: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio	78
Abbildung 31: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SÜ	systematische Übersicht

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, deren Entwicklung oder Aktualisierung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms“ (Registernummer der AWMF: 145-004) [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) / selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Fibromyalgiesyndrom.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 11.09.2024 vom BMG beauftragt, die Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms“ (Registernummer der AWMF: 145-004) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 9 Population-Intervention-Comparison-Outcome (PICO)-Fragestellungen von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch das IQWiG und die AWMF formuliert. Vor der Auftragserteilung zur Evidenzrecherche fand ein Auftakttreffen zwischen den Leitlinienkoordinierenden, der AWMF, dem BMG und dem IQWiG statt. In einem Kick-off-Treffen am 20.09.2024, an dem ein Leitlinienkoordinierender, eine Ansprechperson der AWMF und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen, wurden die Fragestellungen finalisiert. Zu jeder PICO-Fragestellung erstellte das IQWiG 1 Evidenzbericht, der nach Fertigstellung an die Leitlinienkoordinierenden, an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt wurde.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

- Spezifizierung der generischen Projektskizze im Abschnitt 2.2.2 [3]:
 - Es erfolgte eine Suche in Studienregistern
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.govmit der Einschränkung auf Einträge mit Ergebnissen.
 - Es wurden Studienregistereinträge zu eingeschlossenen Studien identifiziert.
- Für die Bewertung des Publikationsbias wurde eine orientierende Recherche nach Einträgen im Studienregister ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health) mit den Einschränkungen bezüglich des Studienstatus abgeschlossen, vorzeitig abgebrochen sowie mit der Einschränkung auf Einträge ohne Ergebnisse durchgeführt.
- Änderung der generischen Projektskizze im Abschnitt 2.3.3 [3]:
 - In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt, sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 3 bis 4 Studien für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [4].

4 Methoden

Die für den vorliegenden Bericht angewandten Methoden werden ausführlich in der generischen Projektskizze für Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen beschrieben [5]. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert.

In Absprache mit der Leitliniengruppe wurden zur vorliegenden Fragestellung folgende Kriterien für den Studieneinschluss festgelegt:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit Fibromyalgiesyndrom ^a
E2	Prüfintervention: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ^b
E3	Vergleichsintervention: Placebo
E4	Endpunkte: Schmerzen, Schlafqualität, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, depressive Symptomatik, Angst, UEs
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^c
a. umfasst auch Kinder und Jugendliche b. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind in Deutschland nicht zur Behandlung des Fibromyalgiesyndroms zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgt auf explizitem Wunsch der Leitliniengruppe aufgrund der klinischen Relevanz der Wirkstoffe. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die Marktverfügbarkeit in Deutschland. c. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [6] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [7] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 11.10.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 17.09.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Bei den Suchen nach Primärstudien gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

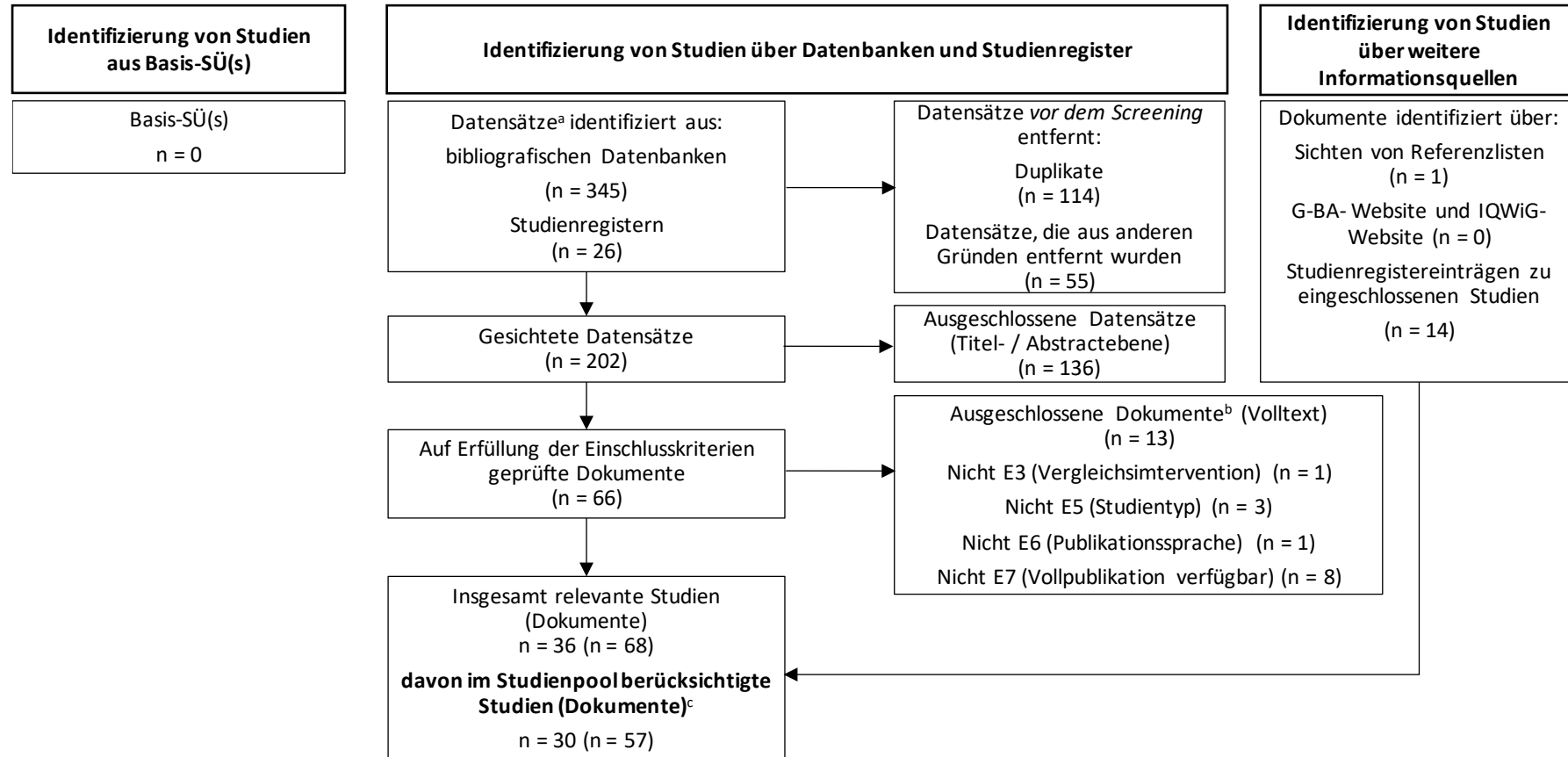
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 16.09.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Bei den Suchen von SÜs gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung.

Von den 6 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

c. 6 Studien erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

6 der 36 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Die Referenzen finden sich mit Angabe des jeweiligen Grundes in Abschnitt 8.3. Der resultierende Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
SSRI		
Citalopram vs. Placebo		
Anderberg 2000	ja [8]	nein
Nørregaard 1995	ja [9]	nein
Fluoxetin vs. Placebo		
Arnold 2002	ja [10]	nein
Wolfe 1994	ja [11]	nein
Paroxetin vs. Placebo		
Giordano 1999	ja [12]	nein
GSK 1995	nein	ja [13] / ja
Patkar 2007	ja [14,15]	ja [16] / nein
Sertralin vs. Placebo		
Maes 1999	ja [17]	nein
SSNRI		
Desvenlafaxin vs. Placebo		
Allen 2017a	ja [18]	ja [19] / nein
Allen 2017b	ja [18]	ja [20] / nein
Duloxetin vs. Placebo		
Arnold 2004	ja [21]	nein
Arnold 2005	ja [22]	ja [23] / nein
Arnold 2010a	ja [24-26]	ja [27] / ja
Arnold 2012	ja [28]	ja [29] / ja
Chappell 2008	ja [30]	ja [31] / nein
Murakami 2015	ja [32]	ja [33] / ja
Russell 2008	ja [34,35]	ja [36] / nein
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja [37]	ja [38] / ja

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Milnacipran vs. Placebo		
Ahmed 2016	ja [39]	ja [40] / ja
Ang 2013	ja [41]	ja [42] / ja
Arnold 2010b	ja [43]	ja [44] / ja
Branco 2010	ja [45]	ja [46] / nein
Clauw 2008	ja [47]	ja [48] / nein
Jensen 2014	ja [49,50]	ja [51] / ja
Matthey 2013	ja [52]	ja [53] / nein
Mease 2009	ja [54]	nein
Natelson 2015	ja [55]	ja [56] / ja
Pickering 2018	ja [57,58]	ja [59] / nein
Trugman 2014	ja [60]	ja [61] / ja
Vitton 2004	ja [62-64]	nein
SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 3 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 4 charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in den Tabellen Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	RCT	I: 21 C: 19	Citalopram (30 bis 40 mg/Tag)	Placebo	Schweden k. A.	5 Monate
Nørregaard 1995	RCT	I: 22 C: 21	Citalopram (20 bis 40 mg/Tag)	Placebo	Dänemark k. A.	2 Monate
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	RCT	I: 30 C: 30	Fluoxetin (20 bis 80 mg/Tag)	Placebo	USA 1998 bis 2000	3 Monate
Wolfe 1994	RCT	I: 21 C: 21	Fluoxetin (20 mg/Tag)	Placebo	USA k. A.	1,5 Monate
Paroxetin vs. Placebo						
Giordano 1999	RCT	I: 20 C: 20	Paroxetin (20 mg/Tag)	Placebo	Italien k. A.	3 Monate
GSK 1995	RCT	I: 26 C: 26	Paroxetin (20 mg/Tag)	Placebo	Belgien 1995	2 Monate
Patkar 2007	RCT	I: 58 C: 58	Paroxetin CR (12,5 bis 62,6 mg/Tag)	Placebo	USA k. A.	3 Monate
Sertralin vs. Placebo						
Maes 1999	RCT	I: 13 C: 8	Sertralin (50 bis 100 mg/Tag)	Placebo	Belgien k. A.	3 Monate

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
SSNRI						
Desvenlafaxin vs. Placebo						
Allen 2017a ^a	RCT	I ₁ : 136 I ₂ : 139 I ₃ : 142 C: 130	I ₁ : Desvenlafaxin (50 mg/Tag) I ₂ : Desvenlafaxin (100 mg/Tag) I ₃ : Desvenlafaxin (200 mg/Tag)	Placebo	USA 2006 bis 2006	6 Monate
Allen 2017b ^a	RCT	I: 42 C: 40	Desvenlafaxin (200 mg/Tag)	Placebo	USA, 2008 bis 2009	2 Monate
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	RCT	I: 104 C: 103	Duloxetin (120 mg/Tag)	Placebo	USA 2001 bis 2002	3 Monate
Arnold 2005	RCT	I ₁ : 118 I ₂ : 116 C: 120	I ₁ : Duloxetin (60 mg/Tag) I ₂ : Duloxetin (120 mg/Tag)	Placebo	USA 2002 bis 2003	3 Monate
Arnold 2010a	RCT	I: 263 C: 267	Duloxetin (60 bis 120 mg/Tag)	Placebo	USA, Puerto Rico 2008 bis 2009	6 Monate
Arnold 2012	RCT	I: 155 C: 153	Duloxetin (30 mg/Tag)	Placebo	USA, Mexiko, Israel, Argentinien 2009 bis 2010	3 Monate
Chappell 2008	RCT	I: 162 C: 168	Duloxetin (60 bis 120 mg/Tag)	Placebo	Deutschland, Spanien, Schweden, Großbritannien, USA, Puerto Rico 2005 bis 2006	6 Monate
Murakami 2015	RCT	I: 196 C: 197	Duloxetin (60 mg/Tag)	Placebo	Japan k. A.	4 Monate

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Russell 2008	RCT	I ₁ : 79 I ₂ : 150 I ₃ : 147 C: 144	I ₁ : Duloxetine (20 mg/Tag) I ₂ : Duloxetine (60 mg/Tag) I ₃ : Duloxetine (120 mg/Tag)	Placebo	USA, Puerto Rico 2005 bis 2007	6 Monate
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	RCT	I: 91 C: 93	Duloxetine (60 mg/Tag)	Placebo	Argentinien, Indien, Puerto Rico, USA 2011 bis 2017	3 Monate
Milnacipran vs. Placebo						
Ahmed 2016	RCT (Cross-over)	I: 19 C: 19	Milnacipran (100 mg/Tag)	Placebo	USA 2011 bis 2013	3 Monate
Ang 2013	RCT	I: 20 C: 19	Milnacipran (100 mg/Tag) + KVT	Placebo + KVT	USA 2010 bis 2011	5 Monate
Arnold 2010b	RCT	I: 516 C: 509	Milnacipran (100 mg/Tag)	Placebo	USA, Kanada 2006 bis 2008	5 Monate
Branco 2010	RCT	I: 435 C: 449	Milnacipran (200 mg/Tag)	Placebo	13 europäische Länder 2006 bis 2007	5 Monate
Clauw 2008	RCT	I ₁ : 401 I ₂ : 401 C: 405	I ₁ : Milnacipran (200 mg/Tag) I ₂ : Milnacipran (200 mg/Tag)	Placebo	USA 2004 bis 2006	4 Monate
Jensen 2014	RCT	I: 46 C: 46	Milnacipran 200 mg/Tag	Placebo	England, Deutschland, Schweden 2005 bis 2007	3 Monate
Matthey 2013	RCT	I: 40 C: 40	Milnacipran (200 mg)	Placebo	Schweiz 2006 bis 2009	2 Monate

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Mease 2009	RCT	I ₁ : 224 I ₂ : 441 C: 223	I ₁ : Milnacipran (100 mg/Tag) I ₂ : Milnacipran (200 mg/Tag)	Placebo	USA 2003 bis 2005	6 Monate
Natelson 2015	RCT	I: 17 C: 17	Milnacipran (100 mg/Tag)	Placebo	USA 2010 bis 2014	3 Monate
Pickering 2018	RCT	I: 29 C: 25	Milnacipran (100 mg/Tag)	Placebo	Frankreich 2013 bis 2016	1 Monat
Trugman 2014	RCT	I: 210 C: 111	Milnacipran (100 bis 200 mg/Tag)	Placebo	USA 2007 bis 2008	3 Monate
Vitton 2004	RCT	I: 51 C: 28	Milnacipran (200 mg/Tag)	Placebo	USA 2002 ^b	3 Monate ^c
a. Studie wurde vorzeitig beendet b. Zeitraum der Rekrutierung c. Interventionsdauer C: Vergleichsgruppe; CR: Controlled Release; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich Studie		
SSRI		
Citalopram vs. Placebo		
Anderberg 2000	Citalopram <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 10 oder 20 mg/Tag (morgens) ▪ Steigerung um 10 mg/Tag jeden 5. Tag bis Erreichen der Zieldosis 40 mg/Tag oder der maximal tolerierten Dosis (20 oder 30 mg/Tag)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ 2-mal täglich 500 mg Paracetamol oder ▪ 2-mal täglich 1000 mg Acetylsalicylsäure ▪ in Ausnahmefällen: stärkere Analgetika ▪ bei Bedarf: körperliches Training, warme Wasserbäder und transkutane Nervenstimulation Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ psychotrope Medikamente ▪ Akupunktur oder Massage
Nørregaard 1995	Citalopram <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1 bis 4: 20 mg/Tag ▪ Woche 5 bis 8: 40 mg/Tag (falls keine Verbesserung auf der kategorischen Schmerzskala um 2 Stufen)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol ▪ nicht steroidale Antiphlogistika ▪ Codein Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer ▪ Opioide außer Codein, z. B. Dextropropoxyphen
Fluoxetin vs. Placebo		
Arnold 2002	Fluoxetin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1 bis 2: 20 mg/Tag ▪ Woche 3 bis 12: Titration in 10 bis 20 mg-Schritten alle 2 Wochen bis zur maximalen Dosis von 80 mg/Tag ▪ Bei Unverträglichkeit Dosisreduktion um 20 mg jeden 2. Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol oder nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente wie verordnet Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Monoaminoxidasehemmer, Trizyklika, Lithium, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder andere Antidepressiva innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung
Wolfe 1994	Fluoxetin <u>Dosierung:</u> ▪ 20 mg/Tag (morgens)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol ▪ nicht steroidale Antiphlogistika Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A.
Paroxetin vs. Placebo		
Giordano 1999	Paroxetin <u>Dosierung:</u> ▪ 20 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich Studie		
GSK 1995	Paroxetin <u>Dosierung:</u> ▪ 20 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Antikoagulanzen oder Antiarrhythmika der Klasse Ic
Patkar 2007	Paroxetin <u>Dosierung:</u> ▪ forcierte Titration von 12,5 mg/Tag auf 62,5 mg/Tag während der ersten 5 Wochen wie folgt: ▫ Woche 1: 12,5 mg/Tag ▫ Woche 2: 25 mg/Tag ▫ Woche 3: 37,5 mg/Tag ▫ Woche 4: 50 mg/Tag ▫ Woche 5: 62,5 mg/Tag ▪ Fortsetzung der Therapie bis Woche 12 mit der maximal tolerierten Dosis ▪ 2-wöchiges Ausschleichen	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol bis zu 4000 mg/Tag und Ibuprofen bis zu 1200 mg/Tag als Notfall-Medikation ▪ Medikamente wie Blutdrucksenker, die nicht zur Behandlung der Fibromyalgie verschrieben wurden, mussten mindestens seit 4 Wochen in stabiler Dosis eingenommen werden. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente gegen Fibromyalgie ▪ Psychopharmaka, andere Analgetika als o. g., Muskelrelaxanzien, Steroide und Hypnotika ▪ Antidepressiva (Absetzen mindestens 7 Tage vor Studienbeginn) ▪ Fluoxetin (Absetzen mindestens 5 Tage vor Studienbeginn)
Sertralin vs. Placebo		
Maes 1999	Sertralin <u>Dosierung:</u> 50 bis 100 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol ▪ Lormetazepam Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Amitryptilin (Absetzen mindestens 1 Woche vor Studienbeginn) ▪ Trazodon (Absetzen mindestens 1 Woche vor Studienbeginn)
SSNRI		
Desvenlafaxin vs. Placebo		
Allen 2017a	Desvenlafaxin <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: 50 mg/Tag ▪ I₂: 100 mg/Tag ▪ I₃: 200 mg/Tag ▪ Titration auf eine der o. g. Dosen während der ersten 3 Wochen der Therapiephase ▪ geplant: Fortsetzung der Therapie mit der jeweiligen Zieldosis bis Woche 27	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ andere Medikamente als Desvenlafaxin oder Placebo für die Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich Studie		
Allen 2017b	Desvenlafaxin <u>Dosierung:</u> ▪ 200 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A.
Duloxetine vs. Placebo		
Arnold 2004	Duloxetine <u>Dosierung:</u> ▪ forcierte Titration von 20 mg/Tag auf 120 mg/Tag während der ersten 2 Wochen der Therapiephase wie folgt: ▫ 20 mg täglich für 5 Tage ▫ 20 mg 2-mal täglich für mindestens 3 Tage ▫ 40 mg 2-mal täglich für mindestens 2 Tage ▫ 60 mg 2-mal täglich bis zum Studienende	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol bis zu 2000 mg/Tag ▪ Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag ▪ Dextromethorphan Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Antidepressiva, Absetzen mindestens 7 Tage vor der 2. Studienvisite) ▪ Monoaminoxidasehemmer, Absetzen mindestens 14 Tage vor der 2. Studienvisite) ▪ Fluoxetin, Absetzen mindestens 30 Tage vor der 2. Studienvisite ▪ regelmäßige Einnahme von Analgetika außer den o. g. ▪ dauerhafte Einnahme von Sedativa, Antiemetika oder Spasmolytika ▪ gelegentliche Einnahme von Antikoagulanzen ▪ kontinuierliche Therapie von weniger als 3 Monaten mit ▫ Antihypertensiva ▫ Hormonen ▫ Antiarrhythmika ▫ Antidiarrhoika ▫ Antihistaminika ▫ Antitussiva, andere Erkältungsmitteln ▫ Laxantien

