

|                          |                |                |           |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>AWMF-Register Nr.</b> | <b>145/004</b> | <b>Klasse:</b> | <b>S3</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|

## Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms 2. Aktualisierung, 2017

Herausgeber



Deutsche Schmerzgesellschaft  
e.V.

In Zusammenarbeit mit



Deutsche Gesellschaft für  
Orthopädie und Orthopädische  
Chirurgie (DGOOC)



Deutsche Gesellschaft für  
Physikalische Medizin und  
Rehabilitation (DGPMR)



Deutsche Gesellschaft für  
Neurologie (DGN)



Deutsche Gesellschaft für  
Psychosomatische Medizin und  
Ärztliche Psychotherapie (DGPM)



Deutsche Gesellschaft für  
Rheumatologie (DGRh)



Deutsche Gesellschaft für  
psychologische Schmerztherapie  
und -forschung (DGPSF)



Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Psychosomatik und  
Nervenheilkunde (DGPPN)



Bundesverband selbstständiger  
Physiotherapeuten e. V. (IFK)



Deutscher Verband der  
Ergotherapeuten (DVE)



Deutsche Rheuma-Liga



Deutsche Fibromyalgie Vereinigung

Unter Beteiligung  
von



## **Impressum**

### **Herausgeber**

#### **Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)**

##### **In Zusammenarbeit mit**

Bundesverband selbstständiger Physiotherapeuten (IFK)

Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psycho-  
somatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und -forschung  
(DGPSF)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie  
(DGPM)

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)

### **Unter Beteiligung von**

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft

## **REDAKTION, PFLEGE UND KORRESPONDENZ**

Deutsche Schmerzgesellschaft, Bundesgeschäftsstelle  
Alt-Moabit 101 b, 10559 Berlin

Tel. +49 30 39409689-0

Fax +49 30 39409689-9

E-Mail: [info@dgss.org](mailto:info@dgss.org)

Internet: [www.dgss.org](http://www.dgss.org)

*– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –*

## **GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG**

Diese Leitlinie wurde am 17.03. 2017 durch die AWMF angenommen und ist bis zur nächsten Überarbeitung, spätestens bis April 2022 gültig

## **FASSUNGEN DER LEITLINIE**

Die Leitlinie wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung: Graduierte Empfehlungen, Darstellung der Evidenzgrundlage und Kommentare (das vorliegende Dokument)
- II. Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen
- III. Leitlinien-Report
- IV. Patienten Leitlinie

## **BITTE WIE FOLGT ZITIEREN**

Deutsche Schmerzgesellschaft. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Available from:

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-004.html> [cited: tt.mm.jjjj]

Internet: [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)

## **Autoren der 2. Aktualisierung 2017**

Dr. med. Rieke Alten (DGRh), Klinik Innere II, Schlossparkklinik, Berlin

Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär (DGPNN), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der FSU Jena, Jena

Dr. phil. Dipl. psych. Kathrin Bernardy (DGPSF), Abteilung Schmerztherapie, Klinik Bergmannsheil, Bochum

Prof. Dr. med. Michael Bernateck (DGRh), Schmerzzentrum Hannover

Dr. med. Wolfgang Brückle (DGRh), Gutachtenpraxis, Hannover

Dr. med. Guido Bürk (GKJR), Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Herdecke

Prof. Dr. med. Marcus Burgmer (DGPM) Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universität Münster, Münster

Dr. med. Nicole Draheim (GKJR), Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Dr. med. Friedrich Ebinger (DGSS), St. Vincenz Krankenhaus Paderborn, Paderborn

Prof. Dr. med. Wolfgang Eich, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Abt. Innere Medizin II, Universität Heidelberg, Heidelberg

Ulrike Eidmann (DRL), Wuppertal

Dr. med. Erich Friedel (DFV), Klinikum und Fibromyalgie-Zentrum, Bad Kissingen

Dr. med. Wolf Greiner (DGPNN), Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie der FSU Jena, Jena

Prof. Dr. med. Winfried Häuser (DGSS), Klinik Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken

Heldmann, Patrick (IFK)

Prof. Dr. med. Peter Henningsen (DKPM), Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, TU München, München

Prof. Dr. med. Volker Köllner (DGPM), Teltow

Prof. Dr. Kirsten Kopke (DGP), Fakultät Wirtschaft und Soziales, Department Pflege und Management, Hamburg

Lydia Krumbein (DVE), Bad Säckingen

Edeltraud Kühn (DRL), Ellwangen

Dr. med. Hedi Kühn-Becker (DGSS), Praxis für Schmerztherapie, Zweibrücken

Prof. Dr. med. Jost Langhorst, Innere Medizin V (DKPM),  
Naturheilkunde und integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte,  
Essen

Dr. med. Harald Lucius (DGN), Schmerzambulanz SCHLEI-Klinikum/FKSL

Schleswig, Schleswig

Dr. med. Martin Offenbächer MPH (DGPMR), Klinikum der Universität München,  
Campus Innenstadt, Institut für Allgemeinmedizin, München

Prof. Dr. med. Frank Petzke (DGSS), Schmerzklinik, Universitätsmedizin Göttingen

Verena Pullwitt (DVE), Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach

Dr. med. Michael Sarholz (DGrH), Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Margit Settan (DFV), Seckach

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf (DGOOC), Sektion  
Schmerztherapie der Orthopädischen Universitätsklinik  
Heidelberg, Heidelberg

Dr. med. Elisabeth Schnöbel-Müller (GKJR), Dt. Zentrum für Kinder- und  
Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. Claudia Sommer (DGN), Neurologische Klinik der  
Universität Würzburg, Würzburg

