

Trizyklische Antidepressiva

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

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-12B

Version: 1.0

Stand: 27.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1964

DOI: 10.60584/V24-12B

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

11.09.2024

Interne Projektnummer

V24-12B

DOI-URL

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

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. Trizyklische Antidepressiva; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-12B>.

Schlagwörter

Fibromyalgie, Antidepressiva – Trizyklische, Systematische Übersicht

Keywords

Fibromyalgia, Antidepressive Agents – Tricyclic, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Margraf
- Claudia Kapp
- Marc Krause
- Claudia Mischke
- Sibylle Sturtz
- Sarah Thys

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
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	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	7
5.3 Übersicht der Endpunkte	14
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	15
5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen	15
5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität	17
5.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue	19
5.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	21
5.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik	23
5.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt Angst	24
5.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	26
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	28
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	28
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	28
7 Literatur	30
8 Studienlisten	32
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	32
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	32
8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	33
Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	35
Anhang B Suchstrategien	38
B.1 Bibliografische Datenbanken	38

B.2	Studienregister.....	41
B.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	7
Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	8
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	12
Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	14
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt Schmerzen (stetige Daten)	15
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt Schlafqualität (stetige Daten)	17
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (stetige Daten)	19
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)	21
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt depressive Symptomatik (stetige Daten)	23
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt Angst (stetige Daten)	24
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)	26
Tabelle 15: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schmerzen	35
Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schlafqualität.....	35
Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fatigue	36
Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	36
Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt depressive Symptomatik	36
Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Angst	37
Tabelle 21: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	37

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	6
Abbildung 2: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	16
Abbildung 3: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Schlafprobleme, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	18
Abbildung 4: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	20
Abbildung 5: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	22
Abbildung 6: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Angst, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	25
Abbildung 7: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
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
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
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 einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zu einer Behandlung mit 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.

4 Methoden

Die für den vorliegenden Bericht angewandten Methoden werden ausführlich in der generischen Projektskizze für Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen beschrieben [3]. 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: Trizyklische Antidepressiva ^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. Trizyklische Antidepressiva 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 [4] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [5] 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 16.10.2024) 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.

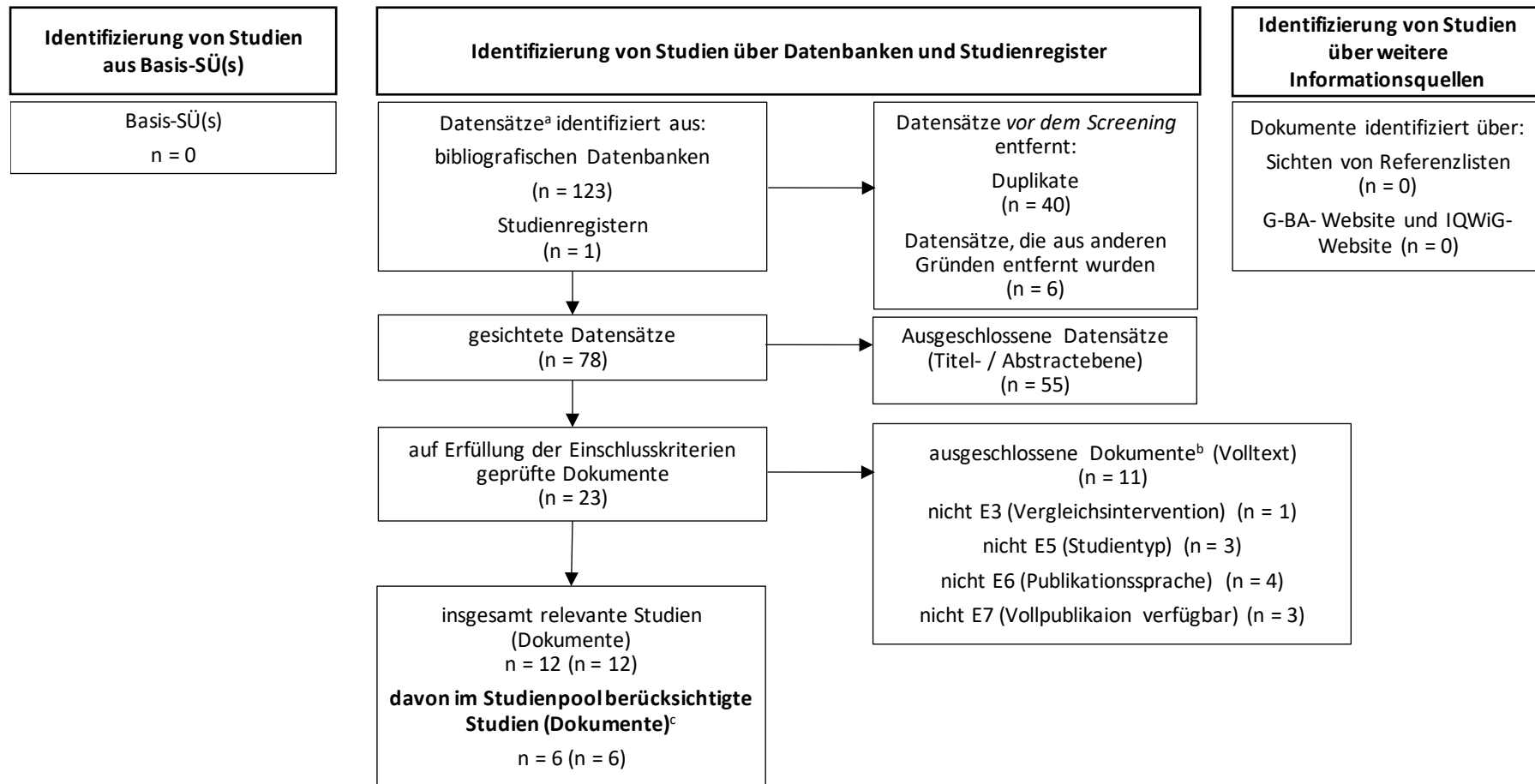
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 17.09.2024) sind in Anhang B dargestellt.