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Arnold 2005	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: 60 mg 1-mal täglich ▪ I₂: 60 mg 2-mal täglich ▫ forcierte Titration von 60 mg/Tag für 3 Tage auf 60 mg 2-mal täglich	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol bis zu 2000 mg/Tag zur Schmerzbehandlung ▪ Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag zur kardialen Prophylaxe Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente oder pflanzliche Mittel mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem ▪ regelmäßige Einnahme von Analgetika außer den o. g. ▪ dauerhafte Einnahme von Sedativa, Antiemetika oder Spasmolytika ▪ Beginn oder Änderung von unkonventionellen oder alternativen Therapien
Arnold 2010a	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 30 mg/Tag ▪ Woche 2 bis 3: 60 mg/Tag ▪ Woche 4: 90 mg/Tag (falls Verringerung des 24-Stunden Schmerzwert des BPI um < 50 % und ärztlichem Ermessen) ▪ Woche 8: 120 mg/Tag (falls Verringerung des 24-Stunden Schmerzwert des BPI um < 50 % und ärztlichem Ermessen) ▪ Reduktion auf vorherige Dosierung bei Patientinnen und Patienten, die die Dosissteigerung nicht vertragen	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag zur kardialen Prophylaxe ▪ Paracetamol bis zu 2000 mg/Tag bei Schmerzen ▪ laufende Einnahme einer Schlafmedikation in konstanter Dosis ▪ episodische Einnahme (bis zu 3 Nächte/Woche) von Chloralhydrat, Zolpidem, Zopiclon oder Zaleplon zur Schlafunterstützung Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ pflanzliche Medikamente mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem ▪ regelmäßige Einnahme von Analgetika außer den o. g. ▪ Sedativa, Antiemetika, Spasmolytika ▪ Antidepressiva: ▫ Trizyklika, Absetzen in der Regel 7 Tage vor Randomisierung ▫ Monoaminoxidasehemmer, Absetzen 14 Tage vor Randomisierung ▫ selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetine, Absetzen 30 Tage vor Randomisierung) ▫ selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ▪ Beginn oder Änderung von unkonventionellen / alternativen Therapien wie Akupunktur, Biofeedback oder kognitive Verhaltenstherapie

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Arnold 2012	Duloxetin <u>Dosierung:</u> 30 mg/Tag (um die gleiche Zeit, vorzugsweise morgens)	Erlaubte Begleittherapie: - Paracetamol bis zu 2000 mg/Tag - Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag zur kardialen Prophylaxe - bei akuten Verletzungen oder Operationen: episodische Einnahme von Analgetika wie nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente und Narkotika - Kortikosteroide zur episodischen Behandlung von Symptomen, die nicht mit Fibromyalgie assoziiert sind - Duloxetin 60 mg/Tag bei Patienten mit Major Depression und akuter Verschlechterung (CGI-I Score von 5, 6 oder 7) während der Studie Nicht erlaubte Begleittherapie: - pflanzliche Medikamente mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem - regelmäßige Einnahme von Analgetika - topisches Lidocain oder Capsaicin, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Barbiturate, Muskelrelaxanzien - dauerhafte Einnahme von Antiemetika, Hypnotika und Beruhigungsmittel - konstante Therapie mit Antihypertensiva von mehr als 3 Monaten - Antiarrhythmika, Diuretika und Hormone - Steroide - Benzodiazepine gegen Fibromyalgie-Schmerzen

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Chappell 2008	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 30 mg/Tag ▪ Woche 2 bis 12: 60 mg/Tag ▪ Woche 13 bis 23: ▫ Fortsetzung dieser Dosis bei Unverträglichkeit höherer Dosen oder Verbesserung des BPI um $\geq 50\%$ ▫ bei Versagen von 60 mg/Tag Erhöhung auf 120 mg/Tag ▫ Bei Unverträglichkeit der Dosis von 120 mg/Tag Reduktion auf 60 mg/Tag ▪ Woche 18 und 27: Bei Unverträglichkeit der Dosis von 120 mg/Tag Reduktion auf 60 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A.
Murakami 2015	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 20 mg/Tag (nach dem Frühstück) ▪ Woche 2: 40 mg/Tag ▪ Woche 3 bis 14: 60 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ nur zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen: ▫ Analgetika für bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen und für insgesamt bis zu 10 Tagen ▪ Paracetamol bis zu 1500 mg/Tag als Notfall-Medikation (außer am Tag vor der Wirksamkeitsbewertung nach der 2. Visite und bis kurz vor der Bewertung) ▪ Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag zur kardialen Prophylaxe ▪ Zopiclon und Zolpidem ohne Dosisänderung, sofern laufende Einnahme bereits vor der 1. Visite ▪ Nicht medikamentöse Therapien (z. B. Bewegungstherapie und kognitive Verhaltenstherapie) ohne Änderungen, sofern Beginn mindestens 14 Tage vor der 1. Studienvisite Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Analgetika einschließlich nicht steroidaler Antiphlogistika mit analgetischer Wirkung, Antikonvulsiva, Pregabalin, Neurotropin, Anästhetika, Opioide, Adrenokortikosteroide ▪ Antidepressiva, Sedativa und Benzodiazepine ▪ Triggerpunkt-Injektionen und Nervenblockaden

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Russell 2008	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: 20 mg/Tag (Steigerung auf 60 mg/Tag nach 3 Monaten) ▪ I₂: 60 mg/Tag (Titration von 30 mg/Tag für die 1. Woche auf 60 mg/Tag) ▪ I₃: 120 mg/Tag (Titration von 30 mg/Tag für die 1. Woche und 60 mg/Tag für die 2. Woche auf 120 mg/Tag)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag zur kardialen Prophylaxe ▪ Paracetamol bis zu 2000 mg/Tag bei Schmerzen ▪ sedierende Antihistaminika und episodische Einnahme (insgesamt bis zu 40 Tage während der 6-monatigen Behandlung) von Chloralhydrat, Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon zur Schlafunterstützung Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente, die die Bewertung der Schmerzverbesserung beeinträchtigen könnten, einschließlich Analgetika und Antidepressiva (mit Ausnahme der o. g.) ▪ Antikonvulsiva oder andere Medikamente zur Behandlung der Fibromyalgie oder Schmerzen ▪ Beginn oder Änderung von unkonventionellen/alternativen Therapien wie Akupunktur, Biofeedback oder kognitive Verhaltenstherapie
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	Duloxetin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 30 mg/Tag ▪ Woche 2 bis 7: 60 mg/Tag (ggf. Reduzierung auf 30 mg/Tag nach ärztlichem Ermessen) ▪ Woche 8 bis 13: Dosiserhaltung	Erlaubte Begleittherapie: ▪ T4-Substitution mit regelhafter TSH-Konzentration unter Substitution und klinisch euthyreoter Erscheinung Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Stimulanzien, Antidepressiva ▪ Monoaminoxidase-Hemmer innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Visite oder wahrscheinlicher Bedarf einer Behandlung während der Studie oder innerhalb von 5 Tagen nach Absetzen des Prüfmedikaments

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Milnacipran vs. Placebo		
Ahmed 2016	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung während der ersten 7 Tage wie folgt: ▫ Tag 1 bis Tag 3: 12,5 mg 2-mal täglich (morgens und abends) ▫ Tag 4 bis Tag 7: 25 mg 2-mal täglich (morgens und abends) ▪ während der nächsten 4 Wochen: 50 mg 2-mal täglich (morgens und abends)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ laufende Einnahme von Medikamenten, die nach Ansicht des Prüfers die Durchführung der Studie nicht beeinträchtigen ▪ in Ausnahmefällen: laufende Einnahme von Narkotika/Opioide, die zur Behandlung anderer Erkrankungen als Fibromyalgie eingesetzt werden ▪ niedrig dosiertes Escitalopram, Dopaminagonist, ▪ Schmerzmittel wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure und andere nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente, sofern diese die Wirksamkeitsanalyse des Studienmedikaments nicht beeinträchtigen Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente gegen Schlafstörungen, Absetzen 14 Tage vor Studienbeginn ▪ andere Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Absetzen 14 Tage vor Studienbeginn
Ang 2013	Milnacipran + kognitive Verhaltenstherapie <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung während der 1. Woche wie folgt: ▫ Tag 1: 12,5 mg/Tag ▫ Tag 2 bis 3: 12,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 4 bis 7: 25 mg 2-mal täglich ▪ Dosiserhaltung während der nächsten 20 Wochen: 50 mg 2-mal täglich	Erlaubte Begleittherapie: ▪ laufende zentral-wirksame Medikamente, die üblicherweise für die Behandlung des Fibromyalgiesyndrom eingesetzt werden, einschließlich Antikonvulsiva, Opiate, Muskelrelaxanzien ▪ Analgetika wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure und nicht steroidale Antiphlogistika Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ laufende Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin), Venlafaxin, Duloxetin oder Mirtazapin ▪ vorherige oder laufende Einnahme von Milnacipran ▪ laufende Einnahme von Trizyklika ≥ 100 mg/Tag ▪ physikalischer Therapie oder Trainingsprogramm ▪ Hydrocodon, Paracetamol usw. für mindestens 6 Stunden vor jeder Endpunktbewertung ▪ nicht steroidale Antiphlogistika für 48 Stunden vor jeder Endpunktbewertung

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Arnold 2010b	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung über maximal 6 Wochen, wie folgt: ▫ Tag 1 bis 3: 12,5 mg täglich ▫ Tag 4 bis 7: 12,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 8 bis 14: 25 mg 2-mal täglich ▫ Tag 15 bis 21: 37,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 22 bis 28: 50 mg 2-mal täglich ▪ bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen vorübergehende Reduktion ▪ Patientinnen und Patienten, die die Zieldosis von 100 mg/Tag nicht tolerierten: Abbruch der Studienteilnahme	Erlaubte Begleittherapie: ▪ analgetische Medikamente wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure und nicht steroidale Antiphlogistika ▪ kurzzeitige Schmerzmedikamente wie Tramadol oder Hydrokodon zwischen Randomisierung und 4. Woche (Ende der Dosissteigerung) ▪ Triptane zur akuten Behandlung von Migräne ▪ Non-Benzodiazepin-Hypnotika zur Behandlung von Schlaflosigkeit Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Digitalis ▪ zentral wirksame Medikamente für die Behandlung der Fibromyalgie ▪ transkutane elektrische Nervenstimulation, Biofeedback, Triggerpunkt-Injektionen, Akupunktur ▪ Betäubungs- oder Narkosepflaster
Branco 2010	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung während der ersten 4 Wochen wie folgt: ▫ Tag 1 bis 2: 25 mg/Tag (abends) ▫ Tag 3 bis 7: 25 mg 2-mal täglich ▫ Tag 8 bis 14: 50 mg 2-mal täglich ▫ Tag 15 bis 21: 50 mg (morgens) und 100 mg (abends) ▫ Tag 22 bis 28: 100 mg 2-mal täglich ▪ Dosiserhaltung während der nächsten 12 Wochen: 100 mg 2-mal täglich	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Antidepressiva ▪ Antikonvulsiva ▪ zentral-wirksame Analgetika ▪ Stimmungsstabilisierende Antidepressiva ▪ Benzodiazepine ▪ Muskelrelaxanzien ▪ Hypnotika ▪ Anästhetika ▪ systemische Gabe von Kortikosteroiden (> 10 mg Prednisonäquivalente/Tag) ▪ transkutane elektrische Nervenstimulationen ▪ Triggerpunkt- oder Gelenkinjektionen und Akupunktur

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich		
Studie		
Clauw 2008	Milnacipran <u>Dosierung:</u> I₁: 100 mg/Tag ▪ Dosissteigerung wie folgt: ▫ Tag 1: 12,5 mg/Tag für 1 Tag ▫ Tag 2 bis 3: 12,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 4 bis 7: 25 mg 2-mal täglich ▫ Tag 8 bis 21: 50 mg 2-mal täglich ▪ danach Fortsetzung der Medikation mit der Zieldosis von 100 mg/Tag bis einschließlich Woche 15 I₂: 200 mg/Tag ▪ Dosissteigerung wie folgt: ▫ Tag 1: 12,5 mg/Tag ▫ Tag 2 bis 3: 12,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 4 bis 7: 25 mg 2-mal täglich ▫ Tag 8 bis 14: 50 mg 2-mal täglich ▫ Tag 15 bis 21: 100 mg 2-mal täglich ▪ danach Fortsetzung der Medikation mit der Zieldosis von 200 mg/Tag bis einschließlich Woche 15 ▪ Patientinnen und Patienten, die die Zieldosis von 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag nicht tolerierten: Abbruch der Studienteilnahme	Erlaubte Begleittherapie: ▪ bei Bedarf: Hydrocodon (< 60 mg/Tag) als Notfall-Medikation, jedoch nicht während des 2-wöchigen Datenerhebungszeitraum vor der primären Wirksamkeitsbewertung (14.-15. Woche) oder innerhalb von 48 Stunden vor den Studienvisiten Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Therapien, die das zentrale Nervensystem betreffen ▪ Behandlung mit transkutaner elektrischer Nervenstimulation, Biofeedback, Triggerpunkt-Injektionen, Akupunktur und Betäubungs- oder Narkosepflaster ▪ Medikamente, die die Bewertung von Schmerzen oder anderen mit Fibromyalgie verbundenen Symptomen beeinträchtigen könnten, wie Dopaminagonisten, Antikonvulsiva oder andere zentral wirksame Analgetika, Benzodiazepine, Phenobarbital, Muskelrelaxanzien, Stimulanzien, Antidepressiva, systemische Gabe von Kortikosteroide (> 10 mg Prednisonäquivalente/Tag) ▪ Monoaminoxidasehemmer ▪ selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer ▪ Johanniskraut ▪ S-Adenosylmethionin ▪ Digoxin

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Prüfintervention	Begleittherapie
Jensen 2014	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung während der ersten 3 Wochen wie folgt: ▫ Tag 1 bis 2: 25 mg/Tag (abends) ▫ Tag 3 bis 7: 25 mg 2-mal täglich (morgens und abends) ▫ Tag 8 bis 14: 50 mg 2-mal täglich (morgens und abends) ▫ Tag 15 bis 21: 100 mg 2-mal täglich (morgens und abends) ▪ Dosiserhaltung während der nächsten 9 Wochen: 100 mg 2-mal täglich (morgens und abends)	Erlaubte Begleittherapie: ▪ Paracetamol, Dipyron und nicht steroidale Antiphlogistika (insgesamt < 5 Tage/Monat), Absetzen der Notfallmedikamente 48h vor Erhebung der Endpunkte ▪ kurzfristige Einnahme von Zolpidem zur Behandlung von Schlaflosigkeit (insgesamt < 5 Tage/Monat), Absetzen der Notfallmedikamente 48h vor Erhebung der Endpunkte Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente, die die laufende Behandlung beeinträchtigen könnten, z. B. andere Antidepressiva und Stimmungsaufheller, Analgetika (Tramadol, Codein, Dextropropoxyphen), starke Opioide, Antikonvulsiva, zentral-wirkende Relaxanzien ▪ Gelenkinjektionen, Triggerpunkt-Injektionen, Biofeedback und transkutane elektrische Nervenstimulation ▪ Akupunktur und Anästhetika einschließlich anästhetischer transdermaler Pflaster
Matthey 2013	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Stufenweise Dosissteigerung je nach Verträglichkeit während der ersten 3 Wochen wie folgt: ▫ 25 mg/Tag ▫ 50 mg 2-mal täglich ▫ 75 mg 2-mal täglich ▫ 100 mg 2-mal täglich ▪ Woche 4 bis 7: maximal tolerierte Dosis	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ auf das zentrale Nervensystem wirksame Medikamente ▪ Behandlung mit Triggerpunkt-Injektionen und Anästhetika ▪ Psychopharmaka (einschließlich Antidepressiva oder Phytotherapie), Sympathomimetika, lang wirksame Benzodiazepine, Antikoagulanzen, Antiepileptika, zentral wirksame Muskelrelaxanzien, Opioide