Marlene Strunk-Richter (DGP), Marl

Prof. Dr. med. Thomas Tölle (DGN), Klinik für Neurologie, TU  
München, München

Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler (DGN), Neurologische Klinik der Universität Würzburg,  
Würzburg

Dr. med. Martin von Wachter (DKPM), Klinik für Psychosomatik,  
Ostalb-Klinikum, Aalen

PD Dr. med. Martin Weigl (DGPMR), Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin  
und Rehabilitation, Klinikum der Universität München, München

Dr. med. Andreas Winkelmann (DGPMR), Klinik und Poliklinik für Physikalische  
Medizin und Rehabilitation, Klinikum der Universität München, München

Bärbel Wolff (DFV), Schönwalde-Glien

### **METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION**

Dr. med. Monika Nothacker (AWMF), Institut für Medizinisches  
Wissensmanagement, Marburg/Berlin

### **Besondere Hinweise**

Bei Leitlinien handelt es sich explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht (1). Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss von Ärztinnen/Ärzten unter Berücksichtigung der bei einzelnen Patientinnen/Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden.

### **Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen,

Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Inhaltsverzeichnis

| Kapitel   | Seitenzahlen |
|---|--------------|
| 1. Impressum, Autoren und Hinweise  | 1            |
| 2. Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen gegenüber der 2. Version der Leitlinie                                  | 6            |
| 3. Definition, Klassifikation und Diagnose  | 9            |
| 4. Ätiopathogenese und Pathophysiologie   | 31           |
| 5. Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination, Patientenschulung und patientenzentrierte Kommunikation | 41           |
| 6. Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Verfahren   | 63           |
| 7. Psychotherapie   | 93           |
| 8. Medikamentöse Therapie   | 108          |
| 9. Multimodale Therapie   | 134          |
| 10. Komplementäre und alternative Verfahren   | 140          |
| 11. Kinder und Jugendliche  | 154          |
| 12. Algorithmen   |              |
| 12.1 Diagnose des Fibromyalgiesyndroms  | 179          |
| 12.2 Therapie des Fibromyalgiesyndroms  | 180          |

## **2. Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen von Empfehlungen gegenüber der 2. Version der Leitlinie**

**Redaktionelle Änderungen:** Die Formulierung für eine evidenzbasierte positive Empfehlungen der Version 2.0 der Leitlinie wurde von „soll oder sollte (durchgeführt)“ in „soll oder sollte empfohlen werden“ geändert, um den Aspekt der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Betroffenen zu betonen. Klinische Konsenspunkte wurden in der neuen Version grundsätzlich mit der Formulierung „Es wird empfohlen“ eingeleitet, um den Konsenscharakter der Empfehlung einheitlich zu verdeutlichen. Weiterhin wurde „Patient“ durch „Patientin“ ersetzt, weil die Mehrzahl der Betroffenen in klinischen Einrichtungen Frauen sind.

**Methodische Änderungen:** Es wurden für die Evidenzbasierung keine eigenen Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien zu einzelnen Therapieverfahren durchgeführt, sondern die bei der systematischen Literatursuche gefundenen systematischen Übersichtsarbeiten verwendet.

**Definition, Klassifikation, Diagnose und Prognose:** Neu aufgenommen wurden Praxiswerkzeuge (Fragebögen) zur Unterstützung der Diagnosestellung, zum Screening auf psychische Symptombelastung und zur Schweregradeinteilung. Bei den empfohlenen Laboruntersuchungen bei erstmaliger Abklärung eines CWP wurde die Vitamin D Bestimmung aufgenommen. Neu erfolgte ein Kommentar zu FMS und der neuen DSM 5 Kategorie der somatischen Belastungsstörung

**Ätiopathogenese und Pathophysiologie:** Neu aufgenommen wurde die Kleinfaserpathologie.

**Allgemeine Behandlungsgrundsätze:** Neu aufgenommen wurden klinische Konsenspunkte zu Hinweisen auf qualitätsgesicherte Informationen zum FMS, zur gemeinsamen Entscheidungsfindung bzgl. Therapieoptionen, zur Erarbeitung realistischer und individueller Therapieziele und zur Erwägung einer Reduktion und gegebenenfalls Beendigung einer medikamentösen Therapie nach sechs Monaten.

**Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Verfahren:** Neu vorgenommen wurde eine Unterteilung von aerobem Training in Trocken- und Wassergymnastik, welche auch Dehnungs- und Kräftigungsübungen beinhalten. Beide Therapieformen erhielten eine starke Empfehlung. Neu aufgenommen wurden eine offene Empfehlung für Vibrationstraining und der klinische Konsensuspunkt, den Einsatz von Physiotherapie und Ergotherapie bei Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens in einem multimodalen Therapiekonzept zu empfehlen.

**Psychotherapie und psychologische Verfahren:** Die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness Based Stress Reduction [MBSR]) wurde nicht mehr unter den komplementären und alternativen Verfahren, sondern in diesem Kapitel behandelt.

**Medikamente:** Neu aufgenommen wurde die Empfehlung zu einem Antipsychotikum (Quetiapin) (offene Empfehlung). Die Empfehlung für das SNRI Milnacipran wurde von negativ auf stark negativ herabgestuft. Grund war die trotz statistischer Signifikanz klinisch nicht substantielle Wirksamkeit entsprechend der a priori definierten Kriterien. Für Tramadol erfolgte keine Empfehlung, da keine mehrheitliche Zustimmung. In der Version 2012 war die Aussage erfolgt, dass zu Tramadol auf Grund der unzureichenden Datenlage keine Stellungnahme möglich ist. Es erfolgten die Feststellungen, dass für zahlreiche Medikamente keine ausreichende quantitative Datenlage vorliegt: Guaifinesin, Vitamin D, Memantin, Mirtazapin, Oxytocin Nasenspray, Melatonin, Nalrexon, topisches Capsaicin und Esreboxetine sowie der Kombination von Pregabalin und Duloxetin.