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

Von den 5 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 12 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

Vergleich Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Amitriptylin vs. Placebo		
Braz 2013	ja [6]	nein
Carette 1986	ja [7]	nein
Carette 1994	ja [8]	nein
Ginsberg 1996	ja [9]	nein
Hannonen 1998	ja [10]	nein
Heymann 2001	ja [11]	nein

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 Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Vergleich Studie	Studien-design	Patienten-zahl N	Prüf-intervention	Vergleichs-intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Amitriptylin vs. Placebo						
Braz 2013	RCT	I: 16 C: 17	Amitriptylin 25 mg/Tag	Placebo	Brasilien; 2008 bis 2009	12 Wochen
Carette 1986	RCT	I: 34 C: 36	Amitriptylin 50 mg/Tag	Placebo	Kanada; k. A.	9 Wochen
Carette 1994	RCT	I: 84 C: 42	Amitriptylin 50 mg/Tag	Placebo	Kanada; k. A.	24 Wochen
Ginsberg 1996	RCT	I: 26 C: 25	Amitriptylin 25 mg/Tag	Placebo	Belgien; 1991 bis 1993	8 Wochen
Hannonen 1998	RCT	I: 42 C: 45	Amitriptylin 25 mg/Tag	Placebo	Finnland; k. A.	12 Wochen
Heymann 2001	RCT	I: 40 C: 40	Amitriptylin 25 mg/Tag	Placebo	Brasilien; 1992 bis 1996	8 Wochen
C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

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

Vergleich Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Amitriptylin vs. Placebo		
Braz 2013	Amitriptylin <u>Dosierung:</u> ▪ 1-mal 25 mg/Tag ▪ Einnahme am Abend	Placebo
Carette 1986	Amitriptylin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 1-mal 10 mg/Tag ▪ Woche 2 bis 4: 1-mal 25 mg/Tag ▪ Woche 5 bis 9: 1-mal 50 mg/Tag ▪ Einnahme vor dem Zubettgehen Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Paracetamol	Placebo

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

Vergleich Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Carette 1994	Amitriptylin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 1-mal 10 mg/Tag ▪ Woche 2 bis 12: 1-mal 25 mg/Tag ▪ Woche 13 bis 24: 1-mal 50 mg/Tag ▪ Einnahme vor dem Zubettgehen	Placebo
	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Paracetamol	
Ginsberg 1996	Amitriptylin (verzögerte Freigabe) <u>Dosierung:</u> ▪ 1-mal 25 mg/Tag ▪ Einnahme am Abend	Placebo
	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Paracetamol	
Hannonen 1998	Amitriptylin <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1 bis 2: 1-mal 12,5 mg/Tag ▪ Woche 3 bis 6: 1-mal 25 mg/Tag ▪ Woche 7 bis 12 (optional bei unzureichendem Ansprechen): 1-mal 37,5 mg ▪ Einnahme 2 Stunden vor dem Zubettgehen, jeweils nach der Mahlzeit	Placebo
	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Paracetamol 500 mg bis zu 4-mal/Tag	
Heymann 2001	Amitriptylin <u>Dosierung:</u> ▪ 1-mal 25 mg/Tag ▪ Einnahme vor dem Zubettgehen	Placebo
	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Paracetamol	
k. A.: keine Angabe		