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich Studie		
Mease 2009	Milnacipran <u>Dosierung:</u> I ₁ : 100 mg/Tag I ₂ : 200 mg/Tag ▪ Dosissteigerung während der ersten 3 Wochen ▪ Dosiserhaltung während der nächsten 24 Wochen	Erlaubte Begleittherapie: ▪ bei Bedarf: Hydrocodon (< 60 mg/Tag) als Notfall-Medikation, jedoch nicht während der 2-wöchigen Datenerhebungszeiträume vor den primären Endpunkten (14.-15. Woche und 26.-27. Woche) oder innerhalb von 48 Stunden vor den Studienvisiten ▪ Paracetamol, Acetylsalicylsäure, konstant dosierte nicht steroidale Antiphlogistika Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ zentral wirksame Medikamente, die gegen Fibromyalgie eingesetzt werden, einschließlich Antidepressiva, sedativ-hypnotische Medikamente, Muskelrelaxanzien, zentral wirksame Analgetika, Absetzen 2 Wochen vor Randomisierung ▪ transkutane elektrische Nervenstimulation, Biofeedback, Triggerpunkt-Injektionen, Akupunktur und Betäubungs- oder Narkosepflaster ▪ Analgetika
Natelson 2015	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung während der ersten 3 Wochen wie folgt: ▫ Tag 1: 12,5 mg/Tag (abends) ▫ Tag 2: 12,5 mg 2-mal täglich ▫ Tag 3 bis 4: 12,5 mg morgens und - 25 mg abends ▫ Tag 5 bis 6: 25 mg 2-mal täglich ▫ Tag 7 bis 8: 25 mg morgens und - 50 mg abends ▫ Tag 9: 50 mg 2-mal täglich ▪ Fortsetzung der Therapie für 5 Wochen: ▪ 50 mg 2-mal täglich	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe	Prüfintervention	Begleittherapie
Vergleich Studie		
Pickering 2018	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Titration wie folgt: ▫ Tag 1 bis 3: 50 mg/Tag ▫ Tag 4 bis 6: 75 mg/Tag ▫ ab Tag 7 bis 28: 100 mg/Tag	Erlaubte Begleittherapie: ▪ k. A. Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Hypnotika, Analgetika und Opiode ▪ Diuretika oder eine Behandlung, die eine Hyponatriämie verursachen kann ▪ nicht steroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulanzen, Acetylsalicylsäure oder andere Medikamente, die Blutungen auslösen können ▪ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Digitalis, CYP1A2-Inhibitoren, 5HT1D-Agonisten
Trugman 2014	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung wie folgt: ▫ Woche 1: von 12,5 mg auf 25 mg 2-mal täglich ▫ Woche 2 bis 4: 50 mg 2-mal täglich ▫ Woche 5: 75 mg 2-mal täglich ▫ Woche 6 bis 7: 100 mg 2-mal täglich	Erlaubte Begleittherapie: ▪ maximal 2 blutdrucksenkende Medikamente in konstanter Dosierung für Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Medikamente, die üblicherweise gegen Fibromyalgie eingesetzt werden (z. B. Antidepressiva, Pregabalin, Gabapentin) ▪ zentral wirkende Stimulanzien (z. B. Amphetamin, Methylphenidat, Modafinil) ▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer, Dekongestiva, Medikamente gegen Migräne innerhalb von 24 Stunden vor oder während des ambulanten Blutdruck-Monitorings
Vitton 2004	Milnacipran <u>Dosierung:</u> ▪ Dosissteigerung wie folgt: ▪ Woche 1: 12,5 mg 2-mal täglich ▪ Woche 2: 25 mg 2-mal täglich ▪ Woche 3: 50 mg 2-mal täglich ▪ Woche 4: 100 mg 2-mal täglich ▪ Reduktion auf vorherige Dosierung bei Nebenwirkungen ▪ Wochen 5 bis 12: Dosiserhaltung während der nächsten 8 Wochen: 200 mg/Tag oder die maximal verträgliche Dosis	Erlaubte Begleittherapie: ▪ nicht steroidale Antiphlogistika, Acetylsalicylsäure und Paracetamol in konstanter Dosierung Nicht erlaubte Begleittherapie: ▪ Therapien, die das zentrale Nervensystem betreffen ▪ Antidepressiva, Antiepileptika, zentral-wirkende Muskelrelaxanzien, Hypnotika und Opiode und ihre Derivate, Absetzen 2 Wochen vor Randomisierung Fluoxetin (Absetzen 4 Wochen vor Randomisierung)
BPI: Brief Pain Inventory; k. A.: keine Angabe; o. g.: oben genannte		

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
SSRI		
Citalopram vs. Placebo		
Anderberg 2000	Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	- schwere Herzerkrankungen wie Angina Pectoris oder Herzinfarkt - Schlaganfall - Suizidgedanken oder schweren Depressionen - starke oder schwache Beruhigungsmittel - starke Antidepressiva - starke Analgetika
Nørregaard 1995	Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 im letzten Jahr	- Herz-Kreislauf-, Lungen- oder Lebererkrankungen, Glaukom - frühere Diagnose einer endogenen Depression - Einnahme von Antidepressiva oder Monoaminoxidasehemmer - Opioide (außer Codein) - entzündliche rheumatologische Erkrankungen - Labortests, die auf andere medizinische Erkrankungen hindeuten
Fluoxetin vs. Placebo		
Arnold 2002	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	- traumatische Verletzungen - entzündliche rheumatische Erkrankung - infektiöse oder endokrin bedingte Arthropathie - Vorgeschichte mit Krampfanfällen, einem Schädeltrauma oder einem Schlaganfall - Lebenslange Erkrankung an Hypomanie, Manie, Psychose oder Demenz - Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate - erhebliches Suizidrisiko - Achse-I-Diagnose - Einnahme Antidepressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung
Wolfe 1994	- Geschlecht: weiblich - Alter: 21 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 mit mindestens 7 von 14 Druckschmerzpunkten - Schmerzscore ≥ 1 auf der VAS von 0 bis 3	- Vorbehandlung mit Fluoxetin - schwere rheumatische Erkrankung

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Paroxetin vs. Placebo		
Giordano 1999	▪ ACR-Kriterien für Fibromyalgie von 1990 seit ≥ 6 Monaten	▪ systemischen oder organische Erkrankungen ▪ rheumatische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis, Bindegewbserkrankungen, Osteoarthritis)
GSK 1995	▪ ACR-Kriterien für Fibromyalgie und depressiver Symptomatik ▪ Schmerzen von ≥ 4 auf der VAS	▪ bekannten rheumatischen oder anderen organischen Erkrankungen, die sekundäre Fibromyalgie verursachen könnten oder den Verlauf der Fibromyalgie beeinflussen könnten ▪ Aktuelle Behandlung mit Antikoagulanzen oder Typ-1C-Antiarrhythmika ▪ aktuelles Suizidrisiko ▪ anderen psychiatrische Störungen, einschließlich Schizophrenie und bipolaren affektiven Störungen ▪ Alkohol- oder illegaler Drogenmissbrauch
Patkar 2007	▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ ACR-Kriterien für Fibromyalgie von 1990 ▪ Schmerz Score (VAS) ≥ 5 ▪ BDI ≤ 23	▪ entzündliche Erkrankungen ▪ psychotische Störungen ▪ aktuelle depressive oder Angststörung ▪ Substanzmissbrauch in den letzten 12 Monaten ▪ Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Paroxetin oder Paroxetin mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung ▪ frühere längere Behandlung mit Paroxetin
Sertralin vs. Placebo		
Maes 1999	▪ Alter: 15 bis 49 Jahre ▪ ACR-Kriterien für Fibromyalgie von 1990	▪ aktuelle oder frühere Achse-I-Diagnose nach DSM-III ▪ aktuelle oder frühere Achse-II-Diagnose nach DSM-III ▪ jegliche physische Erkrankung

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
SSNRI		
Desvenlafaxin vs. Placebo		
Allen 2017a	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Schmerzen ≥ 3 Monate mit mindestens 11 von 18 definierten Druckschmerzpunkten bei der Untersuchung beim Screening und Studienbeginn - Schmerzscore von ≥ 4 auf der numerischen Bewertungsskala	- Vorbehandlung mit Desvenlafaxin - Unverträglichkeit gegen Venlafaxin - Vorgeschichte einer Arzneimittelallergie - entzündliche rheumatologische Erkrankungen - Erkrankungen, die die Diagnose von Fibromyalgie oder die Bewertung von Fibromyalgie-Schmerzen beeinträchtigen könnten - Rheumafaktor ≥ 80 IU/ml und / oder ein positiver antinukleärer Antikörpertiter von $\geq 1:320$ - psychotische, bipolare oder schwere depressive Störungen - Suchterkrankungen - Anzeichen eines erhöhten Suizidrisikos - Vorgeschichte eines Anfallsleidens - Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre - Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten - Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von 3 Jahren - klinisch bedeutsame Auffälligkeiten beim Screening
Allen 2017b	- Frauen - Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Schmerzen ≥ 3 Monate mit mindestens 11 von 18 definierten Druckschmerzpunkten bei der Untersuchung beim Screening und Studienbeginn - Schmerzscore von ≥ 4 auf der Numerischen Bewertungsskala	- Vorbehandlung mit Desvenlafaxin - Unverträglichkeit gegen Pregabalin - Vorgeschichte einer Arzneimittelallergie - entzündliche rheumatologische Erkrankungen - Erkrankungen, die die Diagnose von Fibromyalgie oder die Bewertung von Fibromyalgie-schmerzen beeinträchtigen könnten - Rheumafaktor ≥ 80 IU/ml und / oder ein positiver antinukleärer Antikörpertiter von $\geq 1:320$ - psychotische, bipolare oder schwere depressive Störungen - Suchterkrankungen - Anzeichen einer erhöhten Suizidrisiko - Vorgeschichte eines Anfallsleidens - Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre - Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten - Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von 3 Jahren

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Duloxetin vs. Placebo		
Arnold 2004	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ Schmerzintensität des FIQ von ≥ 4	▪ rheumatische oder anderen medizinischen Erkrankungen, die zu den Symptomen der Fibromyalgie beitragen ▪ Schmerzen infolge traumatischer Verletzungen oder struktureller oder regionaler rheumatischer Erkrankungen ▪ rheumatoide Arthritis, entzündliche Arthritis oder Autoimmunerkrankung ▪ aktuelle Dysthymie, die behandlungsresistenter ist als eine Major Depression oder eine primäre psychiatrische Störung, die keine Major Depression ist ▪ Substanzmissbrauch im letzten Jahr ▪ Vorgeschichte einer Psychose ▪ Einnahme eines Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen ▪ frühere Teilnahme an einer Studie mit Duloxetin ▪ schwere allergische Reaktionen auf mehrere Medikamente ▪ Unverträglichkeit von > 3 psychoaktiven Medikamenten oder > 1 SSRI ▪ Nichtansprechen auf ≥ 2 adäquate Therapien mit 2 verschiedenen Klassen von Antidepressiva gegen Depression oder Fibromyalgie

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Arnold 2005	▪ Frauen ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ ambulant ▪ Schmerzintensität des BPI von ≥ 4	▪ Schmerzen infolge traumatischer Verletzungen oder struktureller oder regionaler rheumatischer Erkrankungen ▪ rheumatoide Arthritis, entzündliche Arthritis oder Autoimmunerkrankung ▪ aktuelle psychiatrische Primärdiagnose mit ausgenommen einer schweren depressiven Störung, eine primäre Angststörung innerhalb des letzten Jahres ▪ Substanzmissbrauch im letzten Jahr ▪ schwerwiegendes Suizidrisiko ▪ schwere allergische Reaktionen auf mehrere Medikamente ▪ frühere Teilnahme an einer Studie mit Duloxetin ▪ gleichzeitige Einnahme von Medikamenten oder pflanzlichen Präparate mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem ▪ regelmäßige Einnahme von Analgetika mit Ausnahme von Paracetamol bis zu 2 g/Tag und Aspirin zur Herzprophylaxe bis zu 325 mg/Tag ▪ chronische Einnahme von Beruhigungsmitteln, Antiemetika oder krampflösenden Mitteln sowie Beginn oder Wechsel zu unkonventionellen oder alternativen Therapien
Arnold 2010a	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ Schmerzintensität des BPI von ≥ 4	▪ aktuelle oder innerhalb des letzten Jahres diagnostizierte primäre psychiatrische Störung, die nicht als Major Depression oder generalisierte Angststörung DSM-IV ▪ Suizidrisiko ▪ eine instabile medizinische Erkrankung, die wahrscheinlich eine Intervention oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert ▪ Schmerzsymptome, die nicht mit Fibromyalgie zusammenhängen und die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten ▪ regionales Schmerzsyndrom ▪ Mehrfachoperationen ▪ Schmerzen nach einer Rückenoperation ▪ bestätigte aktuelle oder frühere Diagnose von rheumatoider Arthritis, entzündlicher Arthritis oder einer anderen Autoimmunerkrankung ▪ Substanzmissbrauch im letzten Jahr ▪ nicht erfolgreiche Vorbehandlung mit Duloxetin oder Unverträglichkeit gegenüber Duloxetin

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Arnold 2012	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Schmerzintensität des BPI von ≥ 4 - mit und ohne Major Depressionen oder generalisierte Angststörung nach DSM-IV und durch das MINI bestätigt	- frühere Behandlung mit Desvenlafaxin - frühere Teilnahme an einer Studie mit Duloxetin - Substanzmissbrauch im letzten Jahr - eine andere psychiatrische Primärdiagnose als Major Depression oder generalisierte Angststörung innerhalb des letzten Jahres - Vorgeschichte einer Psychose oder bipolaren Störung - Suizidrisiko - Schmerzsymptome, die nicht mit Fibromyalgie zusammenhängen und die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten - regionales Schmerzsyndrom - Schmerzen nach einer Rückenoperation - chronische lokale Schmerzen infolge einer früheren Operation und eine bestätigte aktuelle oder frühere Diagnose von rheumatoider Arthritis - rheumatoide Arthritis, entzündliche Arthritis oder Autoimmunerkrankung
Chappell 2008	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - mit und ohne Major Depressionen	- aktuelle oder frühere Behandlung mit Duloxetin - aktuelle primäre Achse-I-Diagnose außer Major Depressionen nach DSM-IV - Schmerzsymptome im Zusammenhang mit einer traumatischen Verletzung, einer strukturellen rheumatischen Erkrankung oder einer regionalen rheumatischen Erkrankung (z. B. Osteoarthritis, Bursitis, Tendinitis) - regionales Schmerzsyndrom - Mehrfachoperationen oder Schmerzen nach einer Rückenoperation - aktuelle oder frühere Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, entzündlichen Arthritis, infektiösen Arthritis oder einer Autoimmunerkrankung - schwere physische Erkrankung

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Murakami 2015	- Alter: 20 bis 75 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - durchschnittlicher Schmerzscore des BPI ≥ 4	- frühere Behandlung mit Duloxetin - klinisch bedeutsame anormale Laborwerte oder anormale Elektrokardiogramm-Befunde - Schmerzen, die durch andere Krankheiten als Fibromyalgie verursacht werden - schlecht eingestellte Schilddrüsenfehlfunktion - rheumatoide, entzündliche oder infektiöse Arthritis - Autoimmunerkrankungen mit Ausnahme von Schilddrüsenfehlfunktionen - psychiatrische Störungen außer schweren depressiven Störungen innerhalb des letzten Jahres - Suizidalität, bewertet mit der Columbia-Suicide Severity Rating Scale
Russell 2008	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien - durchschnittlicher Schmerzscore des BPI ≥ 4	- aktuelle psychiatrische Primärdiagnose außer Major Depression - Schmerzsymptome, die nicht mit Fibromyalgie in Verbindung stehen und die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnten - regionale Schmerzsyndrome - mehrfache Operationen oder Schmerzen nach einer Rückenoperation - eine bestätigte aktuelle oder frühere Diagnose von rheumatoider Arthritis, entzündliche Arthritis oder eine andere Autoimmunerkrankung - schwere Lebererkrankungen - Drogenmissbrauch innerhalb des letzten Jahres
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	- Alter: 13 bis 17 Jahre - Schmerzscore ≥ 4 auf der durchschnittlichen Schmerzstärke-Skala des BPI (modifizierte Kurzform: Adoleszenten-Version)	- frühere Duloxetin-Behandlung in den letzten 6 Monaten - Unverträglichkeit gegen Duloxetin oder andere Wirkstoffe oder wiederholte, schwere allergische Reaktionen auf Medikamente - rheumatologische Erkrankung - aktuelle Diagnose einer juvenilen idiopathischen, entzündlichen oder infektiösen Arthritis oder einer Autoimmunerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes) - Diagnosen des DSM-IV Achse I und Achse II außer schwere Depressionen, generalisierter Angststörung, Anpassungsstörung oder spezifische Phobien

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Milnacipran vs. Placebo		
Ahmed 2016	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Schlafstörungen mit Schlafunterbrechungen mindestens 3-mal pro Woche seit mindestens einem Monat	- Obstruktive Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index ≥ 15 pro Stunde Schlaf und / oder Körperbewegungen in Verbindung mit Arousal ≥ 15 pro Stunde - unbehandeltes Glaukom - Vorgeschichte von Alkohol-, Narkotika-, Benzodiazepin- oder sonstigem Substanzmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn - übermäßiger Kaffeekonsum ≥ 500 mg Koffein - Rauchen $\geq$ halbe Packung Zigaretten - Alkoholkonsum ≥ 14 Einheiten/Woche - Obstruktive Schlafapnoe - Depressionen oder starkes Suizidrisiko
Ang 2013	- Alter: 18 bis 65 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Durchschnittlicher Schmerzscore ≥ 4 pro Woche	- aktuelle Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin), Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin - aktuelle oder frühere Einnahme von Trizyklika ≥ 100 mg am Tag - unkontrollierter Bluthochdruck - aktuelle Suizidgedanken - geplante operative Eingriffe während des Studienzeitraumes - offene Invaliditätsansprüche - entzündliche rheumatische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) - aktive Psychose - frühere kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung von Schmerzen

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Arnold 2010b	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - körperlichen Funktion des FIQ ≥ 4 beim Screening - Schmerzscore (VAS) zwischen 40 und 90 (Spannweite 0 bis 100) in den letzten 14 Tagen	- rheumatischen oder medizinischen Erkrankungen - frühere Exposition gegenüber Milnacipran - Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening - BDI Score von 25 beim Screening oder bei der Randomisierung - aktuelle Major-Depression - erhebliches Suizidrisiko - Vorgeschichte von Psychosen, Hypomanie oder Manie, Substanzmissbrauch oder andere schwere psychiatrischen Erkrankungen - Verhaltensauffälligkeiten in der Vorgeschichte, die nach Einschätzung des Prüfarztes / der Prüferärztin die Einhaltung der Studiendauer unmöglich machen würden - aktive oder ausstehende Anträge auf Erwerbsminderungsrente, Arbeitsunfähigkeitsansprüche oder laufende Gerichtsverfahren
Branco 2010	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - körperliche Funktion des FIQ von ≥ 3 - Schmerzintensität zwischen 40 und 90 auf einer VAS (Spannweite 0 bis 100)	- schwere psychiatrische Erkrankungen, einschließlich generalisierter Angststörung, aktuelle schwere depressive Episode (nach dem Mini International Neuropsychiatric Interview oder Beck Depression Inventory Score > 25) - Alkohol- oder Substanzmissbrauch - relevante kardiovaskuläre, respiratorische, rheumatische, hepatische, nierenbedingte oder andere medizinische Probleme - systemische Infektionen - Epilepsie - aktive Krebserkrankung - schwere Schlafapnoe - instabile endokrine Erkrankung - aktives Magengeschwür oder entzündliche Darmerkrankung - Prostatavergrößerung oder andere genitourinäre Störungen (bei männlichen Patienten)