**Komplementäre und alternative Verfahren:** Neu aufgenommen wurde eine Empfehlung zur Gewichtsabnahme bei Adipositas. Die negative Empfehlung für Homöopathie der Version 2.0 (2012) der Leitlinie wurde durch „fehlender Konsens“ ersetzt, da es bei der Leitlinienkonferenz keinen Konsens für eine Empfehlung bei Nachweis der Wirksamkeit von Homöopathie in einer systematischen Übersichtsarbeit gab.

**Kinder und Jugendliche:** Es kam in der Leitliniengruppe zu einem Dissens zwischen den Pädiatern einerseits und den Erwachsenenmedizinerinnen und Patientinnenvertreterinnen andererseits um die Verwendung des diagnostischen Codes

"Fibromyalgiesyndrom" für Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen. Neu aufgenommen in den Leitlinientext wurde die Diskussion um die Verwendung der vorläufigen ACR 2010 diagnostischen Kriterien des FMS für Kinder und Jugendliche und die klinischen Konsensuspunkte zur Edukation (biopsychosoziale Sichtweise) und Physiotherapie/Ergotherapie/physikalische Verfahren im Rahmen einer multimodalen Therapie. Eine evidenzbasierte Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde neu aufgenommen, ebenso eine evidenzbasierte negative Empfehlung zur Behandlung des (sogenannten) juvenilen FMS mit zentralwirksamen Schmerzmodulatoren (Duloxetin, Milnacipran, Pregabalin).

### 3. Definition, Klassifikation, Diagnose und Prognose

Vorbemerkung: Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zur Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Die Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

#### Definition des FMS

**Evidenzbasierte Feststellung: Das FMS wurde in den American College of Rheumatology (ACR) 1990 Klassifikationskriterien durch chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen und Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11/18 Tender Points definiert. EL 2b, starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand keine neuen relevanten Studien zu dem Thema, so dass die Feststellung der Version 2.0 der Leitlinie (9) beibehalten wurde.

#### Kernsymptome des FMS

**Evidenzbasierte Feststellung: Kernsymptome des FMS sind chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nicht-erholsamer Schlaf und Müdigkeit bzw. Erschöpfungsneigung (körperlich und/oder geistig). EL 3b. Starker Konsens**

Kommentar: Die vorläufigen diagnostischen American College of Rheumatology (ACR) 2010 Kriterien (30) und die Forschungskriterien des FMS (sogenannte 2011 Kriterien) (31) definieren diese drei Symptome als Hauptsymptome des FMS. Die neuen diagnostischen Kriterien ersetzen den klinischen Befund der Tenderness bei Daumenpalpation durch die Symptome körperliche und/oder geistige Erschöpfungsneigung (z. B. Konzentrationsstörungen) und nicht erholsamer Schlaf.

Alle Angehörige einer deutschen FMS-Selbsthilfeorganisation berichteten in einem selbstentwickelten Symptomfragebogen zahlreiche körperliche und seelische Beschwerden. Die Hauptsymptome (>97% der Betroffenen) waren: Muskelschmerzen wechselnder Lokalisation; Rückenschmerzen; Müdigkeit; Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation; Gefühl, schlecht geschlafen zu haben; Morgensteifigkeit; Zerschlagenheit am Morgen; Konzentrationsschwäche; Antriebsschwäche; geringe Leistungsfähigkeit und Vergesslichkeit (12).

Zu Schlafstörungen und FMS wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten gefunden. Narrative Übersichten beschreiben polysomnographische Hinweise auf einen gestörten non-REM (rapid eye movement) Schlaf (4).

Systematische Übersichtsarbeiten von Fallkontrollstudien beschreiben eine gestörte exekutive Funktion (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit) (3). Die Aussagekraft ist jedoch durch die kleinen Fallzahlen der Studien und die fehlende Kontrolle des Einflusses von Depression, Angst und zentralwirksamen Medikamenten auf die Studienergebnisse eingeschränkt (9).

### **Klassifikation des FMS als funktionelles somatisches Syndrom**

**Konsensbasierte Feststellung: Das FMS kann als funktionelles somatisches Syndrom klassifiziert werden. EL5. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Klassifikation des FMS ist in der Literatur weiterhin umstritten. Einige Schmerzmediziner und Rheumatologen klassifizieren das FMS als „zentrales Hypersensitivitätssyndrom“ (6,34,35). Von einigen Vertretern der Psychosomatischen Medizin wird das FMS als psychosomatische Störung klassifiziert (14) bzw. von Vertretern der Allgemeinmedizin als somatische Belastungsstörung (somatic symptom disorder) (28).

Das Konzept des funktionellen somatischen Syndroms vermeidet ätiologische / pathophysiologische Annahmen bzgl. des Beschwerdebildes. Funktionelle somatische Syndrome werden durch einen typischen klinischen Komplex körperlicher Symptome, eine definierte Zeitdauer und durch das Fehlen eines die Symptome ursächlich erklärenden somatischen Krankheitsfaktors (z. B. strukturelle Gewebsschädigung, biochemische Störung, spezifische Laborbefunde) definiert. Die einzelnen Fachgesellschaften definieren funktionelle somatische Syndrome jeweils an Hand von ihrem Fachgebiet zugeordneten Symptomen und berücksichtigen bei der Definition nicht zusätzliche, anderen Fachgebieten zugeordnete körperliche und seelische Beschwerden (25).

Die „Fibromyalgie“ wird in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation, Deutsche Version, im Kapitel Krankheiten des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes in dem Unterkapitel „Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert“ (M79.70) aufgeführt (7).