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Braz 2013	▪ Geschlecht: weiblich ▪ Alter: 21 bis 60 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ Labortests (großes Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Kreatin, Aminotransferasen und TSH) im Referenzbereich	▪ unbehandelte entzündlich-rheumatische oder endokrine Erkrankung und / oder neurologische, renale, infektiöse oder Knochenkrankung ▪ Glaukom, Harnverhaltung, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz ▪ Einnahme von trizyklischen Antidepressiva in den letzten 3 Monaten ▪ Blutungen, hoher Östrogenspiegel oder laufende Hormonbehandlung ▪ Einnahme von Steroiden oder Antipsychotika, die für die Anwendung mit Ginseng kontraindiziert sind ▪ Einnahme von Analgetika, Opioiden oder entzündungshemmenden Medikamenten in den letzten 3 Wochen vor Studieneinschluss
Carette 1986	▪ Alter: k. A. ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach Smythe: ▫ weitverbreitete Schmerzen > 3 Monate ▫ lokale Schmerzempfindlichkeit an 12 von 14 spezifischen Stellen ▫ gestörter Schlaf mit morgendlicher Fatigue und Steifheit ▫ Abwesenheit von traumatischen, neurologischen, muskulären, infektiösen, ossären, endokrinen oder anderen rheumatischen Erkrankungen ▫ normale Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren, Kreatinphosphokinase-Spiegel, Latextest, antinukleärer Faktor und TSH-Spiegel	▪ Einnahme von nicht steroidaler entzündungshemmender Medikamente, Hypnotika und Antidepressiva in den letzten 3 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Einnahme von Amitriptylin innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss ▪ Vorgeschichte mit Glaukom, Harnverhaltung, ischämische Herzkrankheit, Herzrhythmusstörung, kongestiver Herzinsuffizienz
Carette 1994	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ Score von ≥ 4 auf mindestens 1 von 2 selbst erhobenen visuellen Analogskalen (Bewertung von Schmerzen und allgemeinen Fibromyalgiesymptomen) ▪ normale Ergebnisse bei der Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, des Kreatinphosphokinase-Spiegels und des TSH-Spiegels	▪ entzündlich-rheumatische Erkrankung oder unbehandelte endokrine, neurologische, infektiöse oder ossäre Störung ▪ vorherige Behandlung mit Amitriptylin oder Cyclobenzaprin ▪ Vorgeschichte mit Glaukom, Harnverhaltung, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung oder kongestiver Herzinsuffizienz ▪ Einnahme von nicht steroidaler entzündungshemmender Medikamente (mit Ausnahme von Paracetamol), Hypnotika und Antidepressiva in den letzten 3 Wochen vor Studieneinschluss

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ginsberg 1996	▪ Alter: k. A. ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▫ weitverbreitete Schmerzen > 3 Monate ▫ Schmerzen an mindestens 11 von 18 spezifischen Stellen ▪ Abwesenheit einer anderen schweren rheumatischen Erkrankung	▪ Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung oder Engwinkelglaukom ▪ Risiko einer Harnverhaltung ▪ Vorgeschichte von Herzinfarkt oder Epilepsie ▪ schwere kongestive Herzinsuffizienz, signifikante Herzrhythmusstörung oder Erregungsleitungsstörung ▪ Einnahme von Medikamenten, die Vitamin D oder Magnesium enthalten ▪ Einnahme von Muskelrelaxanzien, Analgetika (mit Ausnahme von Paracetamol), entzündungshemmenden Medikamenten, Antidepressiva, Schlafmedikamenten, Beruhigungsmittel und andere auf das zentrale Nervensystem wirkende Medikamente ▪ Einnahme von Amitriptylin innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss ▪ Behandlung mit Monoaminoxidasehemmer innerhalb von 3 Wochen vor Studieneinschluss
Hannonen 1998	▪ Geschlecht: weiblich ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990 ▪ Score von ≥ 4 (mäßig) auf mindestens 3 von 4 selbst erhobenen visuellen Analogskalen (Bewertung von allgemeiner Gesundheit, Schmerzen, Schlafqualität und -quantität und Fatigue)	▪ schwere kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, hämatologische oder renale Erkrankung, Glaukom ▪ Einnahme von Medikamenten, die auf das zentrale Nervensystem wirken ▪ Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten, Analgetika (mit Ausnahme von Paracetamol) ▪ Schilddrüsenfunktion, Serumkalzium, Kreatinkinase außerhalb des Referenzbereichs ▪ schwere Depression, Psychose, Zwangsstörung, Psychopharmakamissbrauch, exzessiver Alkoholkonsum gegenwärtig oder innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Heymann 2001	▪ Geschlecht: weiblich ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose der Fibromyalgie nach ACR-Kriterien von 1990	▪ gleichzeitiger Beginn einer körperlichen Rehabilitation zu therapeutischen Zwecken (Krankengymnastik, Wassergymnastik usw.) ▪ Einnahme von Anxiolytika, Neuroleptika, Antidepressiva und schmerzstillende Narkotika innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ vorherige Behandlung mit Amitriptylin oder Nortriptylin ▪ Herzrhythmusstörung, Herz-, Nieren- oder Leberfunktionsstörung ▪ Glaukom, Harnverhalt, Hyperthyreose oder chronisch-entzündliche Erkrankung
ACR: American College of Rheumatology; k. A.: keine Angabe; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Amitriptylin vs. Placebo		
Braz 2013		
N	13 ^a	13 ^a
Alter [Jahre] MW (SE)	44,3 (2,0)	41,6 (2,5)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	
Krankheitsdauer [Monate] MW (SE)	40,9 (9,6)	33,2 (9,1)
Schmerzen [VAS ^b] MD [95 %-KI]	9,0 [7,3; 9,6]	8,0 [5,7; 9,3]
Fatigue [VAS ^b] MD [95 %-KI]	8,0 [4,8; 8,6]	8,0 [6,4; 8,8]
Schlafstörungen [VAS ^b] MD [95 %-KI]	7,0 [4,2; 7,9]	8,0 [4,7; 8,8]
Angst [VAS ^b] MD [95 %-KI]	7,0 [2,9; 8,0]	9,0 [5,8; 9,5]
gesundheitsbezogene Lebensqualität [FIQ ^c] MD [95 %-KI]	50 [48; 59]	54 [44; 61]
Carette 1986		
N	27 ^a	32 ^a
Alter [Jahre] MW (SD)	41,8 (10,4)	40,1 (10,5)
Geschlecht [w / m] %	93 / 7	91 / 9
Krankheitsdauer [Monate] MW (SD)	71 (58)	97 (87)
Schmerzen [VAS ^d] MW (SD)	6,3 (2,3)	5,8 (2,4)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Carette 1994		
N	84	42
Alter [Jahre] MW (SD)	44,1 (9,71)	47,1 (8,9)
Geschlecht [w / m] %	93 / 7	93 / 7
Krankheitsdauer [Monate] MW (SD)	101,0 (103)	92,7 (98,2)
Schmerzen [McGill Pain Questionnaire]		
Anzahl der gewählten Wörter MW (SD)	12,1 (4,49)	12,6 (4,87)
Schmerz Index MW (SD)	28,2 (12,5)	28,6 (12,4)
Schmerzintensität MW (SD)	2,87 (0,93)	2,88 (0,78)
Fatigue [VAS ^c] MW (SD)	75,3 (18,7)	72,1 (26,1)
Schlaf [VAS ^c] MW (SD)	64,7 (28,6)	63,0 (30,2)
Depression [AIMS] MW (SD)	3,55 (1,92)	3,76 (1,98)
Angst [AIMS] MW (SD)	5,35 (2,14)	5,71 (2,13)
Ginsberg 1996		
N	24 ^a	22 ^a
Alter [Jahre] MW (SD)	46 (12)	46 (12)
Geschlecht [w / m] %	83 / 17	82 / 18
Krankheitsdauer [Jahre] MW (SD)	2,5 (2,7)	3,9 (5,5)
Schmerzen [VAS ^b] MW (SD)	7,3 (1,4)	7,1 (1,4)
Schlafprobleme [VAS ^b] MW (SD)	5,2 (2,5)	5,4 (3,0)
Fatigue [VAS ^b] MW (SD)	7,3 (1,5)	6,7 (2,0)
Hannonen 1998		
N	42	45
Alter [Jahre] MW (SD)	49,7 (8,2)	48,9 (8,9)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	
Krankheitsdauer [Monate] MW (SD)	8,2 (3,9)	7,9 (4,1)
Schmerzen [VAS ^b] MW (SD)	6,0 (2,1)	5,7 (2,3)
Schlaf [VAS ^b] MW (SD)	5,9 (2,2)	5,5 (2,7)
Fatigue [VAS ^b] MW (SD)	6,0 (2,1)	5,6 (2,6)
Heymann 2001		
N	40	40
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	53,4 (31; 75)	49,4 (22; 75)
Geschlecht [w / m] %	100 / 0	
gesundheitsbezogene Lebensqualität [FIQ ^c] MW (Min; Max)	64,0 (27,8; 88,6)	66,9 (31,3; 91,0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Charakteristika	Prüfintervention	Vergleichsintervention
a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten b. Skalenwerte von 0 bis 10. 10 bedeutet die maximale Ausprägung des erhobenen Symptoms. c. Skalenwerte von 0 bis 100. 100 bedeutet die geringste Lebensqualität bzw. die maximale Ausprägung des erhobenen Symptoms. d. Skalenwerte von 1 bis 10. 10 bedeutet maximaler Schmerz. AIMS: Arthritis Impact Measurement Scale; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; m: männlich; Max: Maximum; MD: Median; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; w: weiblich		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 6 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