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Clauw 2008	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - körperliche Funktion des FIQ von ≥ 4 - Schmerz Score von 40 auf einer VAS (Skala 0 bis 100)	- schwere psychiatrische Erkrankung - aktuelle schwere depressive Episode (nach MINI oder BDI (> 25)) - Suizidrisiko - Alkohol-, Benzodiazepin- oder anderer Drogenmissbrauch - aktive kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, gastrointestinale oder Autoimmunerkrankungen (außer Hashimoto oder Morbus Basedow, die vor dem Screening seit 3 Monaten stabil waren) - aktuelle systemische Infektionen - aktiver Krebs (außer Basalzellkarzinom) - instabile endokrine Erkrankungen - schwere Schlafapnoe - Prostatavergrößerung oder andere urogenitale Störungen (männliche Patienten)
Jensen 2014	- Frauen - Alter: 18 bis 55 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - Selbsteinschätzung einer durchschnittlichen Schmerzintensität von mindestens 40 mm auf einer VAS von 100 mm	- schwere psychiatrische Erkrankung - Suizidrisiko - Vorgeschichte von Substanz-, Drogen- oder Alkoholmissbrauch - kardiovaskuläre/pulmonale Erkrankung (einschließlich Elektrokardiogramm-Anomalien und Bluthochdruck) - Lebererkrankung - Niereninsuffizienz
Matthey 2013	- Frauen - Alter: ≥ 18 Jahre - ACR-Kriterien für Fibromyalgie - Selbsteinschätzung einer durchschnittlichen Schmerzintensität von > 40 mm auf einer VAS von 0 bis 100 mm	- schwere psychiatrische Erkrankung - aktuelle schwere depressive Episode oder BDI ≥ 25 - Vorgeschichte mit Substanzmissbrauch, Epilepsie, aktive Herzerkrankung, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, aktive Lebererkrankung, Niereninsuffizienz, nachgewiesene Autoimmunerkrankung, aktuelle systemische Infektion, aktiver Krebs, aktives Magengeschwür oder entzündliche Darmerkrankung (ausgenommen Reizdarmsyndrom) - instabile endokrine Störung - Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Antidepressiva oder Phytotherapie), Sympathomimetika, lang wirksame Benzodiazepine, Antikoagulantien, Antiepileptika, zentral wirkenden Muskelrelaxanzien, Opiode - Rauchen (> 25 Zigaretten pro Tag)

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Mease 2009	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 - eine Bewertung der Schmerzintensität auf der VAS (basierend auf dem 24-Stunden-Morgenschmerz des PED) von ≥ 50 auf einer Skala von 0 bis 100 zum Ende der 2. Woche des Beobachtungszeitraums	- schwere psychiatrische Erkrankung - aktuelle schwere depressive Episode - Suizidrisiko - Alkohol- oder sonstiger Drogenmissbrauch - Vorgeschichte einer kardiovaskulären, respiratorischen, endokrinen, genitourinären, Leber- oder Nierenerkrankungen - Autoimmunerkrankung - systemische Infektion - Krebserkrankung - aktuelle Chemotherapie - Schlafapnoe - aktives Magengeschwür oder entzündliche Darmerkrankung
Natelson 2015	Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	- Einnahme von SSNRI innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn - psychotische Störung - Vorgeschichte mit schwerer depressiver Störung - Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder eine Essstörung innerhalb 5 Jahre vor Studienbeginn
Pickering 2018	- Alter: > 18 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 2010	- Bluthochdruck oder Herzkrankheiten - bekannte Nierenfunktionsstörungen - Vorgeschichte einer medizinischen und / oder chirurgischen Behandlung, die nicht mit der Studie vereinbar ist - psychiatrische Erkrankung - Suizidalität oder Suizidgedanken - Diabetes - Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Opioidmissbrauch - Einnahme von - Diuretika - nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente, orale Antikoagulanzen, Aspirin oder andere Medikamente, die Blutungen auslösen können - Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer - Digitalis - CYP1A2-Inhibitoren und 5HT1D-Agonisten

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Trugman 2014	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	- Bluthochdruck im Sitzen ≥ 160 mmHg (Systole) oder ≥ 100 mmHg (Diastole) beim Screening oder Randomisierung - kardiovaskuläre Erkrankungen - Niereninsuffizienz - aktuelle systemische Infektion - BDI Score > 25 oder Suizidrisiko - Armumfang < 24 cm oder > 42 cm im nicht dominanten Arm - Vorbehandlung mit Milnacipran
Vitton 2004	- Alter: 18 bis 70 Jahre - Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	- schwere psychiatrische Erkrankungen - Suizidrisiko nach Einschätzung des Prüfarztes - Alkohol- oder Drogenmissbrauch - Vorgeschichte einer schweren kardiovaskulären, respiratorischen, endokrinen, Leber- oder Nierenerkrankung - Autoimmunerkrankung - systemische Infektion - Krebserkrankung - aktuelle Chemotherapie - schwere Schlafapnoe - Lebenserwartung ≤ 1 Jahr - aktives Magengeschwür oder entzündliche Darmerkrankung
ACR: American College of Rheumatology; BDI: BECK Depression Inventory; BPI: Brief Pain Inventory; CGI: Clinical Global Impression, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; k. A.: keine Angabe; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PED: Patient Electronic Diary; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention	Vergleichsintervention
SSRI		
Citalopram vs. Placebo		
Anderberg 2000		
N	21	19
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (8)	
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	11,9 (7,0)	
Schmerzen [VAS (0–10)] MW (SD)	5,8 (2,0)	6,9 (1,4)
Depressive Symptomatik [MADRS] MW (SD)	7,5 (5,9)	7,3 (4,3)
Nørregaard 1995		
N	21	21
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (9)	50 (9)
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	10 (8)	10 (11)
Fluoxetin vs. Placebo		
Arnold 2002		
N	30	30
Alter [Jahre] MW (SD)	46 (11)	46 (12)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	100 / 0
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	11 (9)	11 (8)
Schmerzen [FIQ (0–10)] MW (SD)	6,1 (1,9)	6,9 (1,9)
Depressive Symptomatik [FIQ (0–10)] MW (SD)	2,7 (2,7)	2,5 (2,0)
Vergangene Major Depression n (%)	17 (57)	20 (67)
Wolfe 1994		
N	21	21
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (10)	53 (11)
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	16,1 (13,2)	9,6 (6,0)
Schmerzen [VAS Pain (0–3)] MW (SD)	1,7 (0,48)	1,8 (0,8)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	11,8 (7,7)	13,9 (8,9)
Paroxetin vs. Placebo		
Giordano 1999		
N	40	
Alter [Jahre] MW (SD)	31 (7)	
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	
Depressive Symptomatik [HAMD (0–52)] MW	16,1	

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention			Vergleichsintervention
GSK 1995				
N	26			26
Alter [Jahre] MW (SD)	46 (2)			44 (2)
Geschlecht [w / m] %	19 / 81			27 / 73
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	64 (4)			69 (4)
Depressive Symptomatik MW (SD)	7,6 (0,7)			6,6 (0,6)
Patkar 2007				
N	58			58
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (9)			49 (11)
Geschlecht [w / m] %	95 / 5			93 / 7
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	74,2 (22,7)			75,3 (19,8)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	12,5 (5,9)			11,4 (6,4)
Sertralin vs. Placebo				
Maes 1999				
N	13			8
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (7)			
Geschlecht [w / m] %	86 / 14			
Depressive Symptomatik [HAMD (0–52)] MW (SD)	13,8 (4,7)			16,4 (5,1)
SSNRI				
Desvenlafaxin vs. Placebo				
Allen 2017a				
N	l1: 136	l2: 139	l3: 142	130
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (12)	49 (11)	49 (11)	51 (12)
Geschlecht [w / m] %	94 / 6	94 / 6	90 / 10	98 / 2
Allen 2017b				
N	42			49
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (11)			45 (12)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0			100 / 0

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention		Vergleichsintervention
Duloxetin vs. Placebo			
Arnold 2004			
N	104		103
Alter [Jahre] MW (SD)	50 (12)		48 (11)
Geschlecht [w / m] %	89 / 11		89 / 11
Schmerzen FIQ (0–10) MW (SD)	6,9 (2,1)		7,0 (2,0)
Depressive Symptomatik [BDI-II (0–63)] MW (SD)	12,7 (9,6)		13,2 (8,9)
Angst [BAI (0–63)] MW (SD)	9,9 (8,5)		11,2 (8,0)
Major Depression n (%)	37 (36)		42 (41)
Arnold 2005			
N	l ₁ : 118	l ₂ : 116	120
Alter [Jahre] MW (SD)	50 (11)		
Geschlecht [w / m] %	100 / 0		
Schmerzen [BPI (0–10)]	6,4 (1,4)	6,4 (1,6)	6,5 (1,5)
Depressive Symptomatik: [HAMD (0–52)]	11,2 (6,2)	11,4 (6,4)	11,5 (6,5)
Komorbiditäten: Major Depression %	26		
Arnold 2010a			
N	263		267
Alter [Jahre] MW (SD)	51 (11)		50 (11)
Geschlecht [w / m] %	93 / 7		94 / 6
Schmerzen [24-h BPI (0–10)] MW (SD)	6,5 (1,5)		6,5 (1,6)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	16,2 (10,4)		16,2 (10,4)
Komorbiditäten:			
Major Depression %	17		20
GAD %	7		9
Arnold 2012			
N	155		153
Alter [Jahre] MW (SD)	51 (12)		51 (13)
Geschlecht [w / m] %	94 / 6		96 / 4
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	5,9 (6,3)		7,2 (8,2)
Schmerzen [BPI (0–10)]	6,5 (1,5)		6,4 (1,7)
Depressive Symptomatik [BDI-II (0–63)]	15,0 (9,6)		16,8 (11,5)
Angst [BAI (0–63)]	14,3 (9,4)		15,0 (10,7)
Major Depression %	20		24
GAD %	7		5

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention			Vergleichsintervention
Chappell 2008				
N	162			168
Alter [Jahre] MW (SD)	51 (10)			50 (11)
Geschlecht [w / m] %	92 / 8			95 / 5
Schmerzen [BPI (0–10)] MW (SD)	6,6 (1,5)			6,4 (1,5)
Depressive Symptomatik [HAMD (0–52))] MW (SD)	9,3 (5,3)			9,3 (5,4)
Major Depression %	22			23
Angststörung %	2			1
Murakami 2015				
N	191			195
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (12)			50 (12)
Geschlecht [w / m] %	82 / 8			84 / 6
Krankheitsdauer [Jahre]	5,5 (5,9)			5,7 (6,6)
Schmerzen [BPI (0–10)] MW (SD)	6,1 (1,3)			6,1 (1,3)
Depressive Symptomatik [BDI-II (0–63)] MW (SD)	15,3 (9,7)			14,9 (9,6)
Major Depression %	4			4
Russell 2008				
N	I ₁ : 79	I ₂ : 150	I ₃ : 147	144
Alter [Jahre] MW (SD)	51 (11)	52 (11)	51 (11)	50 (11)
Geschlecht [w / m] %	98 / 2	91 / 9	97 / 3	95 / 5
Schmerzen [BPI (0–10)] MW (SD)	6,8 (1,6)	6,5 (1,4)	6,4 (1,6)	6,6 (1,7)
Depressive Symptomatik [HAMD (0–52)] MW (SD)	10,6 (5,8)	9,9 (6,1)	9,9 (6,1)	10,6 (5,8)
Major Depression %	28	23	23	24
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)				
N	91			93
Alter [Jahre] MW (SD)	16 (1)			15 (1)
Geschlecht [w / m] %	80			70
Schmerzen [BPI (0–10)]	5,7 (1,4)			5,6 (1,5)
Major Depression %	19			16
Generalisierte Angststörung %	11			7
Aufmerksamkeitsdefizitstörung %	4			8

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention		Vergleichsintervention
Milnacipran vs. Placebo			
Ahmed 2016			
N	19		
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	49 (30)		
Geschlecht [w / m] %	89,5 / 10,5		
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	9,2 (6,9)		
Schmerzen [BPI (0–10)] MW (SD)	5,4 (1,2)		
Ang 2013			
N	20	19	
Alter [Jahre] MW (SD)	45 (9)	47 (12)	
Geschlecht [w / m] %	95 / 5	84 / 16	
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	11,0 (9,8)	11,9 (10,0)	
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	6,2 (1,3)	6,4 (1,3)	
Arnold 2010b			
N	516	509	
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (11)	49 (11)	
Geschlecht [w / m] %	97 / 3	94 / 6	
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	10,9 (8,0)	10,8 (8,1)	
Schmerzen [PED (0–100)] MW (SD)	63,1 (12,5)	64,4 (12,7)	
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)]	9,1 (6,3)	8,7 (6,5)	
Branco 2010			
N	430	446	
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (9)	49 (10)	
Geschlecht [w / m] %	95 / 5	94 / 6	
Krankheitsdauer [Jahre]	9,5 (8,2)	9,5 (9,0)	
Schmerzen [PED (0–100)] MW (SD)	65,5 (12,9)	65,0 (12,7)	
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	10,3 (6,6)	10,9 (6,7)	
Clauw 2008			
N	I ₁ : 399	I ₂ : 396	401
Alter [Jahre] MW (SD)	50 (11)	50 (11)	51 (10)
Geschlecht [w / m] %	97 / 3	97 / 3	95 / 5
Krankheitsdauer [Jahre]	9,5 (8,0)	9,9 (8,2)	9,8 (8,5)
Schmerzen [PED] MW (SD)	64,6 (13,5)	64,5 (13,8)	65,7 (13,3)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	13,6 (8,7)	14,3 (8,7)	13,8 (9,0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention		Vergleichsintervention
Jensen 2014			
N	45		45
Alter [Jahre] MW (SD)	43 (8)		46 (9)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0		
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	10,7 (8,0)		11,4 (7,8)
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	59,1 (15,5)		66,9 (16,7)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	17,8 (10,3)		17,8 (9,9)
Matthey 2013			
N	38		39
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (11)		51 (11)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0		
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	5,0 (4,7)		6,0 (5,0)
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	63,7 (15,1)		62,1 (14,5)
Depressive Symptomatik [BDI-II (0–63)] MW (SD)	10,6 (7,1)		12,6 (7,6)
Mease 2009			
N	l ₁ : 224	l ₂ : 441	223
Alter [Jahre] MW (SD)	50 (11)	49 (11)	49 (10)
Geschlecht [w / m] %	95 / 5	96 / 4	96 / 5
Krankheitsdauer [Jahre]	5,6 (5,3)	5,5 (5,1)	6,0 (5,9)
Schmerzen [VAS (0–100)] MW (SD)	73,0 (16,0)	73,9 (16,3)	74,3 (15,1)
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	13,2 (7,7)	14,4 (8,6)	14,1 (9,5)
Natelson 2015			
N	17		17
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (12)		46 (11)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0		100 / 0
Pickering 2018			
N	24		24
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (11)		44 (9)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0		100 / 0
Krankheitsdauer [Monate] MW (SD)	91,3 (86,0)		52,4 (33,3)
Schmerzen [NRS] MW (SD)	6,3 (2,0)		6,6 (1,6)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention		Vergleichsintervention
Trugman 2014			
N	181		93
Alter [Jahre] MW (SD)	49 (11)		50 (11)
Geschlecht [w / m] %	96		98
Depressive Symptomatik [BDI (0–63)] MW (SD)	7,2 (6,0)		7,0 (5,5)
Vitton 2004			
N	I ₁ : 51	I ₂ : 46	28
Alter [Jahre] MW (SD)	47 (12)	46 (12)	48 (8)
Geschlecht [w / m] %	98 / 2	98 / 2	96 / 4
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	4,0 (3,8)	4,3 (4,8)	3,8 (3,7)
Depression %	16	7	32
BAI: Beck Anxiety Index; BDI: Becks Depression Inventory; BPI: Brief Pain Inventory; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; HAMD: Hamilton Depression Scale; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Merkmal; NRS: Numerische Schmerzskala; PED: Patient Electronic Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich			

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 30 Studien wurden Daten zu Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Endpunkte						
	Schmerzen	Schlafqualität	Fatigue	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Depressive Symptomatik	Angst	Unerwünschte Ereignisse
SSRI							
Citalopram vs. Placebo							
Anderberg 2000	•	–	•	–	•	•	•
Nørregaard 1995	•	•	•	–	•	–	–
Fluoxetin vs. Placebo							
Arnold 2002	•	–	•	•	•	•	–
Wolfe 1994	–	•	•	–	•	•	•

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Endpunkte						
	Schmerzen	Schlafqualität	Fatigue	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Depressive Symptomatik	Angst	Unerwünschte Ereignisse
Paroxetin vs. Placebo							
Giordano 1999	–	–	–	–	–	–	●
GSK 1995	–	–	–	–	–	–	●
Patkar 2007	●	–	–	●	–	–	●
Sertralin vs. Placebo							
Maes 1999	–	–	–	–	●	–	–
SSNRI							
Desvenlafaxin vs. Placebo							
Allen 2017a	–	–	–	–	–	–	●
Allen 2017b	–	–	–	–	–	–	●
Duloxetin vs. Placebo							
Arnold 2004	●	–	●	●	●	●	●
Arnold 2005	●	–	–	●	●	–	●
Arnold 2010a	●	–	●	–	●	●	●
Arnold 2012	●	–	–	●	●	●	●
Chappell 2008	●	–	●	●	●	–	●
Murakami 2015	●	–	●	●	●	●	●
Russell 2008	●	–	●	●	–	–	●
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	●	–	–	–	●	●	●
Milnacipran vs. Placebo							
Ahmed 2016	–	–	–	–	–	–	●
Ang 2013	●	–	–	●	●	–	●
Arnold 2010b	●	–	●	●	●	●	●
Branco 2010	●	●	●	●	●	●	●
Clauw 2008	●	●	●	●	●	–	●
Jensen 2014	–	–	–	–	●	–	●
Matthey 2013	●	●	●	●	●	●	●
Mease 2009	●	●	●	●	–	–	●
Natelson 2015	●	–	–	–	–	–	●
Pickering 2018	–	–	–	–	–	–	●
Trugman 2014	–	–	–	–	–	–	●
Vitton 2004	–	–	●	–	–	–	●
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.							