**Evidenzbasierte Feststellung: Das FMS ist nicht pauschal mit einer anhaltenden somatoformen Schmerzstörung (ICD-10 F45.40) bzw. einer chronischen**

**Schmerzstörung mit psychischen und somatischen Faktoren (ICD-10 F45.41 bzw. einer somatischen Belastungsstörung (somatic symptom disorder; DSM 5 300.82) gleichzusetzen. EL3a. Starker Konsens**

Kommentar: Die Internationale Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bietet die Möglichkeit, chronische körperliche Beschwerden ohne erklärenden somatischen Krankheitsfaktor sowohl in den Kapiteln der somatischen Erkrankungen als auch im Kapitel „Psychische und Verhaltensstörungen“ unter den somatoformen Störungen (F45) zu klassifizieren. Daher werden in Deutschland Patienten mit einem fibromyalgieformen Beschwerdebild von vielen Ärzten und Psychologen nicht als M79.70, sondern als anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F45.40) oder Somatisierungsstörung (F45.1) kodiert. Nur ein Teil der Patientinnen, welche die Kriterien eines FMS erfüllen, erfüllen auch die Kriterien einer somatoformen Schmerzstörung bzw. einer chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren. Daher sind diese Störungen als Komorbiditäten des FMS und nicht als Synonyme Diagnosen aufzufassen (14).

Diese Feststellung gilt auch für die neue diagnostische Kategorie der somatischen Belastungsstörung. Das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 Version (2) schaffte die diagnostische Kategorie der somatoformen Schmerzstörung ab und ersetzte sie durch die einer somatischen Belastungsstörung, Diese ist wie folgt definiert:

- A. Ein oder mehrere beeinträchtigende körperliche Beschwerden
- B. Unangemessene und anhaltende Sorgen über die Ernsthaftigkeit der Beschwerden
- C. Anhaltend hohe Ausprägung von Ängsten bzgl. Gesundheit oder Beschwerden
- D. Exzessive Zeit und Energie, die für die Beschwerden und die Gesundheit aufgewendet werden (2)

In einer unizentrischen deutschen Studie erfüllten 26% der FMS-Patienten die Kriterien einer somatischen Belastungsstörung. Die Konstruktvalidität und klinische Nützlichkeit dieser diagnostischen Kategorie wurde angezweifelt, da sich FMS-Patienten mit und ohne somatische Belastungsstörung nicht im Ausmaß der Inanspruchnahme medizinischer Behandlung noch in der Häufigkeit einer Empfehlung einer Psychotherapie durch verblindete Untersucher unterschieden (17).

**Abgrenzung/Überlappung des FMS mit depressiven Störungen**

**Evidenzbasierte Feststellung: Das FMS kann mit depressiven Störungen assoziiert sein (EL 1b). Das FMS ist aber nicht als depressive Störung zu klassifizieren (EL3a). Starker Konsens**

Kommentar: Die Ergebnisse der Literatursuche unterstützen die Ausführungen der Version 2.0 (8). In systematischen Übersichtsarbeiten von Kohorten- und Fallkontrollstudien wurde – in Abhängigkeit vom Setting und den verwendeten diagnostischen Instrumenten und Kriterien eine Inzidenz von depressiven Störungen zwischen 29% und 70% und Lebenszeitprävalenzen zwischen 62% und 86% angegeben (1). Jedoch berichtet nicht jeder Patient mit einer depressiven Störung über Schmerzen und nicht jeder Patient mit FMS ist depressiv (11).

### **Fibromyalgie versus Fibromyalgiesyndrom**

**Klinischer Konsenspunkt: Da das Beschwerdebild durch einen Symptomenkomplex definiert wird, ist der Begriff „Fibromyalgiesyndrom“ angemessener als der Begriff „Fibromyalgie“. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand keine neuen relevanten Studien zu dem Thema.

Der Begriff „Fibromyalgie“ kann ein – nicht vorhandenes – distinktes entzündlich rheumatisches Krankheitsbild der Weichteile suggerieren. Die Autoren sind sich bewusst, dass der Begriff des „Syndroms“ in der medizinischen Literatur nicht einheitlich verwendet wird. Der Begriff des Syndroms wird in dieser Leitlinie als „Zusammentreffen einzelner, für sich allein uncharakteristischer Symptome zu einem kennzeichnenden Krankheitsbild“ verstanden. Andere funktionelle somatische Syndrome sind das Reizdarmsyndrom oder das Urethralesyndrom. Das FMS wird als ein Syndrom erster Ordnung bzw. ein Symptomenkomplex mit unbekannter bzw. nicht geklärter Ätiologie, heterogener Pathogenese sowie definiertem Phänotyp eingeordnet. Syndrome 2. Ordnung (Sequenzen) sind durch unbekanntes Ätiologie, homogene Pathogenese und definierten Phänotyp (z.B. Cushing-Syndrom) definiert. Syndrome 3. Ordnung (Syndrome im engeren Sinne) sind durch eine homogene Ätiologie, Pathogenese unbekannt bzw. unbedeutend und definierten Phänotyp (z.B. Down, Marfan) definiert (22).

### **Verlaufsformen des FMS**

**Evidenzbasierte Feststellung: Anhand klinischer Charakteristika können unterschiedlich schwere Verlaufsformen unterschieden werden. Eine allgemein anerkannte Schweregradeinteilung existiert jedoch nicht. EL 3b. Starker Konsens**

Kommentar: Eine Schweregradeinteilung in leichtere und schwerere Formen kann klinisch in Analogie zur AWMF-Leitlinie „Nicht-spezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden erfolgen“ (27). Zur Graduierung des Schweregrades des FMS mit psychometrischen Tests können krankheitsspezifische Instrumente wie der Fibromyalgia Impact Questionnaire (leichte Form FIQ<39, mittelschwere Form 39- 58, und schwere Form 59-100) (26) und der Fibromyalgiesymptomfragebogen (leichtere Form PSD Score 12-19, schwerere Form PSD Score 20-31) (33) sowie generische Instrumente wie der Patient Health Questionnaire 15 (leicht. PHQ15 Score 5-9, mäßig 10-14 und 15-30 schwer) (15) eingesetzt werden.