Studie	Endpunkte						
	Schmerzen	Schlafqualität	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Depressive Symptomatik	Angst	Unerwünschte Ereignisse
Braz 2013	●	–	●	●	–	●	●
Carette 1986	●	–	–	–	–	–	●
Carette 1994	●	●	●	–	●	●	●
Ginsberg 1996	●	●	●	–	–	–	●
Hannonen 1998	●	●	●	–	–	–	●
Heymann 2001	–	–	–	●	–	–	●
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.							

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin 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]	
Schmerzen (VAS) [Spannweite 0–10] – Studienende (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 5 [6-10]	schwer-wiegend ^c	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	174; 133	-1,03 [-2,81; 0,75] ^f	-0,40 [-1,24; 0,44]	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 4 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar, das ITT-Prinzip war in 3 Studien nicht adäquat umgesetzt. d. bedeutsame Heterogenität: $p = 0,001$; $I^2 = 77,5\%$ e. 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. f. Ein zusätzliches Ergebnis aus 1 der eingeschlossenen Studien [10] für die Operationalisierung Schmerzen erhoben mittels Nottingham Health Profile (Skala mit 8 Items, Spannweite 0–100) zeigt einen statistisch nicht signifikanten Effekt (MWD [95 %-KI]: -12,70 [-28,55; 3,15]). C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala									