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten (erwachsene Patientinnen und Patienten)

5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Schmerzen (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
Citalopram 20 bis 40 mg/Tag (FIQ und NRS) [Spannweite 0–10] – Interventionsende (Metaanalysen: Abbildung 2)									
RCT; 2 [8,9]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	42; 40	– ^e	–0,13 [–0,56; 0,31]	niedrig
Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag (FIQ) [Spannweite 0–10] – Interventionsende									
RCT; 1 [10]	schwer-wiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	25; 26	–2,20 [–3,55; –0,85]	– ^g	moderat
Paroxetin CR 12,5 bis 62,5 mg/Tag (VAS) [Spannweite 0–100] – Interventionsende									
RCT; 1 [14]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	58; 58	–3,40 [–9,87; 3,07]	–0,19 [–0,56; 0,17]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.									
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.									
c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 1 Studie unklar. Die Verblindung war in allen Studien unklar. Die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									
d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.									
e. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.									
f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
g. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant.									
C: Vergleichsgruppe; CR: Controlled Release; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala									

Citalopram vs. Placebo

Schmerzen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

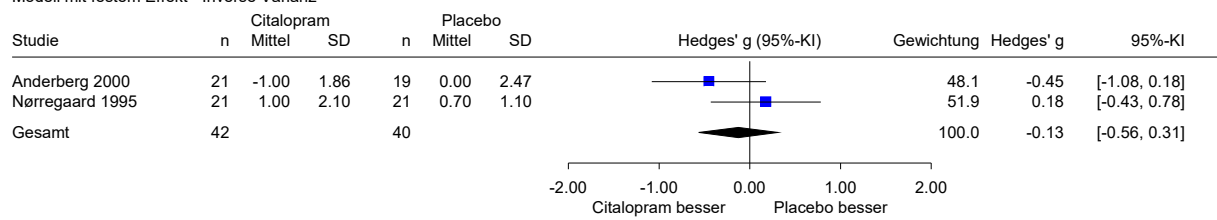
Heterogenität: $Q=1.98$, $df=1$, $p=0.159$, $I^2=49.5\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-0.57, $p=0.571$

Abbildung 2: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Schmerzen (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag ^d , Schmerzen (BPI, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 3)								
RCT; 7 [21,22,24,28,30,32,34]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1393; 1075	-0,25 [-0,38; -0,13]	moderat
Milnacipran 100 mg/Tag, Schmerzen (NRS, BPI, PED, VAS) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 4)								
RCT; 5 [41,43,47,54,55]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1089; 1102	-0,26 [-0,42; -0,10]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, Schmerzen (FIQ, PED, VAS) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 5)								
RCT; 4 [45,47,52,54]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1140; 1050	-0,27 [-0,51; -0,11]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. nur Hedges' g dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist d. abweichende Dosierungen von 30 mg/Tag in Arnold 2012 [28] und 20 bis 120 mg/Tag in Russel 2008 [34] e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. Die Verblindung war in 2 Studien unklar. BPI: Brief Pain Inventory; C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; NRS: Numeric Rating Scale; PED; Patient Electronic Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem VAS: visuelle Analogskala								

Duloxetine vs. Placebo

Schmerzen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

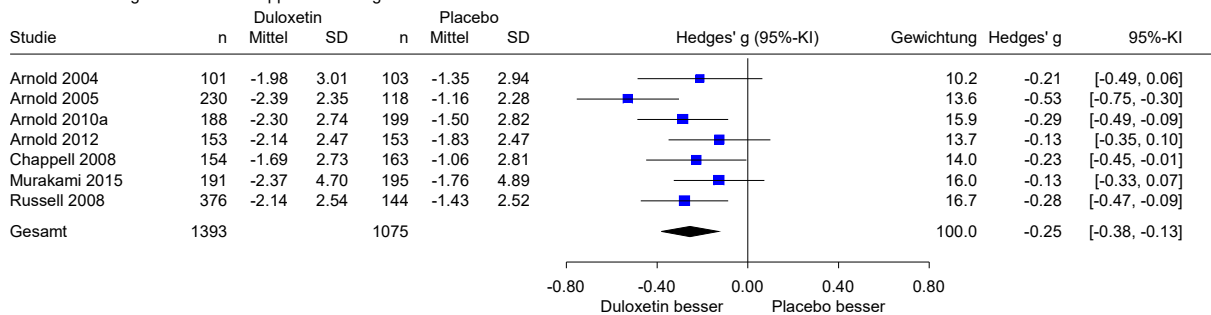


Abbildung 3: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Schmerzen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

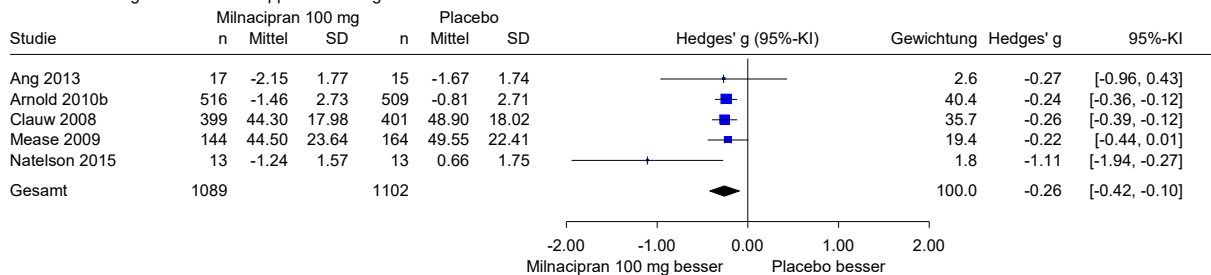


Abbildung 4: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Schmerzen

Bayesianisch HN(0.3)

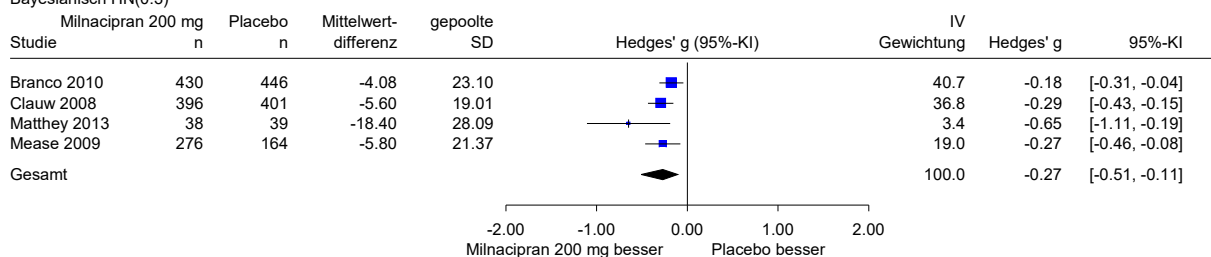


Abbildung 5: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Schlafqualität (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a	
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]		
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.										
Citalopram 20 bis 40 mg/Tag, Schlaf (NRS [Spannweite 0–10]) – Interventionsende										
RCT; 1 [9]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	21; 21	–0,90 [–2,59; 0,79]	–0,33 [–0,94; 0,28]	niedrig	
Fluoxetin 20 mg/Tag, Schlaf (VAS [Spannweite 0–15]) – Interventionsende										
RCT; 1 [11]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	15; 15	0,10 [–2,45; 2,65]	0,03 [–0,69; 0,74]	sehr niedrig	
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig. d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. e. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt. f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0,5. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala										

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Schlafqualität (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe.									
Milnacipran 100 mg/Tag, MOS-Sleep Index II – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 6)									
RCT; 2 [47,54]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	622; 624	-0,65 [-3,09; 1,80]	-0,03 [-0,14; 0,08]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, MOS-Sleep Index I und II – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 7)									
RCT; 4 [45,47,52,54]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1305; 1109	- ^e	-0,02 [-0,16; 0,12]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.									
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.									
c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									
d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studie unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. Die Verblindung war in 2 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig.									
e. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.									
C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MOS: Medical Outomes Study; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Schlaf

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

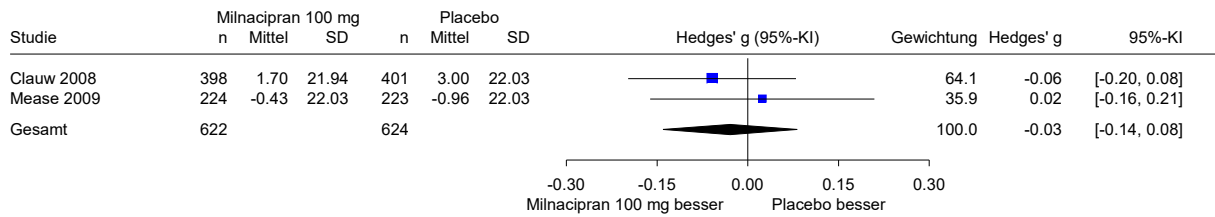


Abbildung 6: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schlafqualität, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Schlaf

Bayesianisch HN(0.3)

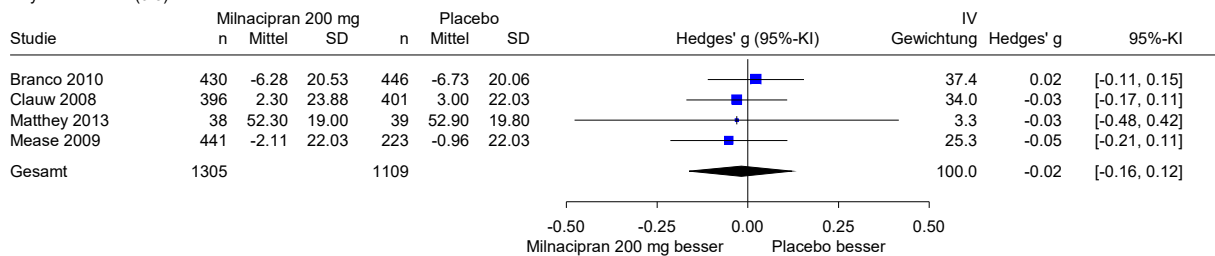


Abbildung 7: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Schlafqualität, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

5.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
Citalopram 20 bis 40 mg/Tag, Fatigue (SRS, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 8)								
RCT; 2 [8,9]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	42; 40	0,02 [−0,41; 0,46]	moderat
Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag, Fatigue (VAS, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 9)								
RCT; 2 [10,11]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^f	40; 41	−0,33 [−0,77; 0,11]	niedrig
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Nur Hedges' g dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist. d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 1 Studie unklar. Die Verblindung war in allen Studien unklar. Die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren in allen Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in allen Studien nicht adäquat umgesetzt. f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt −0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SRS: Self Rating Scale; VAS: visuelle Analogskala								

Citalopram vs. Placebo

Fatigue

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

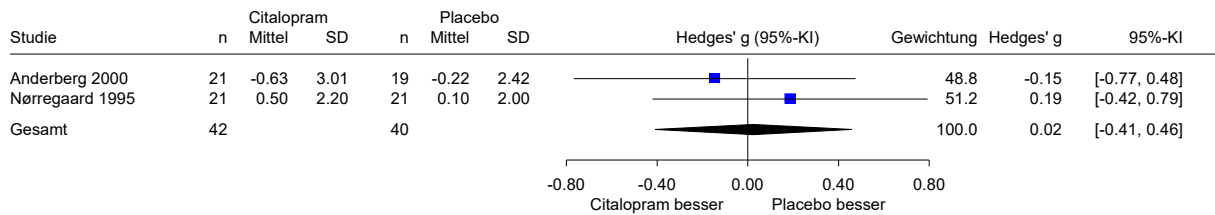
Heterogenität: $Q=0.57$, $df=1$, $p=0.452$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.11$, $p=0.913$

Abbildung 8: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Fluoxetin vs. Placebo

Fatigue

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

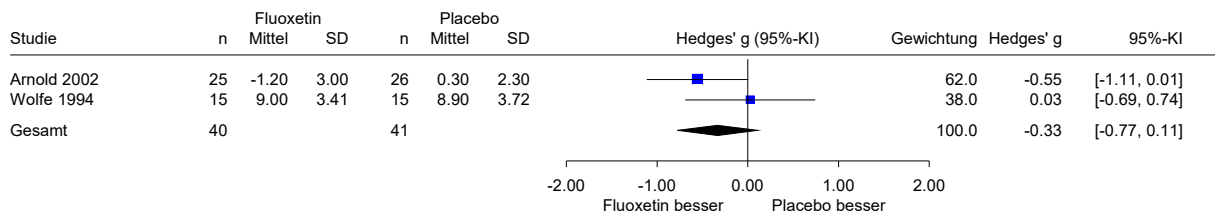
Heterogenität: $Q=1.57$, $df=1$, $p=0.210$, $I^2=36.3\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.48$, $p=0.139$

Abbildung 9: Metaanalyse, Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studiendesign; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe.								
Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag ^d , Fatigue (MFI allgemeine Fatigue, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 10)								
RCT; 5 [21,24,30,32,34]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1085; 869	-0,12 [-0,25; 0,01]	moderat
Milnacipran 100 mg/Tag, Fatigue (MFI Gesamtscore, VAS) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 11)								
RCT; 3 [43,47,54]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1139; 1133	-0,11 [-0,28; 0,06]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, Fatigue (MFI Gesamtscore) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 12)								
RCT; 4 [45,47,52,54]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1305; 1109	-0,17 ^h [-0,32; -0,03]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Nur Hedges' g dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist. d. Abweichende Dosierungen von 20 bis 120 mg/Tag in Russel 2008 [34]. e. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 1 Studie unklar. Die Verblindung war in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. Die Verblindung war in 2 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. h. Zusätzlich liegen Ergebnisse aus Vitton 2004 vor, welche jedoch die Veränderung in Prozent ohne Streuungsmaße berichtet wurden und deswegen nicht in die Metaanalyse eingingen. Diese zeigten ebenfalls einen Vorteil für die Intervention. C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala								

Duloxetine vs. Placebo

Fatigue

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

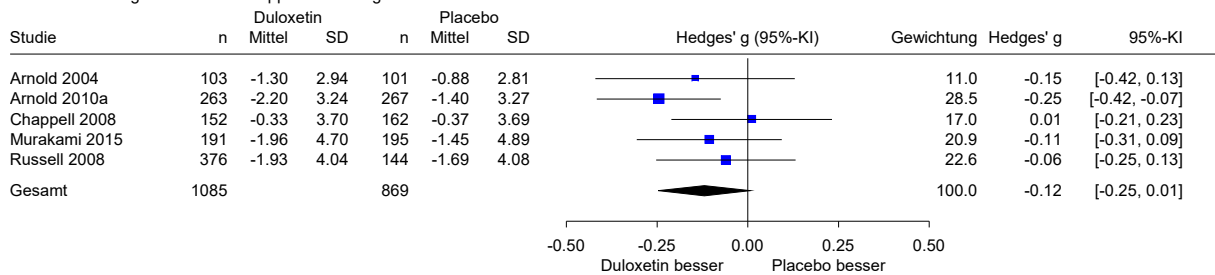
Heterogenität: $Q=3.83$, $df=4$, $p=0.430$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-2.63, $p=0.058$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 10: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Fatigue

Bayesianisch HN(0.3)

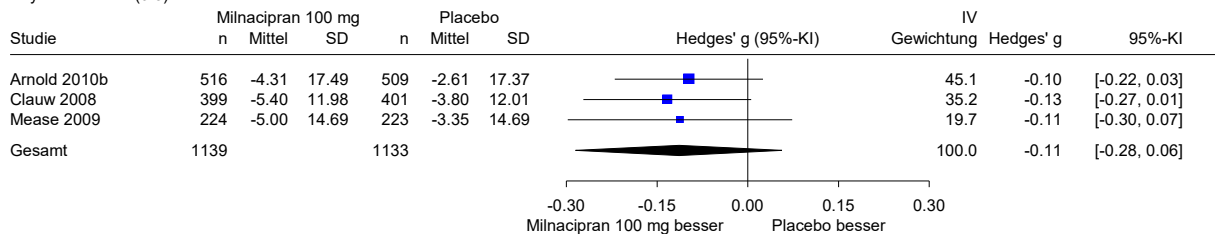
Heterogenität: $Q=0.14$, $df=2$, $p=0.931$, $I^2=0\%$

Abbildung 11: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Fatigue

Bayesianisch HN(0.3)

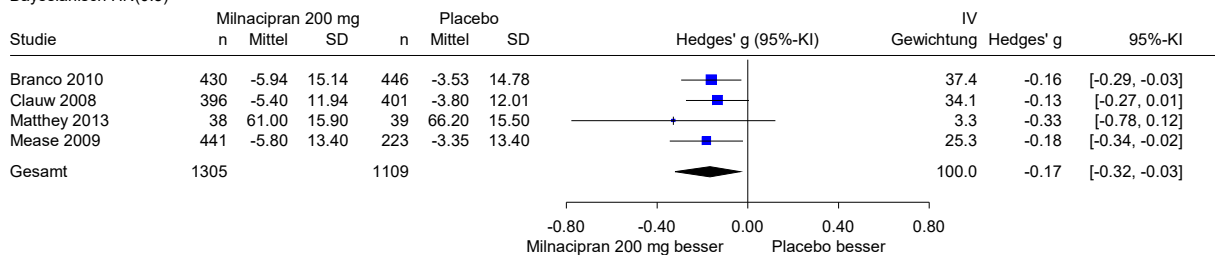
Heterogenität: $Q=0.75$, $df=3$, $p=0.862$, $I^2=0\%$

Abbildung 12: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Fatigue – Effektmaß: Hedges' g

5.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ Gesamtscore [Spannweite 0–80]) – Interventionsende									
RCT; 1 [10]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	25; 26	–11,50 [–19,41; –3,59]	–0,81 [–1,38; –0,23]	moderat
Paroxetin CR 12,5 bis 62,5 mg/Tag, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ Gesamtscore [Spannweite 0–80]) – Interventionsende									
RCT; 1 [14]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	58; 58	–6,4 [–11,6; 0,9]	–0,19 [–0,56; 0,17]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.									
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.									
c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.									
C: Vergleichsgruppe; CR: Controlled Release; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ Gesamtscore [Spannweite 0–80]) – Interventionsende (Metaanalysen: Abbildung 13)								
RCT; 6 [21,22,28,30,32,34]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1200; 872	–4,63 [–7,16; –2,11]	moderat
Milnacipran 100 mg/Tag, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ Gesamtscore [Spannweite 0–80]) (Metaanalyse: Abbildung 14)								
RCT; 4 [41,43,47,54]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1156; 1148	–4,45 [–7,38; –1,53]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ Gesamtscore [Spannweite 0–80]) (Metaanalyse: Abbildung 15)								
RCT; 4 [45,47,52,54]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1305; 1109	–3,08 [–5,91; –0,25]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Hedges' g für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. d. Abweichende Dosierungen von 30 mg/Tag in Arnold 2012 [28] und 20 bis 120 mg/Tag in Russel 2008 [34]. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 3 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. Die Verblindung war in 2 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Duloxetin vs. Placebo

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

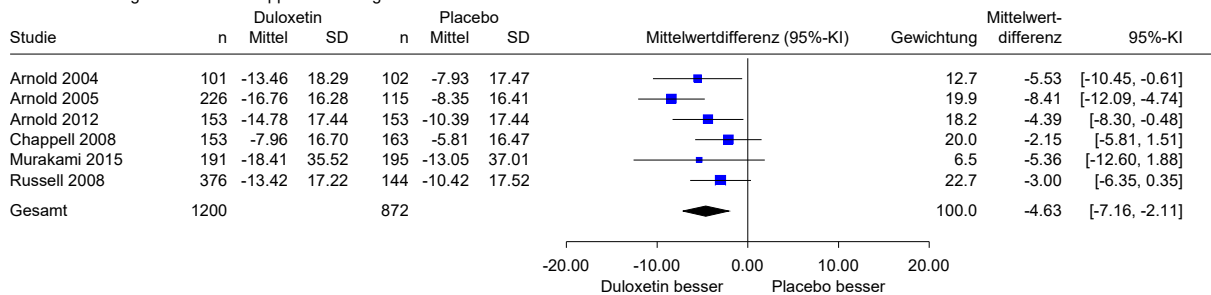
Heterogenität: $Q=6.93$, $df=5$, $p=0.226$, $I^2=27.8\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-4.71, $p=0.005$, Tau(Paule-Mandel)=1.158

Abbildung 13: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Interventionsende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.)