### **Prävalenz des FMS in Deutschland**

**Modifiziert: Evidenzbasierte Feststellung: Die Punktprävalenz des FMS nach den Forschungskriterien in Deutschland liegt bei 2,1%. EL 2c.**

Kommentar: In einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung im Jahr 2013 erfüllten 2,1% der Teilnehmer die Forschungskriterien eines FMS (32). Die administrative Prävalenz bei den Versicherten der BEK/GEK lag im Jahr 2008/2009 bei 0,3 % (24).

In klinischen Einrichtungen sind bis zu 80% der Patientinnen Frauen im Alter von 40-60 Jahren (15). In der repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung war das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen (32).

### **Klinische Diagnose**

**Klinischer Konsenspunkt: Die klinische Diagnose des FMS kann nach den ACR-1990 Klassifikationskriterien oder den vorläufigen modifizierten ACR 2010 Kriterien gestellt werden. Die klinische Diagnose beruht auf der Anamnese eines typischen Symptomkomplexes, klinischer Untersuchung und dem Ausschluss körperlicher Erkrankungen, welche diesen Symptomkomplex ausreichend erklären können. Starker Konsens**

Kommentar: Der Gebrauch der symptom-basierten Kriterien der 1. Version der Leitlinie (sogenannte AWMF-Kriterien (8)) wird nicht mehr empfohlen, da sie international nicht verwendet werden. Die von der Leitliniengruppe vorgeschlagenen zu verwendenden Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Der Fibromyalgiesymptomfragebogen (13,31) erlaubt, den Symptomkomplex eines möglichen FMS durch Selbstbericht des Patienten zu erfassen. Zur Diagnose ist jedoch eine medizinische Untersuchung notwendig um zu überprüfen, ob somatische Krankheitsfaktoren vorliegen, welche die chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen teilweise oder vollständig erklären können. Eine „Fragebogen-Diagnose“ ist nicht möglich.

### **Praxiswerkzeuge: Fibromyalgiesymptomfragebogen**

#### **Siehe Tabelle 2**

Das Ausmaß der körperlichen Symptombelastung kann mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten, Modul körperliche Beschwerden (PHQ 15), abgeschätzt werden. Ein Gesamtwert von 5-9 weist auf eine geringe, von 10-14 auf eine mäßige und von 15-31 auf eine starke körperliche Symptombelastung hin (15).

### **Obligate somatische Diagnostik bei Erstevaluation**

**Klinischer Konsenspunkt: Im Falle der Erstevaluation eines möglichen chronischen Schmerzes in mehreren Körperregionen werden folgende Maßnahmen empfohlen:**

- **Ausfüllen einer Schmerzskizze und des Fibromyalgie Symptomfragebogens**
- **Gezielte Exploration weiterer Kernsymptome (Müdigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen)**
- **Vollständige medizinische Anamnese inkl. Medikamentenanamnese**
- 
- **Vollständige körperliche Untersuchung (inkl. Haut, neurologischer und orthopädischer Befund)**
- **Basislabor**
  - **Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, kleines Blutbild (z. B. Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis)**
  - **Kreatininkinase (z. B. Muskelerkrankungen)**
  - **Kalzium (z. B. Hyperkalziämie)**

- **Thyreoidea-stimulierendes Hormon basal (z. B. Hypothyreose)**
- **1,25-Dihydroxy-Vitamin D (z. B. Vitamin D Mangel)**

**Bei Hinweisen auf somatische (Mit-)Ursachen der Symptomatik: Weitere Diagnostik in Abhängigkeit von den Verdachtsdiagnosen. Starker Konsens**

Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie (8) wurde Vitamin D neu aufgenommen. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde eine Assoziation zwischen FMS und einem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D **Mangel** (OR of 1.41 (95% CI, 1.00 – 2.00) nach Adjustierung von Störvariablen) beschrieben (19).

Auf Grund der Häufigkeit der Verordnungen wird das Risiko von Muskelschmerzen bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern (5) und Statinen (21) hervorgehoben. Mindestens 5% der Patienten entwickeln Myalgien nach Statineinnahme. Zum differentialdiagnostischen Vorgehen wird auf die Literatur verwiesen (21).

Für die klinische Praxis ist darauf hinzuweisen, dass bei einigen Patientinnen ein Mischbild von fibromyalgieformen Beschwerden sowie myofaszialen, arthrosebedingten und entzündlichen (z. B. blande verlaufende entzündlich rheumatische Erkrankung) Schmerzkomponenten vorliegen kann.

### **Weiterführende apparative Diagnostik**

**Klinischer Konsenspunkt: Bei typischem Beschwerdekomples und fehlendem klinischen Hinweis auf internistische, orthopädische oder neurologische Erkrankungen (Anamnese und klinische Untersuchung ohne Hinweis auf andere Erkrankungen als Ursachen von Schmerzen und Müdigkeit, unauffälliges Basislabor) wird empfohlen, keine weitere technische Diagnostik (weiterführendes Labor, Neurophysiologie, Bildgebung) durchzuführen. Starker Konsens.**

### **Screening auf seelische Symptombelastung**

**Klinischer Konsenspunkt: Im Falle der Erstevaluation eines chronischen Schmerzes in mehreren Körperregionen wird ein Screening auf vermehrte seelische Symptombelastung (Angst und Depression) empfohlen. Starker Konsens**

Kommentar: Die häufigsten komorbiden seelischen Störungen beim FMS sind depressive und Angststörungen (1,11).