Amitriptylin vs. Placebo

Schmerzen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

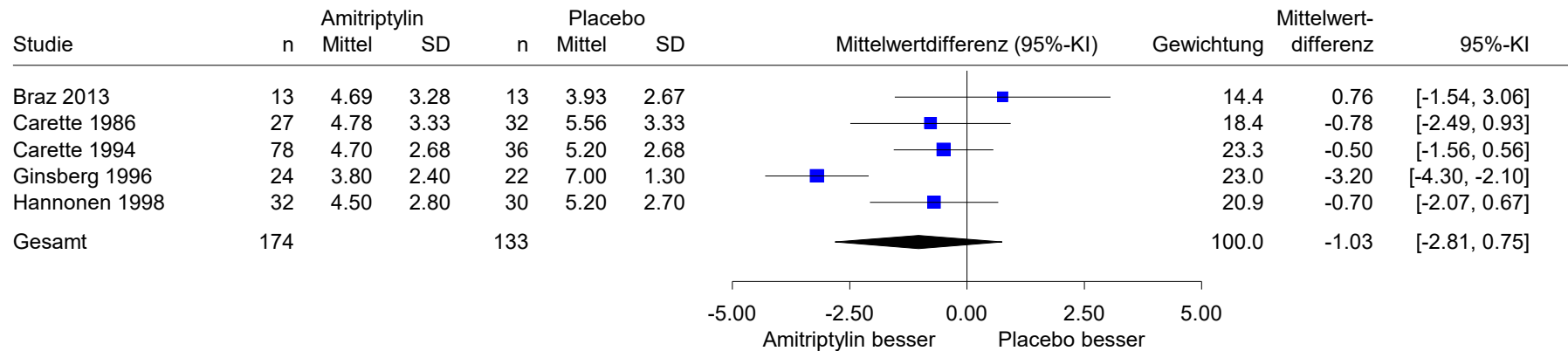
Heterogenität: $Q=17.76$, $df=4$, $p=0.001$, $I^2=77.5\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.61, $p=0.183$, Tau(Paule-Mandel)=1.213

Abbildung 2: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Schmerzen, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin 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]	
Schlafprobleme (VAS) [Spannweite 0–10] – Studienende (Metaanalyse: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 3 [8-10]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^d	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	134; 88	-1,44 [-2,24; -0,63]	– ^e	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 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien unklar, das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt. d. Schlafprobleme wurden in den eingeschlossenen Studien mit Items erfasst, die den komplexen Endpunkt Schlafqualität nicht vollumfänglich abbilden. e. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz statistisch signifikant. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala									

Amitriptylin vs. Placebo

Schlafprobleme

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

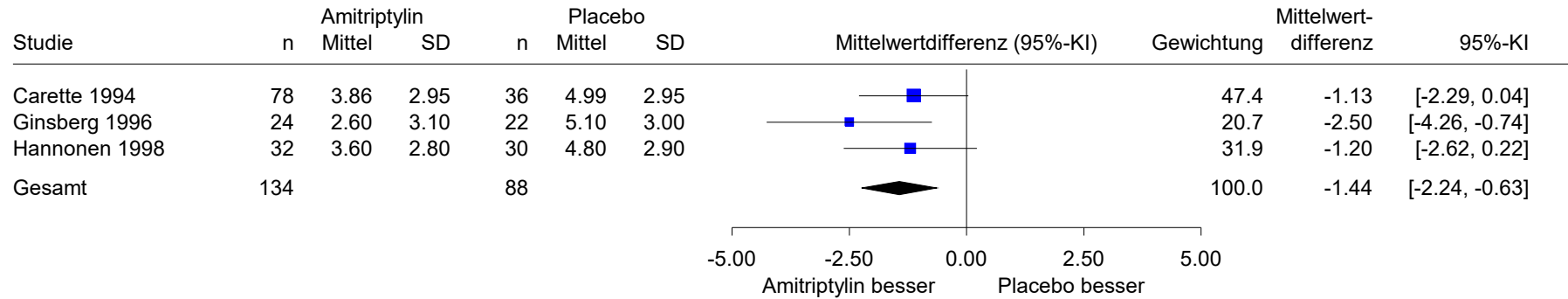
Heterogenität: $Q=1.77$, $df=2$, $p=0.412$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-3.51, $p<0.001$

Abbildung 3: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Schlafprobleme, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt Fatigue (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]	
Fatigue (VAS) [Spannweite 0–10] – Studienende (Metaanalyse: Abbildung 4)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 4 [6,8-10]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	147; 101	–0,74 [–2,47; 0,99]	–0,30 [–1,02; 0,41]	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 3 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. In 3 Studien war die Verblindung unklar, das ITT-Prinzip war in 2 Studien 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; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala									

Amitriptylin vs. Placebo

Fatigue

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

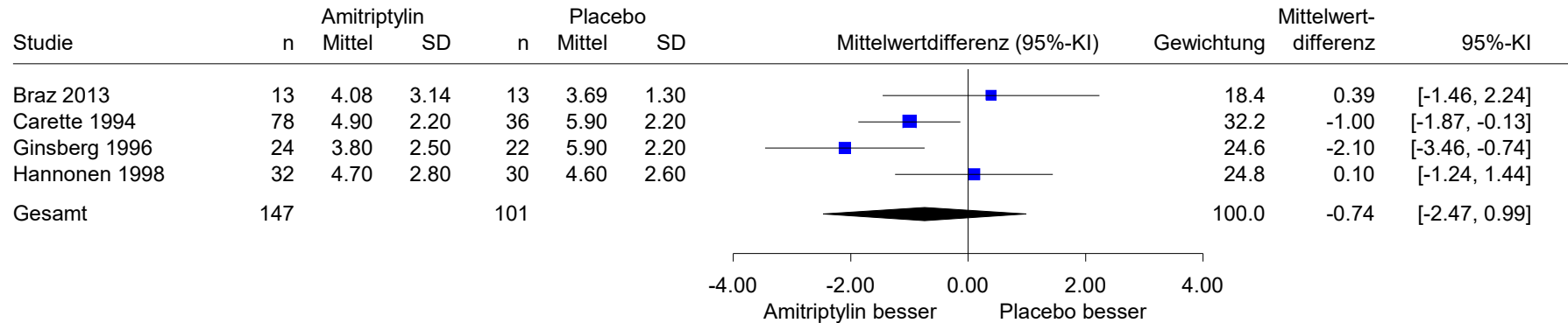
Heterogenität: $Q=7.02$, $df=3$, $p=0.071$, $I^2=57.3\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.37, $p=0.266$, Tau(Paule-Mandel)=0.849