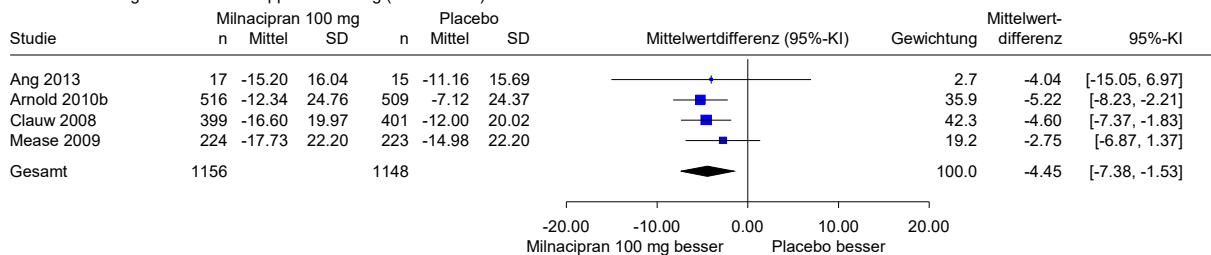
Heterogenität: $Q=0.92$, $df=3$, $p=0.820$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-4.84, $p=0.017$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 14: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Interventionsende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

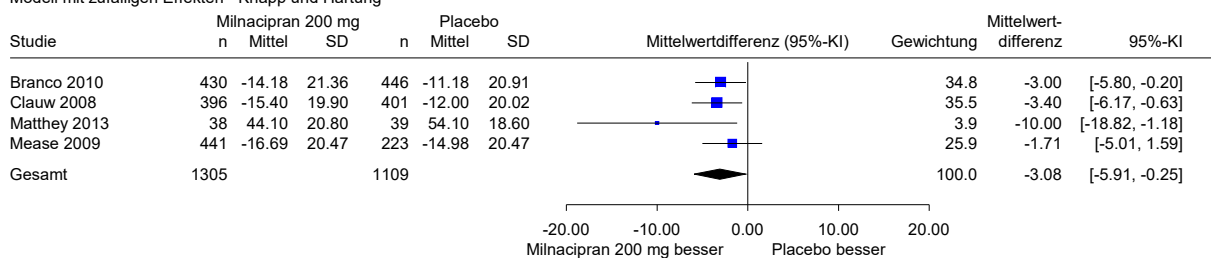
Heterogenität: $Q=3.08$, $df=3$, $p=0.379$, $I^2=2.7\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-3.46, $p=0.041$, Tau(Paule-Mandel)=0.480

Abbildung 15: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt depressive Symptomatik (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
Citalopram 20 bis 40 mg/Tag, depressive Symptomatik (MADRS, BDI) (Metaanalyse: Abbildung 16)									
RCT; 2 [8,9]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	42; 40	– ^e	–0,16 [–0,59; 0,28]	niedrig
Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag, depressive Symptomatik (FIQ, BDI) (Metaanalyse: Abbildung 17)									
RCT; 2 [10,11]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	40; 41	– ^e	–0,60 [–1,05; –0,16]	moderat
Sertralin 50 bis 100 mg/Tag, depressive Symptomatik (HAMD [Spannweite 0–51])									
RCT; 1 [17]	schwer-wiegend ^g	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	13; 8	–2,90 [–9,22; 3,42]	–0,41 [–1,31; 0,48]	niedrig
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.									
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.									
c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 1 Studie unklar. Die Verblindung war in allen Studien unklar. Die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									
d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.									
e. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist.									
f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren in allen Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in allen Studien nicht adäquat umgesetzt.									
g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar.									
BDI: Beck Depression Inventory; C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; HAMD: Hamilton Depression Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Citalopram vs. Placebo

Depressive Symptomatik

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

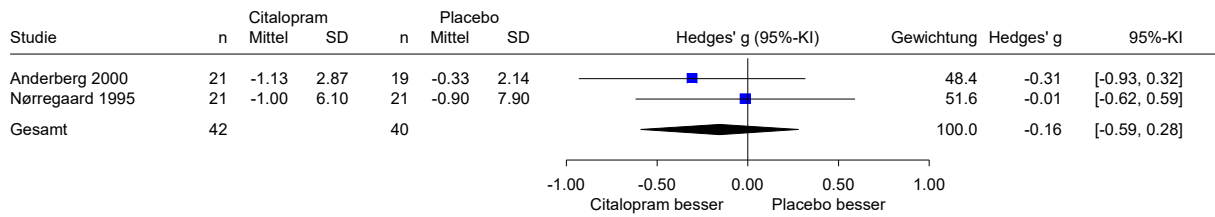


Abbildung 16: Metaanalyse, Citalopram 20 bis 40 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Fluoxetin vs. Placebo

Depressive Symptomatik

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

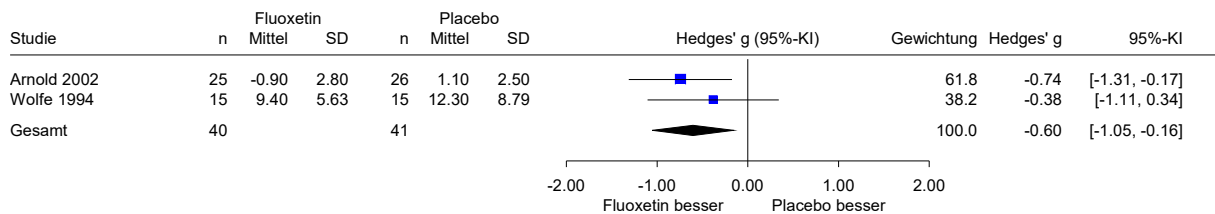


Abbildung 17: Metaanalyse, Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt depressive Symptomatik (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studiendesign; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag ^d , depressive Symptomatik (BDI, HAMD) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 18)								
RCT; 6 [21,22,24,28,30,32]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1046; 952	-0,22 [-0,33; -0,10]	moderat
Milnacipran 100 mg/Tag, depressive Symptomatik (BDI, PHQ8, VAS) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 19)								
RCT; 3 [41,43,47]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	932; 925	-0,10 [-0,32; 0,18]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, depressive Symptomatik (BDI, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 20)								
RCT; 4 [45,47,49,52]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	910; 932	-0,14 [-0,35; 0,03]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Nur Hedges' g dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist. d. Abweichende Dosierung von 30 mg/Tag in Arnold 2012 [28]. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Die Verblindung war in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren in 2 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 4 Studien nicht ergebnisunabhängig. BDI: Beck Depression Inventory; C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; HAMD: Hamilton Depression Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PHQ-8: Patient Health Questionnaire 8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala								

Duloxetine vs. Placebo

Depressive Symptomatik

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

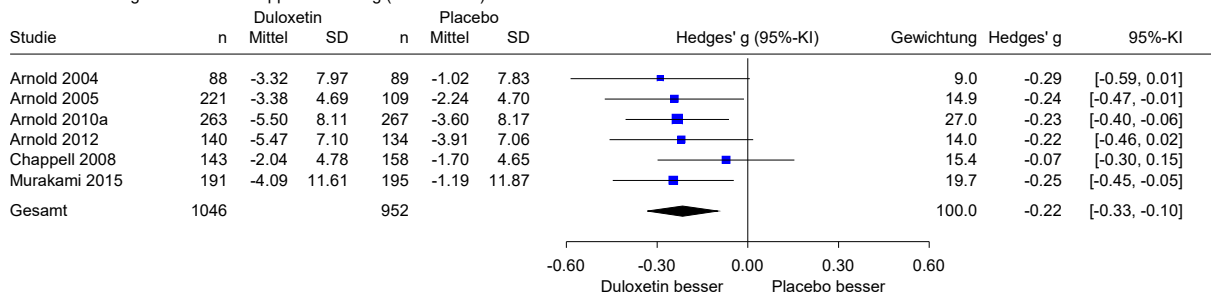
Heterogenität: $Q=1.98$, $df=5$, $p=0.852$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-4.76, $p=0.005$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 18: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Depressive Symptomatik

Bayesianisch HN(0.3)

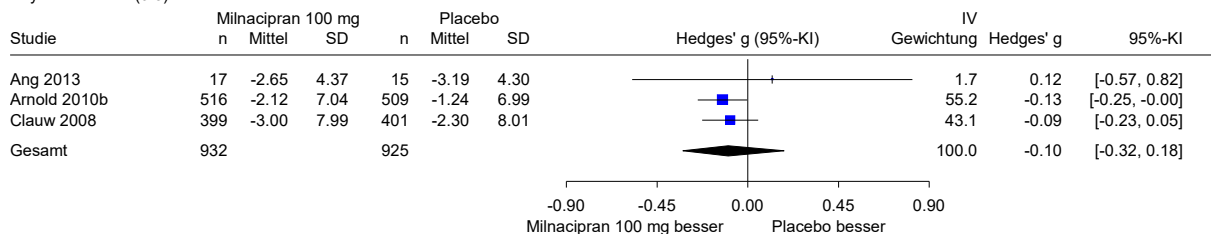
Heterogenität: $Q=0.57$, $df=2$, $p=0.750$, $I^2=0\%$

Abbildung 19: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Depressive Symptomatik

Bayesianisch HN(0.3)

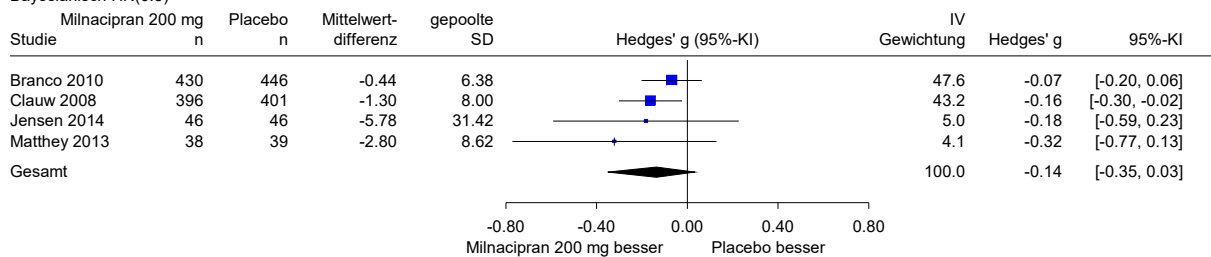
Heterogenität: $Q=1.78$, $df=3$, $p=0.620$, $I^2=0\%$

Abbildung 20: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt depressive Symptomatik, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

5.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt Angst

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
Citalopram 30 bis 40 mg/Tag, Angst (FIQ [Spannweite 0–10]) – Interventionsende									
RCT; 1 [8]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^d	21; 19	–0,19 [–2,00; 1,62]	–0,07 [–0,69; 0,55]	sehr niedrig
Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag, Angst (FIQ, AIMS) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 21)									
RCT; 2 [10,11]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^f	40; 41	— ^g	–0,38 [–0,82; 0,06]	niedrig

a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.

b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.

c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.

d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0,5. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden

e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren in allen Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in allen Studien nicht adäquat umgesetzt.

f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.

g. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.

AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales; C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Fluoxetin vs. Placebo

Angst

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

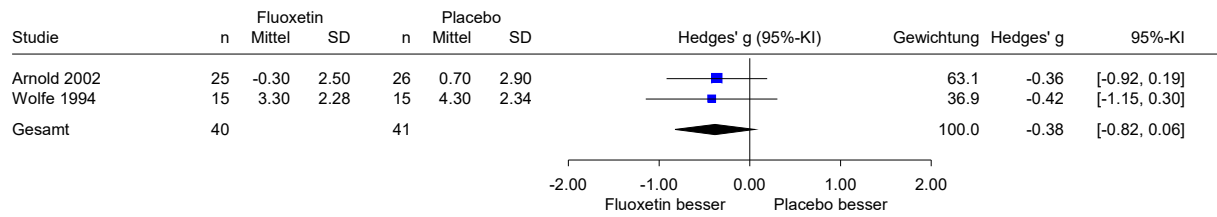
Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.901$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.71, $p=0.087$

Abbildung 21: Metaanalyse, Fluoxetin 20 bis 80 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag ^d , Angst (BAI, FIQ) – Interventionsende (Metaanalyse: Abbildung 22)								
RCT; 4 [21,24,28,32]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	685; 680	-0,08 [-0,26; 0,09]	moderat
Milnacipran 100 mg/Tag, Angst (BAI, VAS) – Interventionsende								
RCT; 1 [43]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	516; 509	0,11 [-0,01; 0,23]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag, Angst (STAI) – Interventionsende (Forest Plot: Abbildung 23)								
RCT; 2 [45] [52]	schwer-wiegend ^g	sehr schwer-wiegend ^h	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ⁱ	468; 485	-0,09 [-0,22; 0,05] -0,75 [-1,21; -0,28]	sehr niedrig

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.								
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.								
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.								
c. Nur Hedges' g dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen/Auswertungsarten in den Studien nicht sinnvoll ist.								
d. Abweichende Dosierung von 30 mg/Tag in Arnold 2012.								
e. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.								
f. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.								
g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren in allen Studien unklar. Die Berichterstattung war in allen Studien nicht ergebnisunabhängig.								
h. Bedeutsame Heterogenität und die Konfidenzintervalle der Studien überdecken sich nicht. Daher erfolgte keine Darstellung eines gepoolten Effekts: p = 0,007; I ² = 86, 1 %								
i. Die vereinten 95 %-KI der Hedges' g überdecken -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.								
BAI: Beck Anxiety Inventory; C: Vergleichsgruppe; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STAI: State Trait Anxiety Inventory								

Duloxetin vs. Placebo
Angst
Bayesianisch HN(0.3)

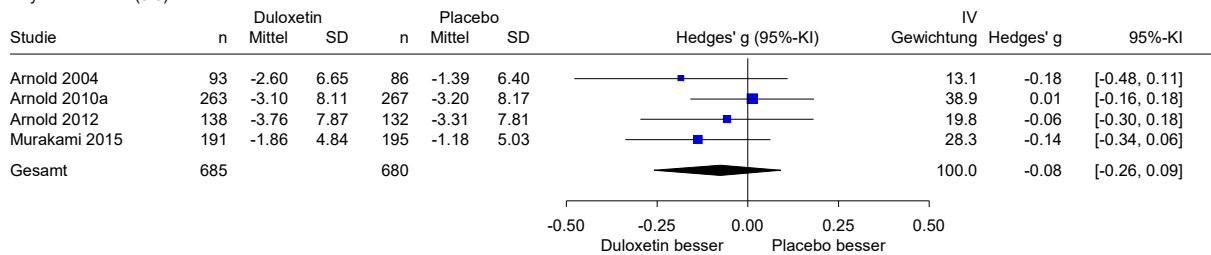


Abbildung 22: Metaanalyse, Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

Milnacipran 200 mg vs. Placebo
Angst

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

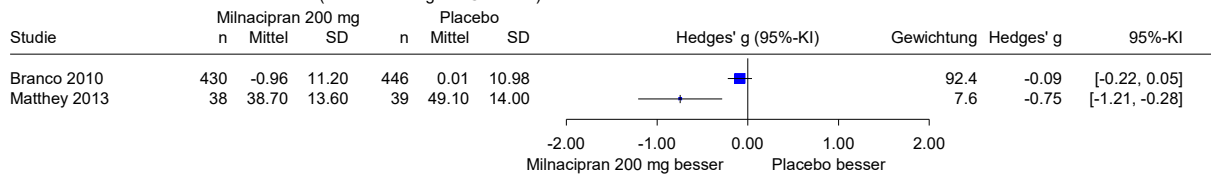


Abbildung 23: Forest-Plot, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt Angst, Interventionsende – Effektmaß: Hedges' g

5.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt UEs

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
Paroxetin 12,5 bis 62,5 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 24)											
RCT; 2 [13,14]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^e	3 / 84	4 / 84	6	0,75 [0,16; 3,53]	-1 [-5; 12]	sehr niedrig
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
Citalopram 30 bis 40 mg/Tag											
RCT; 1 [8]	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^e	3 / 21	0 / 19	0	7,38 [0,36; 152,82]	14 [-1; 29]	sehr niedrig
Fluoxetin 20mg/Tag											
RCT; 1 [11]	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^e	1 / 21	3 / 21	14	0,3 [0,03; 3,15]	-10 [-27; 8]	sehr niedrig
Paroxetin 12,5 bis 62,5 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 25)											
RCT; 3 [12-14]	schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^h	12 / 104	5 / 104	2	2,30 [0,73; 7,32]	2 [0; 10]	niedrig

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten	Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit			OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]			
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe(n) der berücksichtigten Studie(n) (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung waren in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten, noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. f. Die Verblindung war unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie nicht adäquat und in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt. h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zuungunsten noch mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz										

Paroxetin vs. Placebo

SUE

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

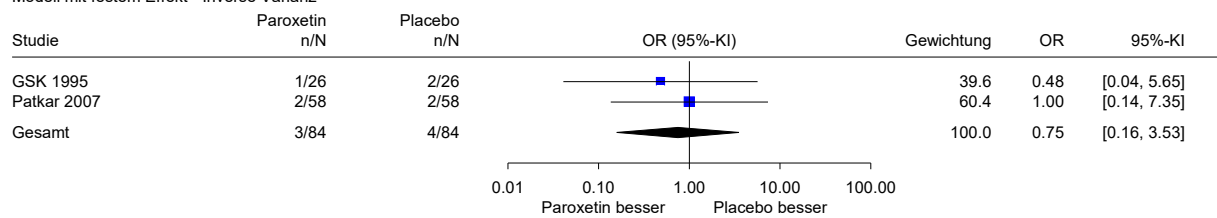


Abbildung 24: Metaanalyse, Paroxetin 12,5 bis 62,6 mg/Tag vs. Placebo, Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Interventionsende – Effektmaß: Odds Ratio