**Praxiswerkzeug:** Ein Screening (per Fragebogen oder Fragen durch Arzt an Patienten) ist mit der deutschen Version des Patientenfragebogens zur Gesundheit PHQ-4 (23) möglich (Tabelle 4):

Tabelle 4

Werte von  $\geq 3$  sind als Grenzwert für eine mögliche depressive Störung (Fragen 01-02) bzw. eine mögliche generalisierte Angststörung, Panikstörung oder posttraumatische Belastungsstörung (Fragen 03-04) anzusehen und korrespondieren mit einem Perzentilrang von 93.4% (Depression) bzw. 95.2% (Angst) in Bezug auf eine repräsentative deutsche Bevölkerungsstichprobe (23).

### **Fachpsychotherapeutische Untersuchung**

**Klinischer Konsenspunkt: Eine fachpsychotherapeutische Untersuchung (Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeut) wird bei folgenden Konstellationen empfohlen:**

- a. **Hinweisen auf vermehrte seelische Symptombelastung (Angst, Depression)**
- b. **Anamnestische Angaben von aktuellen schwerwiegenden psychosozialen Stressoren**
- c. **Anamnestische Angaben von aktuellen oder früheren psychiatrischen Behandlungen**
- d. **Anamnestische Angaben von schwerwiegenden biographischen Belastungsfaktoren**
- e. **Maladaptive Krankheitsverarbeitung**
- f. **Subjektive psychische Krankheitsattributionen**

### **Starker Konsens**

### **Mortalität**

**Evidenzbasierte Feststellung: Die Mortalität beim FMS ist nicht erhöht. EL 2b.Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand keine neuen relevanten Studien zu dem Thema, so dass die Feststellung aus der Version 2.0 der Leitlinie (8) beibehalten wurde.

## Literatur

1. Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P (2012) Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo* 64:268-74.
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing
3. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL (2014) Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev* 34:563-79.
4. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia (2015) *Nat Rev Rheumatol* 11:513-20.
5. Clark DW, Strandell J (2006) Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol* 62:473-9.
6. Clauw DJ (2014) Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 311:1547-55.
7. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2016) ICD 10-GM. Version 2016. Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision – German Modification.
8. Eich W, Häuser W, Friedel E, Klement A, Herrmann M, Petzke F, Offenbächer M, Schiltenwolf M, Sommer C, Tölle T, Henningsen P (2008) Definition, Klassifikation und Diagnose des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz* 22: 255-266
9. Eich W, Häuser W, Arnold B, Jäckel W, Offenbächer M, Petzke F, Schiltenwolf M, Settan M, Sommer C, Tölle T, Uçeyler N, Henningsen P; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis]. *Schmerz* 26:247-58.
10. Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J (2013) [Cognitive dysfunction in fibromyalgia]. *Rev Neurol* ;56:573-88.

11. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC (2012) Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat* 2012:486590
12. Häuser W, Zimmer C, Felde E, Köllner V (2008) [What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association]. *Schmerz*. 22:176-83.
13. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Winkelmann A, Wolfe F (2012) Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One* 7:e37504.
14. Häuser W, Henningsen P (2014) Fibromyalgia syndrome: a somatoform disorder? *Eur J Pain* 18:1052-9
15. Häuser W, Schmutzer G, Brähler E, Wolfe F (2014) Patient Health Questionnaire 15 as a generic measure of severity in fibromyalgia syndrome: Surveys with patients of three different settings. *J Psychosom Res* 76:307-311
16. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitt B (2015) Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers* ;1:15022
17. Häuser W, Bialas P, Welsch K, Wolfe F (2015) Construct validity and clinical utility of current research criteria of DSM-5 somatic symptom disorder diagnosis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 78:546-52.
18. Häuser W, Nothacker M (2017). Leitlinienreport. *Schmerz* 31: im Druck
19. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG (2015) Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician* 18:E877-87
20. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B (2010) The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 32:345-59.
21. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W (2015) Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 30;112:748-55.

22. Leiber (1990) Die klinischen Syndrome. Stuttgart: Urban & Schwarzenberg.
23. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, Schneider A, Brähler E (2010) A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord* 122:86-95.
24. Marschall U, Arnold B, Häuser W (2011) Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland. Eine Analyse der Daten der Barmer Ersatzkasse des Jahres 2008–2009. *25:402-410*
25. Mayou R, Farmer A (2002) ABC of psychological medicine: Functional somatic symptoms and syndromes. *BMJ* 325(7358): 265-8
26. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, Gerwin R, Zlateva G (2011) The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes* ;9:71.
27. Schaefer R, Hausteiner-Wiehle C, Häuser W, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P (2012) Clinical Practice Guideline: Non-specific, functional and somatoform bodily complaints. *Dtsch Arztebl Int* 109: 803–13.
28. Tavel ME (2015) Somatic symptom disorders without known physical causes: one disease with many names? *Am J Med* 128:1054-8.
29. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-72.
30. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB (2010) The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:600-10.
31. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB (2011) Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for

Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 38:1113-22

32. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W (2013) Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:777-85.

33. Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W (2015) The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity. *J Rheumatol* 42:1494-501

34. Yunus MB (2008) Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 37:339-52.

35. Yunus MB (2015) Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* 11:70-85.

Tabelle 1: Kriterien für die klinische Diagnose des FMS

|                                    | ACR 1990 Klassifikations-kriterien (29)   | Modifizierte ACR 2010 vorläufige diagnostische Kriterien (30,31)  |
|------------------------------------|---|---|
| Obligates Haupt-Symptom            | <p>CWP nach ACR 1990-Kriterien</p> <p>&gt; 3 Monate bestehende Schmerzen in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Achsenskelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule) <u>und</u></li> <li><math>\alpha</math> - rechte Körperhälfte <u>und</u> linke Körperhälfte <u>und</u></li> <li>- oberhalb der Taille <u>und</u> unterhalb der Taille</li> </ul> | <p>Regionaler Schmerzindex <math>\geq 7/19</math></p> <p>Schmerzorte auf der regionalen Schmerzskala</p>      |
| Obligate weitere Befunde/ Symptome | <p>Vermehrte Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11 von 18 Tender Points</p>  | <p>Symptomschwere Score <math>\geq 5</math> *</p>   |
| Ausschlussdiagnostik               | <p>Keine</p>  | <p>Ausschluss einer körperlichen Erkrankung, welche das typische Symptommuster <u>ausreichend</u> erklärt</p> |

Symptomschwere Score: Summe von Müdigkeit, nichterholsamer Schlaf, kognitive Probleme (jeweils 0=nicht vorhanden bis 3=extrem ausgeprägt); Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Depression (jeweils 0=nicht vorhanden, 1=vorhanden) (Spannweite des Summen Scores: 0-12). Der Gesamtscore des Fragebogens ist die Summe des Symptomschwere Scores und des Regionalen Schmerzindex (leichtere Form des FMS: Gesamtscore 12-19, schwerere Form des Gesamt Score 20-31) [33].

**Tabelle 2: Fibromyalgiesymptomfragebogen (13,31) \***

I. Bitte geben Sie an, wie ausgeprägt die folgenden Beschwerden **in der letzten Woche** bei Ihnen waren, in dem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen.

0: Nicht vorhanden

1: Geringfügige oder mild ausgeprägt; im Allgemeinen gering und/oder gelegentlich auftretend

2: Mäßige oder deutlich ausgeprägt; oft vorhanden und/oder mäßige Intensität

3: Stark ausgeprägt: ständig vorhandene, lebensbeeinträchtigende Beschwerden

|  |                            |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Tagesmüdigkeit                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Probleme beim Denken oder Gedächtnis           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Morgenmüdigkeit müde (nicht erholsamer Schlaf) | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

---

II. Wurden Sie in den **letzten 6 Monaten** durch eines der folgenden Symptome geplagt?

Schmerzen oder Krämpfe im Unterbauch: Ja (1) Nein (0)

Depression: Ja (1) Nein (0)

Kopfschmerz: Ja (1) Nein (0)

---

III. Bitte geben Sie an, ob Sie in **den letzten 7 Tagen** Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit in den unten aufgeführten Körperregionen hatten.

Bitte kreuzen Sie das jeweilige Kästchen an, wenn diese Körperregion schmerzhaft oder druckempfindlich ist. Bitte bewerten Sie die rechte und linke Seite getrennt.

|   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Schulter, links<br><input type="checkbox"/> Schulter, rechts | <input type="checkbox"/> Oberschenkel, links<br><input type="checkbox"/> Oberschenkel, rechts   | <input type="checkbox"/> Kreuz<br><input type="checkbox"/> Oberer Rücken (Brustwirbelsäule)<br><input type="checkbox"/> Nacken |
| <input type="checkbox"/> Hüfte, links<br><input type="checkbox"/> Hüfte, rechts       | <input type="checkbox"/> Unterschenkel, links<br><input type="checkbox"/> Unterschenkel, rechts |  |
| <input type="checkbox"/> Oberarm, links<br><input type="checkbox"/> Oberarm, rechts   | <input type="checkbox"/> Kiefer, links<br><input type="checkbox"/> Kiefer, rechts               | <input type="checkbox"/> In keiner der genannten Körperregionen Schmerzen  |
| <input type="checkbox"/> Unterarm, links<br><input type="checkbox"/> Unterarm, rechts | <input type="checkbox"/> Brustkorb<br><input type="checkbox"/> Bauch                            |  |

IV. Waren die Beschwerden, die in den Fragen I-III aufgeführt sind, in der Regel in den **letzten 3 Monaten** vorhanden? Ja Nein

\*Der Fragebogen ist frei verfügbar und kann ohne Lizenzgebühren benutzt werden.

Tabelle 3: Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ 15) (20) \*

Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Name: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  Weiblich  Männlich  
 Datum \_\_\_\_\_

| 1. Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 4 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? | Nicht be-<br>einträchtig | Wenig be-<br>einträchtig | Stark be-<br>einträchtig |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Bauchschmerzen.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Rückenschmerzen.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüften, etc.) .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Menstruationsschmerzen oder andere Probleme mit der Menstruation.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Schmerzen oder Probleme beim Geschlechtsverkehr.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Kopfschmerzen.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Schmerzen im Brustbereich.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. Schwindel.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. Ohnmachtsanfälle.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. Herzklopfen oder Herzrasen.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| k. Kurzatmigkeit.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| l. Verstopfung, nervöser Darm oder Durchfall.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| m. Übelkeit, Blähungen oder Verdauungsbeschwerden.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| n. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| o. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

\*Der Fragebogen ist frei verfügbar und kann ohne Lizenzgebühren benutzt werden.

Tabelle 4: Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ 4 (23)\*

„Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?“

|  | <i>überhaupt<br/>nicht</i> | <i>an<br/>einzelnen<br/>Tagen</i> | <i>an mehr als<br/>der Hälfte<br/>der Tage</i> | <i>beinahe<br/>jeden<br/>Tag</i> |
|--|----------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| 01 Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten                | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1        | <input type="checkbox"/> 2                     | <input type="checkbox"/> 3       |
| 02 Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1        | <input type="checkbox"/> 2                     | <input type="checkbox"/> 3       |
| 03 Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1        | <input type="checkbox"/> 2                     | <input type="checkbox"/> 3       |
| 04 Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1        | <input type="checkbox"/> 2                     | <input type="checkbox"/> 3       |

\*Der Fragebogen ist frei verfügbar und kann ohne Lizenzgebühren benutzt werden.