Abbildung 4: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Fatigue, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin 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]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FIQ) [Spannweite 1–100] – Studienende (Metaanalyse: Abbildung 5)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [6,11]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	50; 46	-7,44 [-15,43; 0,56]	-0,40 [-0,80; 0,01]	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 beiden Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in beiden Studien 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; FIQ: Fibromyalgie Impact Questionnaire; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Amitriptylin vs. Placebo

Lebensqualität

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

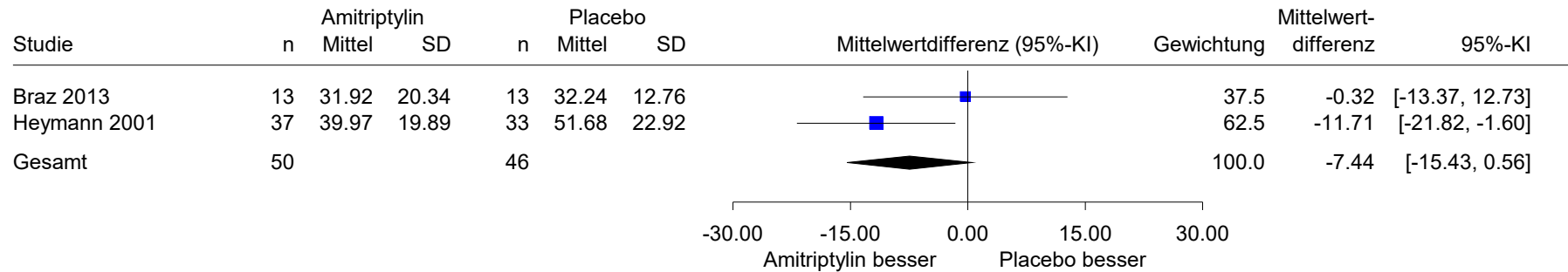
Heterogenität: $Q=1.83$, $df=1$, $p=0.176$, $I^2=45.3\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.82, $p=0.068$

Abbildung 5: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin 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]	
Depressive Symptome (AIMS Subskala für depressive Symptome) [Spannweite 1–10] – Studienende									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [8]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	78; 36	–0,43 [–1,17; 0,31]	–0,23 [–0,63; 0,17]	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 Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung war 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. AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales; C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

5.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt Angst

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin 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]	
Angst (VAS bzw. AIMS Subskala für depressive Symptome) [Spannweite 1–10] – Studienende (Metaanalyse: Abbildung 6)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [6,8]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	91; 49	–0,77 [–1,59; 0,05]	–0,33 [–0,68; 0,02]	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 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. In 1 Studie war die Verblindung unklar, das ITT-Prinzip war in beiden Studien 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.									
AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales; C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala									

Amitriptylin vs. Placebo

Angst

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

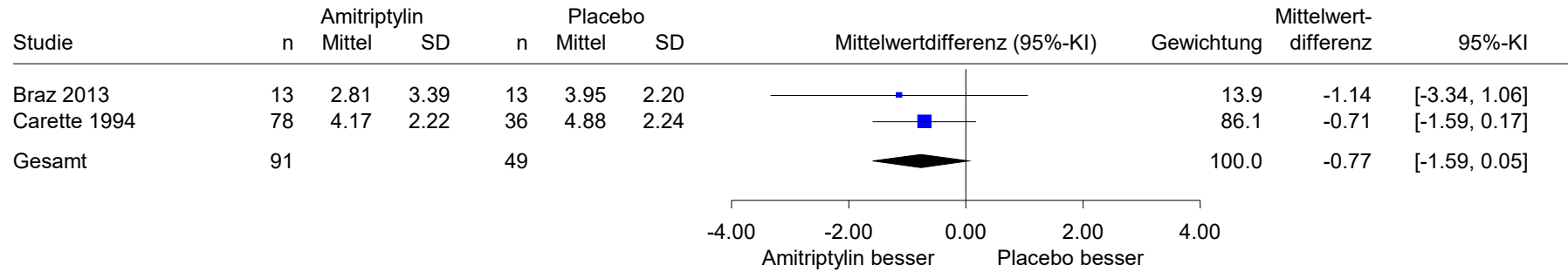


Abbildung 6: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Angst, Studienende – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Amitriptylin vs. Placebo für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (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]				
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Metaanalyse: Abbildung 7)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 6 [6-11]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	17 / 240	14 / 202	5	1,06 [0,39; 2,93]	0 [-3; 9]	sehr niedrig
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 war in 5 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar. 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											