Paroxetin vs. Placebo

Abbruch wegen UE

Bayesianisch HN(0.2)

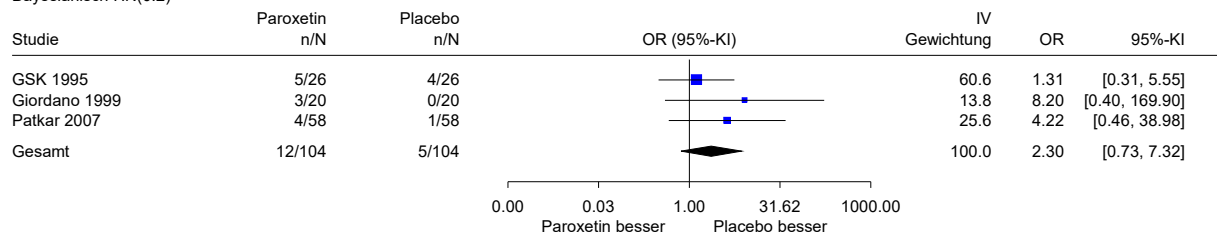


Abbildung 25: Metaanalyse, Paroxetin 12,5 bis 62,5 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Interventionsende – Effektmaß: Odds Ratio

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
Desvenlafaxin 50 mg/Tag											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	3 / 136	6 / 130	5	0,47 [0,11; 1,9]	-2 [-7; 2]	niedrig
Desvenlafaxin 100 mg											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	3 / 140	6 / 130	5	0,45 [0,11; 1,85]	-3 [-7; 2]	niedrig
Desvenlafaxin 200 mg/Tag ^f											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	6 / 142	6 / 130	5	0,91 [0,29; 2,9]	0 [-5; 5]	sehr niedrig
Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag ^h (Metaanalyse: Abbildung 26)											
RCT; 5 [22,24,28,30,32]	schwer-wiegend ⁱ	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	8 / 1008	12 / 904	1	0,70 [0,21; 2,32]	0 [-1; 1]	sehr niedrig
Milnacipran 100 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 27) ^j											
RCT; 7 [39,41,43,47,54,55,58]	schwer-wiegend ^k	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	16 / 1223	19 / 1212	1	0,85 [0,38; 1,90]	0 [-1; 1]	niedrig

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Milnacipran 200 mg (Metaanalyse: Abbildung 28) ^j											
RCT; 5 [45,47,49,54,64]	schwer-wiegend ^l	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	30 / 1369	31 / 1147	2	0,81 [0,46; 1,41]	0 [-1; 1]	niedrig
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
Desvenlafaxin 50 mg/Tag											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	14 / 136	14 / 130	11	0,95 [0,43; 2,08]	-1 [-8; 7]	sehr niedrig
Desvenlafaxin 100 mg/Tag											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	28 / 140	14 / 130	11	2,07 [1,04; 4,14]	9 [1; 18]	moderat
Desvenlafaxin 200 mg/Tag ^m											
RCT; 1 [18]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	28 / 142	14 / 130	11	2,04 [1,02; 4,06]	9 [1; 17]	moderat
Duloxetin 60 bis 120 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 29)											
RCT; 7 [21,22,24,28,30,32,34]	schwer-wiegend ⁿ	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	240 / 1488	97 / 1149	11	1,66 [1,22; 2,26]	6 [2; 11]	moderat

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Milnacipran 100 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 30) ^o											
RCT; 7 [39,41,43,47,54,55,58]	schwer-wiegend ^p	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	227 / 1223	139 / 1212	10	1,75 [1,31; 2,33]	6 [3; 11]	moderat
Milnacipran 200 mg/Tag (Metaanalyse: Abbildung 31) ^o											
RCT; 6 [39,43,47,54,55,58]	schwer-wiegend ^q	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	336 / 1409	115 / 1187	10	2,87 [2,12; 3,88]	14 [9; 20]	moderat

a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)

b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.

c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.

d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.

e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden

f. Daten für Allen 2017b gingen nicht in die Analyse ein, da die Vollständigkeit der Daten aufgrund des frühen Studienabbruchs unklar war. Es wurden keine SUEs berichtet.

g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten, noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden

h. Abweichende Dosierung von 30 mg/Tag in Arnold 2012 [28].

i. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Verblindung war in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.

j. Zusätzlich lagen folgende Ergebnisse aus der Studie Trugman 2014 zu einer Dosierung von 100 bis 200 mg am Tag vor: OR: 1,82; KI: [0,86; 3,85]

k. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studie unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 5 Studien nicht ergebnisunabhängig.

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten	Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit			OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]			
l. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studie unklar. Die Verblindung war in 2 Studien unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. m. Daten für Allen 2017b gingen nicht in die Analyse ein, da die Vollständigkeit aufgrund des frühen Studienabbruchs unklar war. Es gab ein Abbruch aufgrund eines UEs in der Kontrollgruppe. n. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. o. Zusätzlich lagen folgende Ergebnisse aus der Studie Trugman 2014 zu einer Dosierung von 100 bis 200 mg am Tag vor. OR: 1,59; 95 %-KI: [0,16; 15,51]. p. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 5 Studien nicht ergebnisunabhängig. q. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 3 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 4 Studien unklar. Die Verblindung war in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in allen Studien nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war in 4 Studien nicht ergebnisunabhängig. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz										

Duloxetine vs. Placebo

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

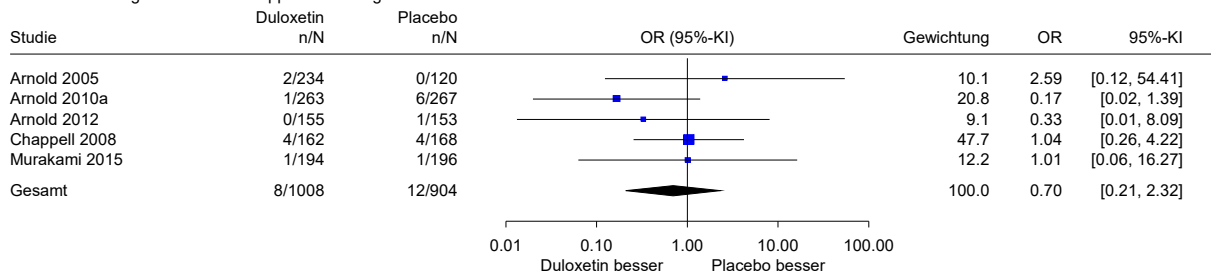


Abbildung 26: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

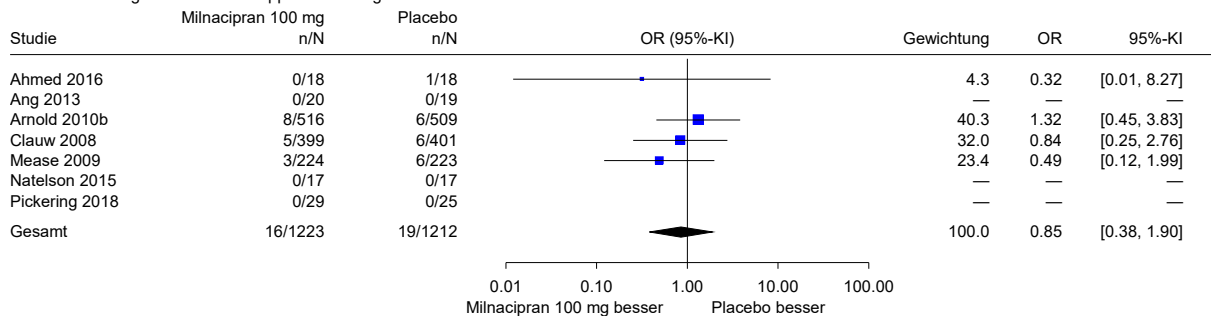


Abbildung 27: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

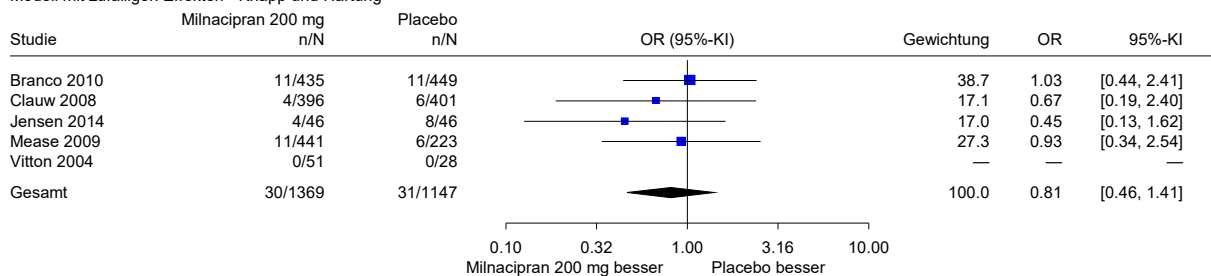


Abbildung 28: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Effektmaß: Odds Ratio

Duloxetine vs. Placebo

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

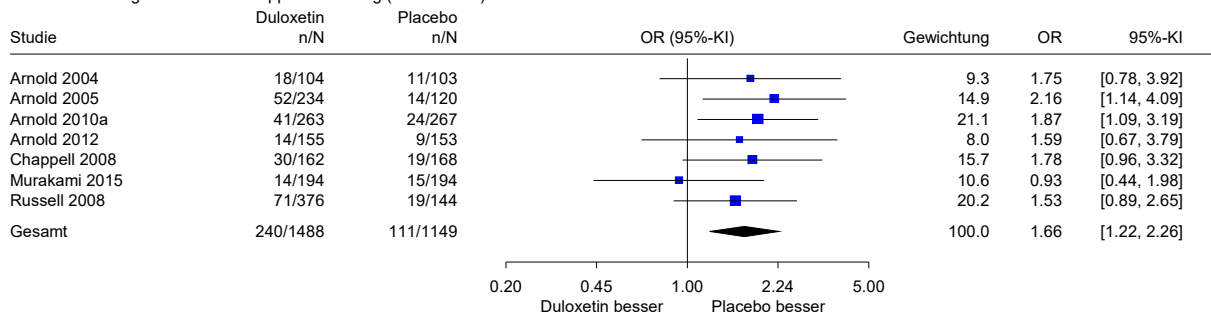
Heterogenität: $Q=3.28$, $df=6$, $p=0.773$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=4.03$, $p=0.007$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 29: Metaanalyse, Duloxetine 60 bis 120 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio

Milnacipran 100 mg vs. Placebo

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

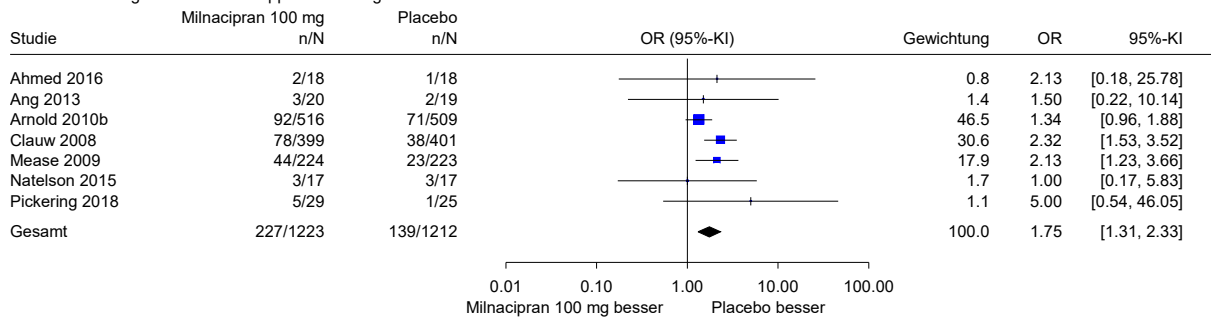
Heterogenität: $Q=5.99$, $df=6$, $p=0.424$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=4.76$, $p=0.003$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 30: Metaanalyse, Milnacipran 100 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio

Milnacipran 200 mg vs. Placebo

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

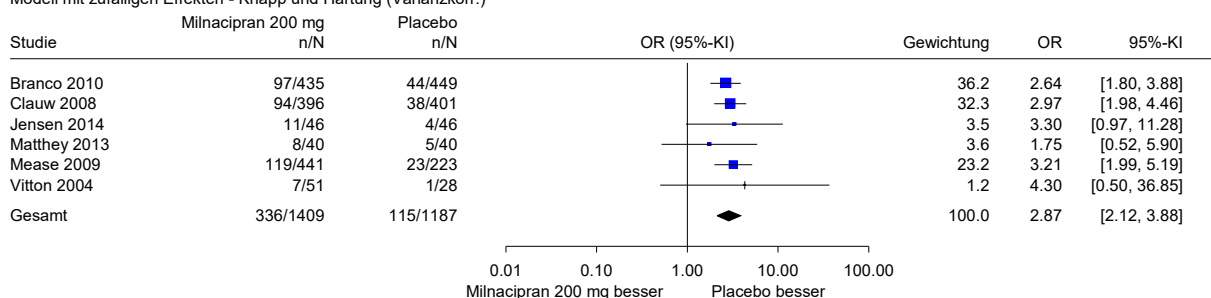
Heterogenität: $Q=1.24$, $df=5$, $p=0.941$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=8.93$, $p<0.001$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 31: Metaanalyse, Milnacipran 200 mg/Tag vs. Placebo, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Effektmaß: Odds Ratio

5.5 Ergebnisse zu Endpunkten (jugendliche Patientinnen und Patienten)

Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI (Duloxetin 60mg/Tag) vs. Placebo bei Jugendlichen (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
Schmerzen									
RCT; 1 [37]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	91; 93	-1,62 [-9,89; 6,65]	-0,06 -0,35; 0,23	hoch
Depressive Symptomatik									
RCT; 1 [37]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	91; 93	-0,83 [-2,72; 1,06]	-0,13 -0,42; 0,16	hoch
Angst									
RCT; 1 [37]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	91; 93	-1,22 [-5,59; 3,15]	-0,08 [-0,37; 0,21]	hoch
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.									
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.									
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Tabelle 23: Evidenzprofil für den Vergleich SSNRI (Duloxetin 60mg/Tag) vs. Placebo bei Jugendlichen (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen											
RCT; 1 [37]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^d	2 / 91	0 / 93	1	5,35 [0,61, 46,71]	4 [-1; 10]	moderat
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
RCT; 1 [37]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^e	5 / 91	1 / 93	0	5,22 [0,25, 110,31]	2 [-1; 5]	niedrig
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der berücksichtigten Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten, noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.											
e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten, noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.											
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte von SSRI / SSNRI im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Fibromyalgiesyndrom wurden 36 Studien eingeschlossen. 30 RCTs berichteten verwertbare Daten zu mindestens 1 der 7 definierten Endpunkte.

6.1 Ergebnisse zu SSRI / SSNRI

6.1.1 Ergebnisse zu SSRI

Es wurden jeweils 2 Studien zu Citalopram und Fluoxetin, 3 Studien zu Paroxetin, sowie 1 Studie zu Sertralin mit verwertbaren Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten identifiziert.

Für Fluoxetin zeigte sich für die Endpunkte Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf nur einer kleinen Studie bzw. für die depressive Symptomatik basierend auf 2 kleinen Studien statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo, mit einer moderaten Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz.

Für andere Wirkstoffe und Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Effekte.

6.1.2 Ergebnisse zu SSNRI

Es wurden 2 Studien zu Desvenlafaxin, 8 Studien zu Duloxetin, und 12 Studien zu Milnacipran mit verwertbaren Daten identifiziert.

Während sich sowohl unter Milnacipran 100 mg/Tag als auch unter Milnacipran 200 mg/Tag eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzen und eine statistisch signifikante Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo zeigte, verringerten sich Fatigue und Angst nur unter einer Dosis von 200 mg Milnacipran statistisch signifikant. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist mit Ausnahme für den Endpunkt Angst für alle Effekte moderat. Die Ergebnisse für den Endpunkt Angst zeigten eine sehr schwerwiegende Heterogenität, weshalb kein gepoolter Effekt dargestellt wurde. Das Vertrauen in die Evidenz ist sehr niedrig.

Für Duloxetin zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion von Schmerzen, depressiven Symptomen und eine statistisch signifikante Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Vertrauen in die Evidenz ist moderat.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich für keinen der berücksichtigten Wirkstoffe ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo. Für die Wirkstoffe Desvenlafaxin (100 mg/Tag, 200 mg/Tag), Duloxetin (60 bis 120 mg/Tag) und Milnacipran (100 mg, 200 mg) zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch

signifikant höhere Anzahl von Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Das Vertrauen in die Evidenz ist moderat.

6.1.2.1 Ergebnisse zu jugendlichen Patientinnen und Patienten

1 der 8 Studien [37] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Duloxetin bei Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren. Für die Endpunkte Schmerzen, depressive Symptomatik und Angst zeigten sich keine statistisch signifikante Reduktion der Symptomatik mit einer hohen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz. Ebenfalls zeigten sich keine statistisch signifikant häufigeren Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse. Aufgrund der fehlenden Genauigkeit ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz moderat bzw. niedrig.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind in Deutschland nicht zur Behandlung des Fibromyalgiesyndroms zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgt auf explizitem Wunsch der Leitliniengruppe. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die Marktverfügbarkeit in Deutschland.

Wie der Bericht zeigt, liegt zu einzelnen SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) und einzelnen SSNRI (Desvenlafaxin, Duloxetin, Milnacipran) Evidenz zur Behandlung des Fibromyalgiesyndroms vor. Zur Wirksamkeit und Sicherheit anderer SSRI und SSNRI liegt keine Evidenz vor. Für einzelne Endpunkte und Wirkstoffe zeigen sich statistisch signifikante Vorteile, sowie statistisch signifikant häufigere Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Ob die Ergebnisse klinisch relevant sind, sollte durch die Leitliniengruppe bewertet werden. Die in den berücksichtigten Studien untersuchten Dosierungen befanden sich größtenteils in den für andere Indikationen empfohlenen und nach Dosisäquivalenten vergleichbaren Bereich. Eine Ausnahme stellt Milnacipran dar. Für diesen Wirkstoff lagen zahlreiche Studien zu 200 mg vor, welche laut Fachinformation nicht empfohlen ist, sondern unter dem Punkt Überdosierung aufgegriffen wird [65].

Zum Wirkstoff Desvenlafaxin lagen ausschließlich 2 abgebrochene Studien vor. Diese lieferten jedoch mit Ausnahme von UEs keine verwertbaren Daten.