Amitriptylin vs. Placebo

Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

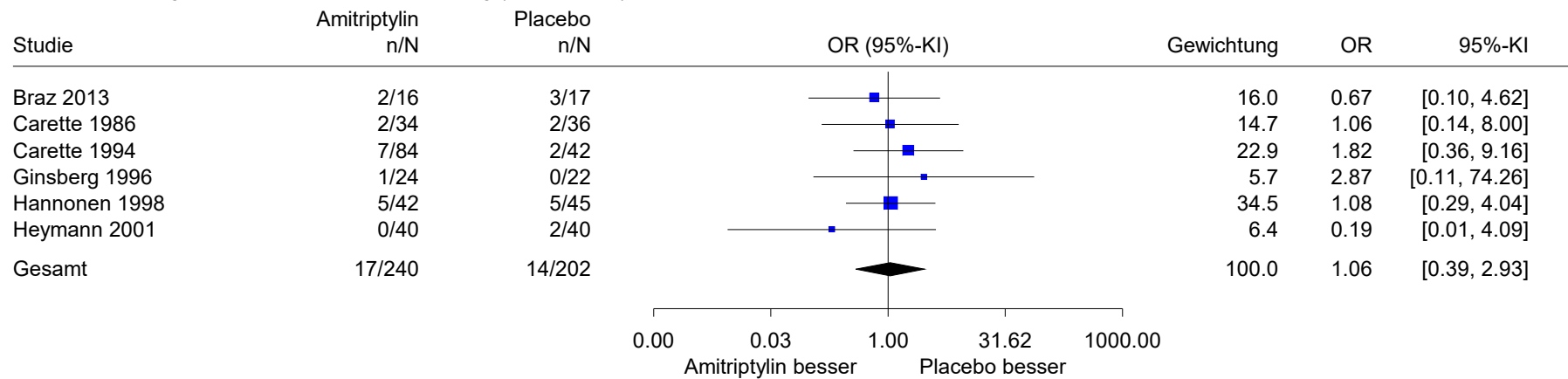
Heterogenität: $Q=2.22$, $df=5$, $p=0.818$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=0.16, $p=0.881$, $\tau^2(\text{Paule-Mandel})=0$

Abbildung 7: Metaanalyse, Amitriptylin vs. Placebo, Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Studienende –
Effektmaß: Mittelwertdifferenz

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Fibromyalgiesyndrom wurden 6 Studien berücksichtigt. Diese untersuchten ausschließlich den Wirkstoff Amitriptylin. Die RCTs berichteten verwertbare Daten zu allen 6 vorab festgelegten Endpunkten.

Für den Endpunkt Schlafqualität wurden 3 RCTs identifiziert. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Amitriptylin. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist niedrig, aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegender Indirektheit. Für die Endpunkte Schmerzen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, depressive Symptomatik, Angst und Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz war niedrig bis sehr niedrig, meist aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegender fehlender Genauigkeit.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Zum Krankheitsbild Fibromyalgie wurden ausschließlich Studien zum Wirkstoff Amitriptylin identifiziert. Somit konnte nur 1 von 7 in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe der Gruppe trizyklische Antidepressiva berücksichtigt werden. Amitriptylin ist in Deutschland nicht für die Indikation Fibromyalgie zugelassen und kann somit nur off-label eingesetzt werden. Die verwendeten Zieldosierungen in den eingeschlossenen Studien liegen zwischen 25 und 50 mg/Tag und somit innerhalb der verfügbaren Dosierungen in Deutschland.

Die eingeschlossenen Studien untersuchten vorwiegend Frauen und ausschließlich Personen im Erwachsenenalter. Zu Kindern und Jugendlichen liegt somit keine Evidenz vor. Bis auf die Studie Carette 1986, in der die Fibromyalgiekriterien nach Smythe genutzt wurden, wurde Fibromyalgie nach den ACR Kriterien von 1990 diagnostiziert. Insgesamt wird von einer hinreichenden Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext ausgegangen. Die Krankheitsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn betrug 8 Monate bis zu über 8 Jahre. Die Erhebungszeiträume in den Studien lagen zwischen 8 und 24 Wochen. Die unterschiedlichen Zeiträume und Krankheitsdauern vor Studienbeginn hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Effekte.

Die aufgetretene Heterogenität in der Metaanalyse zum Endpunkt Schmerzen wurde durch einen großen Effekt zugunsten der Intervention in der Studie Ginsberg 1996 verursacht und konnte nicht durch inhaltliche Gründe erklärt werden. Möglicherweise können methodische Gründe, wie z. B. eine aufgedeckte Verblindung der Patientinnen und Patienten, dazu geführt

haben, dass keine Verbesserung von Schmerzen in der Placebogruppe aufgetreten ist und somit ein großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen gemessen werden konnte.

Für den Endpunkt Schlafqualität, für den als einzigen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Amitriptylin gezeigt werden konnte, konnten keine Ergebnisse mittels eines komplexen Instruments herangezogen werden, der das Symptom der Schlafqualität vollumfänglich darstellt. Daher wurden die Ergebnisse zu Schlafproblemen, die mit jeweils 1 Frage in den 3 berücksichtigten Studien erhoben wurden, für die Ergebnisdarstellung genutzt und aufgrund von Indirektheit in dieser Operationalisierung des Endpunkts bei der Vertrauenswürdigkeit abgewertet.

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, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms; angemeldet [online]. 2022 [Zugriff: 30.12.2024]. 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. 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.
5. 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>.
6. Braz AS, Morais LC, Paula AP et al. Effects of Panax ginseng extract in patients with fibromyalgia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rev Bras Psiquiatr 2013; 35(1): 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2013.01.004>.
7. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1986; 29(5): 655-659. <https://doi.org/10.1002/art.1780290510>.
8. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum 1994; 37(1): 32-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780370106>.
9. Ginsberg F, Mancaux A, Joos E et al. A randomized placebo-controlled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. J Musculoskelet Pain 1996; 4(3): 37-47.
10. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. Br J Rheumatol 1998; 37(12): 1279-1286. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.12.1279>.
11. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. Clin Exp Rheumatol 2001; 19(6): 697-702.

12. 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.

13. 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. Alberti FF, Becker MW, Blatt CR et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. Clin Rheumatol 2022; 41(7): 1965-1978. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06129-8>.
2. Farag HM, Yunusa I, Goswami H et al. Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration-Approved Treatments for Fibromyalgia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Network Open 2022; 5(5): e2212939. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12939>.
3. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J et al. Pharmacological management of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2022; 15(2): 205-214. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2044792>.
4. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; 5: CD011824. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd011824>.
5. 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; NICE guideline [online]. 2021 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E3

1. Vlainich R, Issy AM, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine associated with amitriptyline on pain relief and plasma serotonin, norepinephrine, and dopamine concentrations in fibromyalgia. Clin J Pain 2011; 27(4): 285-288. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181ffbfde>.

Nicht E6

1. Heymann RE, Quaresma M, Helfenstein M, Feldman D. A double-blinded, randomized, controlled study between amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia: analysis of the outcome measures. Revista brasileira de reumatologia 1998; 38(3): 119-127.
2. Jannaut M, Ramírez C, Romero E. Comparison of alprazolam and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Revista colombiana de reumatología 1994; 1: 89.
3. Qin L, Jiang F, Hu XQ. Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong guo xiang cun yi yao za zhi] 2009; 16(3): 18-19.

4. 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. 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.

2. Bennett RM. Antidepressants do not have better results than placebo in the treatment of fibromyalgia in Brazil. Curr Rheumatol Rep 2002; 4(4): 284-285.
<https://doi.org/10.1007/s11926-002-0034-9>.

3. Hannonen P, Malminiemi K, Yli Kerttula U et al. A randomized double-blind placebo controlled study of moclobemide and amitriptyline in fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1998; 27(3): 246.

4. Isomeri R, Mikkelsson M, Latikka P. Effects of amitriptyline and cardiovascular fitness training on the pain of fibromyalgia patients. Scand J Rheumatol Suppl 1992; 94: 47.

5. Johnson SP. Fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. J Fam Pract 1997; 44(2): 128-130.

6. Wysenbeek AJ, Mor F, Lurie Y, Weinberger A. Imipramine for the treatment of fibrositis: a therapeutic trial. Ann Rheum Dis 1985; 44(11): 752-753.
<https://doi.org/10.1136/ard.44.11.752>.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für verbundene Stichproben bzw. Cross-over-Studien

1. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1995; 38(9): 1211-1217. <https://doi.org/10.1002/art.1780380906>.

2. 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>.

3. Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. Journal of Rheumatology - Supplement 1989; 19: 98-103.

Keine verwertbaren Daten verfügbar

1. Fors EA, Sexton H, Gotestam KG. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. J Psychiatr Res 2002; 36(3): 179-187. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(02\)00003-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(02)00003-1).

2. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 29(11): 1371-1377. <https://doi.org/10.1002/art.1780291110>.

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

1. Kempenaers C, Simenon G, Vander Elst M et al. Effect of an antidiencephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. Neuropsychobiology 1994; 30(2-3): 66-72. <https://doi.org/10.1159/000119138>.

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 15: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schmerzen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Braz 2013	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
Carette 1986	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Carette 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Ginsberg 1996	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Hannonen 1998	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schlafqualität

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Carette 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Ginsberg 1996	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Hannonen 1998	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fatigue

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Braz 2013	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
Carette 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Ginsberg 1996	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Hannonen 1998	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Braz 2013	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
Heymann 2001	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt depressive Symptomatik

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Carette 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Angst

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Braz 2013	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
Carette 1994	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 21: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Braz 2013	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Carette 1986	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Carette 1994	ja	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Ginsberg 1996	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Hannonen 1998	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Heymann 2001	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [12] – 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	(amitriptylin* or clomipramin* or imipramin* or trimipramin*).mp.
7	(tricyclic adj3 antidepress*).mp.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	Cochrane database of systematic reviews.jn.
11	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
12	(meta analysis or systematic review).pt.
13	or/10-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/9,13
16	15 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
17	..l/ 16 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	amitriptylin* OR clomipramin* OR imipramin* OR trimipramin*
7	tricyclic AND antidepress*
8	#7 OR #6
9	#8 AND #5
10	(*) FROM 2014 TO 2024
11	#10 AND #9

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [13] – 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	(amitriptylin* or clomipramin* or imipramin* or trimipramin* or doxepin* or maprotilin* or opipramol*).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

#	Searches
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	amitriptylin* or clomipramin* or imipramin* or trimipramin* or doxepin* or maprotilin* or opipramol*
#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 (amitriptyline OR clomipramine OR imipramine OR trimipramine OR doxepin OR maprotiline OR opipramol)[Other terms] / Studies with results

B.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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