Es konnte keine Studie zu Kindern unter 13 Jahren identifiziert werden. Es konnte lediglich 1 Studie zur Behandlung des Fibromyalgiesyndroms mit Duloxetin bei Jugendlichen identifiziert werden.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms; angemeldet [online]. 2022 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/145-004>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen; generische Projektskizze [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/printprodukte/generische-projektskizze-fuer-evidenzberichte-mit-fragestellungen-zu-interventionen_v1-0.pdf.
4. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden [online]. URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
6. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
8. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Pain 2000; 4(1): 27-35. <https://doi.org/10.1053/eujp.1999.0148>.
9. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samstoe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. Pain 1995; 61(3): 445-449. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00218-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00218-4).
10. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. Am J Med 2002; 112(3): 191-197. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01089-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01089-0).
11. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1994; 23(5): 255-259. <https://doi.org/10.3109/03009749409103725>.

12. Giordano N, Geraci S, Santacroce C et al. Efficacy and tolerability of paroxetine in patients with fibromyalgia syndrome: a single-blind study. *Current therapeutic research clinical and experimental* 1999; 60(12): 696-702. [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(99\)90008-5](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(99)90008-5).
13. GlaxoSmithKline. Treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of paroxetine, a selective serotonin re-uptake inhibitor [online]. 2018 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=29060/433>.
14. Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S et al. A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 2007; 120(5): 448-454. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.06.006>.
15. Pae CU, Masand PS, Marks DM et al. History of early abuse as a predictor of treatment response in patients with fibromyalgia: a post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(4 Pt 2): 435-441. <https://doi.org/10.1080/15622970902789155>.
16. Duke University. Paroxetine-CR (Paxil-CR) in the Treatment of Patients With Fibromyalgia Syndrome [online]. 2013 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00610610>.
17. Maes M, Libbrecht I, Delmeire L et al. Changes in platelet alpha-2-adrenoceptors in fibromyalgia: effects of treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology* 1999; 40(3): 129-133. <https://doi.org/10.1159/000026609>.
18. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical Experience With Desvenlafaxine in Treatment of Patients With Fibromyalgia Syndrome. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2017; 6(3): 224-233. <https://doi.org/10.1002/cpdd.271>.
19. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating the Efficacy of DVS-233 in Fibromyalgia [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00301431>.
20. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Study Evaluating Desvenlafaxine Sustained Release (DVS SR) in Adult Female Outpatients With Fibromyalgia [online]. 2013 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00696787>.
21. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2974-2984. <https://doi.org/10.1002/art.20485>.
22. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119(1-3): 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.031>.

23. Eli Lilly and Company. Duloxetine Versus Placebo for Fibromyalgia [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00489073>.
24. Arnold LM, Clauw D, Wang F et al. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2010; 37(12): 2578-2586. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100365>.
25. Arnold LM, Wang F, Ahl J et al. Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3): R86. <https://doi.org/10.1186/ar3359>.
26. Mohs R, Mease P, Arnold LM et al. The effect of duloxetine treatment on cognition in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012; 74(6): 628-634. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31825b9855>.
27. Eli Lilly and Company. A Study Comparing Duloxetine and Placebo in the Treatment of Fibromyalgia [online]. 2010 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00673452>.
28. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2012; 28(9): 775-781. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182510295>.
29. Eli Lilly and Company. A Study for Adult Patients With Fibromyalgia (HMGG) [online]. 2011 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00965081>.
30. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C et al. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008; 1: 91-102. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s3979>.
31. Eli Lilly and Company. Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of FMS [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00233025>.
32. Murakami M, Osada K, Mizuno H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 224. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0718-y>.
33. Eli Lilly and Company. A Study of Duloxetine in Fibromyalgia [online]. 2015 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01552057>.
34. Russell JI, Mease PJ, Smith TR et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136(3): 432-444. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.024>.

35. Hunter AM, Leuchter AF, Cook IA et al. Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med* 2009; 10(4): 730-738. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00614.x>.
36. Eli Lilly and Company. Study of Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00190866>.
37. Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K et al. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0325-6>.
38. Eli Lilly and Company. A Study of Duloxetine in Adolescents With Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome [online]. 2019 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01237587>.
39. Ahmed M, Aamir R, Jishi Z, Scharf MB. The Effects of Milnacipran on Sleep Disturbance in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(1): 79-86. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5400>.
40. Ahmed M. The Effects of Milnacipran on Sleep Disturbance in Fibromyalgia [online]. 2019 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01234675>.
41. Ang DC, Jensen MP, Steiner JL et al. Combining cognitive-behavioral therapy and milnacipran for fibromyalgia: a feasibility randomized-controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29(9): 747-754. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827a784e>.
42. Indiana University. Drug and Talk Therapy for Fibromyalgia [online]. 2017 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01038323>.
43. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH et al. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2745-2756. <https://doi.org/10.1002/art.27559>.
44. Forest Laboratories. Study of Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia [online]. 2010 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00314249>.
45. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010; 37(4): 851-859. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090884>.
46. Pierre Fabre Medicament. A Multicentre Trial to Determine the Efficacy and Safety of Milnacipran in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome [online]. 2013 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00436033>.

47. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30(11): 1988-2004.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.009>.
48. Forest Laboratories. Study of Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00098124>.
49. Jensen KB, Petzke F, Carville S et al. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *J Pain* 2014; 15(12): 1328-1337.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.011>.
50. Petzke F, Jensen KB, Kosek E et al. Using fMRI to evaluate the effects of milnacipran on central pain processing in patients with fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Pain* 2013; 4(2): 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2012.10.002>.
51. Pierre Fabre Medicament. The Effect of Milnacipran 100mg Bid on Sensitivity to Stimulus-Evoked Pain in Patients with Fibromyalgia: A FMRI Neuroimaging Study [online]. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004249-16.
52. Matthey A, Cedraschi C, Piguet V et al. Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician* 2013; 16(5): E553-562.
53. Pierre Fabre Medicament. Evaluation of the Antinociceptive and Analgesic Effects of Milnacipran [online]. 2013 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00757679>.
54. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36(2): 398-409. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080734>.
55. Natelson BH, Vu D, Mao X et al. Effect of Milnacipran Treatment on Ventricular Lactate in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain* 2015; 16(11): 1211-1219. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.004>.
56. Beth Israel Medical Center. The Effect of Milnacipran in Patients With Fibromyalgia [online]. 2016 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01108731>.
57. Macian N, Pereira B, Shinjo C et al. Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 134. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0659-4>.
58. Pickering G, Macian N, Delage N et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 2485-2496. <https://doi.org/10.2147/dddt.S162810>.

59. University Hospital, Clermont-Ferrand. Prospective Study of the Influence of the Diffuse Noxious Inhibitory Controls of the Pain on the Efficacy of Milnacipran in Fibromyalgia Therapy [online]. 2014 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01747044>.
60. Trugman JM, Palmer RH, Ma Y. Milnacipran effects on 24-hour ambulatory blood pressure and heart rate in fibromyalgia patients: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4): 589-597. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.861812>.
61. Forest Laboratories. A Study Of Milnacipran In Patients With Fibromyalgia: Effects On 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring [online]. 2009 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00618956>.
62. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32(10): 1975-1985.
63. Harris RE, Williams DA, McLean SA et al. Characterization and consequences of pain variability in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3670-3674. <https://doi.org/10.1002/art.21407>.
64. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 Suppl 1: S27-35. <https://doi.org/10.1002/hup.622>.
65. Neuraxpharm. MILNAneuraX [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
66. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
67. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv64-final-200224>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Forte ML, Butler M, Andrade KE et al. Treatments for Fibromyalgia in Adult Subgroups [online]. 2015 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274474>.
2. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [online]. 2020 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556277>.
3. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J et al. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. Journal of Orthopaedic Surgery 2023; 18(1): 504. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03995-z>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>.
5. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015; (6): CD011735. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd011735>.
6. Welsch P, Uceyler N, Klose P et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: CD010292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E3

1. Abdel Fattah YH, Elnemr R. Efficacy of pregabalin as a monotherapy versus combined pregabalin and milnacipran in the management of fibromyalgia. Int J Rheum Dis 2020; 23(11): 1474-1480. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13953>.

Nicht E5

1. Johnson SP. Fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. J Fam Pract 1997; 44(2): 128-130.
2. Mariutto EN, Stanford SB, Kashikar-Zuck S et al. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. J Clin Psychopharmacol 2012; 32(2): 293-295. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31824858dc>.
3. Pae CU, Masand P. Duloxetine: a new psychopharmacologic treatment option for fibromyalgia? Curr Psychiatry Rep 2008; 10(3): 237-239. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0039-9>.

Nicht E6

1. Xu J, Cheng YQ, Lv SP et al. A controlled study of paroxetine and amitriptyline in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. Chinese mental health journal 2006; 20(8): 542-544.

Nicht E7

1. Duloxetine effective for fibromyalgia in some women. J Fam Pract 2006; 55(5): 382.
2. Arnold L, Gendreau R, Gendreau J et al. Milnacipran improves pain and global status independent of changes in depressive symptoms in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 2009.
3. Arnold L, Wang F, Ahl J et al. Improvement in multiple dimensions of fatigue in fibromyalgia patients treated with duloxetine. Arthritis Rheum 2009.
4. Arnold LM, Zhang S, Pangallo B. A randomized, double-blind comparison of duloxetine 30 mg once daily (QD) and placebo in adult patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 2011; 63(10 Suppl 1).
5. Astorga E, Gatica H. Amitriptyline versus fluoxetine for the treatment of primary fibromyalgia. Double-blind randomized clinical trial. Rev Chil Reuma 1997; 13(3): 79-105.
6. Branco JC, Danneskiold Samsøe B, Cherin P et al. Effect of milnacipran on pain in fibromyalgia: a European, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol 2009; 66(Suppl 13 [hardcopy] Suppl 1 [electronic copy]): S4, Abstract M-4.
7. Ichesco E, Hampson J, Pauer L et al. Brain functional connectivity differentially predicts response to two centrally acting analgesics in fibromyalgia. Arthritis & rheumatology 2015; 67. <https://doi.org/10.1002/art.39448>.
8. McFarland P, Gendreau R, Gendreau J et al. Milnacipran improves pain, PGIC, physical function, and depressive symptoms in fibromyalgia: results from a placebo-controlled milnacipran trial. J Gen Intern Med 2010; (Suppl 3): S333.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen**Keine Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für verbundene Stichproben bzw. Cross-over-Studien*****Gilron 2016***

1. Gilron I, Chaparro LE, Tu D et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. Pain 2016; 157(7): 1532-1540. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000558>.
2. University Qs. Combination pharmacotherapy for the management of pain in fibromyalgia: a double-blind, randomised, placebo-controlled, four-period crossover trial. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN20173707>.

Goldenberg 1996

1. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39(11): 1852-1859. <https://doi.org/10.1002/art.1780391111>.

Kim 2013

1. Kim JL, Rele S, Marks DM et al. Effects of milnacipran on neurocognition, pain, and fatigue in fibromyalgia: a 13-week, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The Primary Care Companion to CNS Disorders* 2013. <https://doi.org/10.4088/PCC.13m01555>.

2. Duke University. Milnacipran and Neurocognition, Pain and Fatigue in Fibromyalgia : A 13-week Randomized, Placebo Controlled Cross Over Trial [online]. 2023 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01829243>.

Anteil von mehr als 30 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt**NCT00793520**

1. Forest Laboratories. Effect of Milnacipran on Pain Processing and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Activation Patterns in Patients With Fibromyalgia [online]. 2010 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00793520>.

Staud 2015

1. Staud R, Lucas YE, Price DD, Robinson ME. Effects of milnacipran on clinical pain and hyperalgesia of patients with fibromyalgia: results of a 6-week randomized controlled trial. *J Pain* 2015; 16(8): 750-759. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.04.010>.

2. University of F. Effects of Milnacipran on Widespread Mechanical and Thermal Hyperalgesia of Fibromyalgia Patients [online]. 2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01294059>.

Keine verwertbaren Daten zu von der Leitlinienkoordination als relevant erachteten Operationalisierungen verfügbar**Schmidt-Wilcke 2014**

1. Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson JP et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *NeuroImage Clinical* 2014; 6: 252-261. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.007>.

2. Ichesco E, Peltier SJ, Mawla I et al. Prediction of Differential Pharmacologic Response in Chronic Pain Using Functional Neuroimaging Biomarkers and a Support Vector Machine Algorithm: An Exploratory Study. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73(11): 2127-2137. <https://doi.org/10.1002/art.41781>.

3. University of Michigan. A Study to Evaluate the Effects of Milnacipran on Pain Processing and Functional MRI in Patients With Fibromyalgia [online]. 2017 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01173055>.

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schmerzen

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	unklar	ja	unklar	ja	unklar	ja
Nørregaard 1995	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Paroxetin vs. Placebo						
Patkar 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
SSNRI						
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Arnold 2005	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	nein	nein	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Russell 2008	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Ang 2013	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Natelson 2015	ja	ja	unklar	ja	nein	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schlafqualität

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Nørregaard 1995	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Wolfe 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
SSNRI						
Milnacipran vs. Placebo						
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 26: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fatigue

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	unklar	ja	unklar	ja	unklar	ja
Nørregaard 1995	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Wolfe 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
SSNRI						
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	nein	nein	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Russell 2008	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Vitton 2004	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 27: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Paroxetin vs. Placebo						
Patkar 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
SSNRI						
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Arnold 2005	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Russell 2008	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Ang 2013	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Arnold 2010b	Ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 28: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt depressive Symptomatik

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	unklar	ja	unklar	ja	unklar	ja
Nørregaard 1995	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Wolfe 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Sertralin vs. Placebo						
Maes 1999	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
SSNRI						
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Arnold 2005	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	ja	nein	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Ang 2013	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Jensen 2014	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 29: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Angst

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	unklar	ja	unklar	nein	unklar	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Arnold 2002	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Wolfe 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
SSNRI						
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	nein	nein	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 30: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Paroxetin vs. Placebo						
GSK 1995	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Patkar 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
SSNRI						
Desvenlafaxin vs. Placebo						
Allen 2017a	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Allen 2017b	unklar	unklar	unklar	nein	nein	ja
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2005	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	nein	nein	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja	ja	ja	ja	ja	Ja
Milnacipran vs. Placebo						
Ahmed 2016	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Ang 2013	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Jensen 2014	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Natelson 2015	ja	ja	unklar	ja	nein	ja
Pickering 2018	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Vitton 2004	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Tabelle 31: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Abbrüche aufgrund von UEs) (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
SSRI						
Citalopram vs. Placebo						
Anderberg 2000	unklar	ja	unklar	nein	unklar	ja
Fluoxetin vs. Placebo						
Wolfe 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Paroxetin vs. Placebo						
Giordano 1999	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
GSK 1995	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Patkar 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
SSNRI						
Desvenlafaxin vs. Placebo						
Allen 2017a	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Allen 2017b	unklar	unklar	unklar	nein	nein	ja
Duloxetin vs. Placebo						
Arnold 2004	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Arnold 2005	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Arnold 2010a	ja	ja	unklar	nein	nein	ja
Arnold 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Chappell 2008	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Murakami 2015	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Russell 2008	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Upadhyaya 2019 (Jugendliche)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Milnacipran vs. Placebo						
Ahmed 2016	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Ang 2013	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Arnold 2010b	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Branco 2010	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Clauw 2008	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Jensen 2014	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Matthey 2013	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja

Tabelle 31: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Abbrüche aufgrund von UEs) (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Mease 2009	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Natelson 2015	ja	ja	unklar	ja	nein	ja
Pickering 2018	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Trugman 2014	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Vitton 2004	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach SÜs

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 16, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [66] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Chronic Pain/
2	((chronic adj widespread adj pain) or (chronic adj primary adj pain) or (chronic adj pain)).ab,ti.
3	Fibromyalgia/
4	fibromyalgia*.ti,ab.
5	or/1-4
6	(fluoxetine* or citalopram* or escitalopram* or fluvoxamin* or paroxetine* or sertraline* or duloxetine* or venlafaxine* or milnacipran* or desvenlafaxine*).mp.
7	(SSRI? or Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*).mp.
8	(SNRI? or NRI? or ((Norepinephrine or Noradrenaline) adj Reuptake Inhibitor*)).mp.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	Cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	(meta analysis or systematic review).pt.
14	or/11-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	..l/ 17 yr=2014-current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Chronic Pain"[mh]
2	"chronic widespread pain" OR "chronic primary pain" OR "chronic pain"
3	Fibromyalgia[mh]
4	fibromyalgia*
5	#4 OR #3 OR #2 OR #1
6	fluoxetine* OR citalopram* OR escitalopram* OR fluvoxamin* OR paroxetine* OR sertraline* OR duloxetine* OR venlafaxine* OR milnacipran* OR desvenlafaxine*
7	SSRI* OR (Selective AND Serotonin AND Reuptake AND Inhibitor*)
8	SNRI* OR NRI* OR ((Norepinephrine OR Noradrenaline) AND Reuptake AND Inhibitor*)
9	#8 OR #7 OR #6
10	#9 AND #5
11	(*) FROM 2014 TO 2025
12	#11 AND #10

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 10, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [67] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	((chronic adj1 widespread adj1 pain) or (chronic adj1 primary adj1 pain)).ti,ab.
2	Fibromyalgia/
3	fibromyalgia.ti,ab.
4	or/1-3
5	(fluoxetine* or citalopram* or escitalopram* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertraline* or duloxetine* or venlafaxin* or milnacipran* or desvenlafaxin*).mp.
6	exp Randomized controlled Trial/
7	controlled clinical trial.pt.
8	(randomized or placebo or randomly).ab.
9	clinical trials as topic.sh.
10	trial.ti.
11	or/6-10
12	exp animals/ not humans.sh.
13	11 not 12
14	and/4-5,13
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
16	hi.fs. or case report.mp.
17	or/15-16
18	14 not 17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 9 of 12, September 2024

#	Searches
#1	(chronic NEAR/1 widespread NEAR/1 pain):ti,ab OR (chronic NEAR/1 primary NEAR/1 pain):ti,ab
#2	[mh ^Fibromyalgia]
#3	fibromyalgia:ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	fluoxetine* OR citalopram* OR escitalopram* OR fluvoxamin* OR paroxetin* OR sertraline* OR duloxetine* OR venlafaxin* OR milnacipran* OR desvenlafaxin*
#6	#4 AND #5
#7	#6 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#8	#7 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#9	#8 in Trials

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fibromyalgia[Condition/disease] AND escitalopram OR paroxetine OR BRL-29060 OR FG-7051OR sertraline OR citalopram OR Lu-10-171 OR fluoxetine OR Lilly-110140 OR fluvoxamine OR DU-23000 OR venlafaxine OR Wy-45030 OR desvenlafaxine OR WY-45233 OR DVS-233 OR duloxetine OR LY-227942 OR LY-248686 OR milnacipran OR F-2207 [Other terms] / Studies with results

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
fibromyalgie, fibromyalgiesyndrom

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
fibromyalgie, fibromyalgiesyndrom