#### **4. Ätiopathogenese und Pathophysiologie**

Vorbemerkung: Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zur Ätiologie und Pathophysiologie bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen.

##### **Ätiologie: Risikoindikatoren und -faktoren**

**Evidenzbasierte Feststellung: Die aktuelle Studienlage erlaubt keine eindeutigen Aussagen zur Ätiologie des FMS. Es ist unklar, ob die in der Leitlinie gemachten Feststellungen Risikoindikatoren oder Risikofaktoren des FMS sind. Starker Konsens.**

Kommentar: Risikoindikatoren sind Merkmale, deren Vorhandensein ein erhöhtes Krankheitsrisiko anzeigen, die jedoch ursächlich keine Rolle spielen. Risikofaktoren (ätiologische Faktoren) sind Merkmale, die mit einem erhöhten Krankheitsrisiko kausal assoziiert sind. Risikoindikatoren und -faktoren für Krankheiten werden durch retrospektive und prospektive Kohortenstudien identifiziert. Das Design dieser Studien erlaubt jedoch keinen sicheren Nachweis einer kausalen Beziehung. Folgende Kriterien machen eine kausale Beziehung wahrscheinlich: Dosis-Wirkungsbeziehung und experimentelle Evidenz (RCTs, die zeigen, dass das Krankheitsrisiko eliminiert wird, wenn der Risikofaktor eliminiert ist) (26).

##### **Ätiologie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Folgende biologische und psychosoziale Faktoren können mit einem FMS assoziiert sein. Starker Konsens**

- **Biologische Faktoren:**
  - Entzündlich-rheumatische Erkrankungen (EL2b)
  - Genpolymorphismen des 5HT<sub>2</sub>- Rezeptors (EL3a)
  - Vitamin D Mangel (EL3a)
- **Lebensstilfaktoren:**
  - Rauchen (EL 2b)

- **Übergewicht (EL 2b)**
- **Mangelnde körperliche Aktivität (EL 2b)**
- **Psychische Faktoren**
  - **Körperliche Misshandlung und sexueller Missbrauch in Kindheit sowie sexuelle Gewalt im Erwachsenenalter (EL3a)**
  - **Depressive Störungen (EL 2b)**

Kommentar: Zu Genpolymorphismen und Lebensstilfaktoren wurden seit der Version 2.0 der Leitlinie (26) keine neuen systematischen Übersichtsarbeiten von Fallkontrollstudien oder prospektive Kohortenstudien gefunden. Bei der Leitlinienkonferenz wurde mit starkem Konsens beschlossen, nur solche mögliche Risikoindikatoren aufzunehmen, die in zwei prospektiven Studien bzw. mindestens einer Metaanalyse von mehreren Querschnittsstudien beschrieben wurden.

Eine systematische Übersicht mit Meta-analyse zur Assoziation von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (chronic widespread pain, CWP) mit Vitamin D Mangel schloss acht Fallkontrollstudien mit 798 FMS-Patientinnen und 692 Kontrollen ein. Ein Vitamin D Mangel im Serum (<20 ng/ml) kam bei Patientinnen mit FMS häufiger vor als bei Kontrollen (OR 1.61 [1.03, 2.52]) (16).

Bezüglich der möglichen Bedeutung von Schmerzintensität und seelischer Gesundheit bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als Risikoindikatoren eines „sekundären“ FMS wurde seit der Literatursuche der Version 2.0 der Leitlinie eine weitere prospektive Studie gefunden: 487 Patientinnen der Canadian Early Arthritis Study wurden prospektiv untersucht. Die kumulative FMS-Inzidenzrate (rheumatologische klinische Diagnose) war 6.77 (95% CI 5.19 - 8.64) per 100 Personenjahre während der ersten 12 Monate nach der Diagnose einer entzündlichen Arthritis und nahm auf 3.58 (95% CI 1.86 - 6.17) per 100 Personenjahre 12-24 nach der Diagnose ab. Schmerzintensität (Hazard Ratio [HR] 2.01, 95% CI 1.17 - 3.46) und reduzierte seelische Gesundheit (HR 1.99, 95% CI 1.09 - 3.62) sagten die Entwicklung eines FMS voraus (18).

Bezüglich der möglichen Bedeutung körperlicher Misshandlung und sexuellem Missbrauch in Kindheit und Erwachsenenalter wurde seit der Literatursuche der

Version 2.0 der Leitlinie eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Meta-analyse von Querschnittstudien gefunden, die eine Assoziation (Odds Ratio [OR] 2.52 (95% CI 1.92-3.31) zwischen retrospektiven Berichten von Traumatisierungen und einem FMS fand (25 Studien mit FMS-Patientinnen bzw. mit CWP) (1).

In einer prospektiven Bevölkerungsbasierten Studie mit 214 norwegischen Frauen mit lokalen Schmerzen, war selbst-berichtete Depression ein Prädiktor der Diagnose eines FMS nach 5 Jahren mit einem relativen Risiko von 2.3 (95% CI 1.3-4.4) (10). Unter Nutzung des Taiwan National Health Insurance Research Database wurden 25.969 Patienten mit FMS und ohne psychische Störung und 17.142 Patientinnen mit Depression und ohne FMS zwischen 2000 und 2008 erfasst und getrennt mit alters- und geschlechts-adaptierten Kontrollgruppen verglichen. 2011 wurden erneut die kodierten Diagnosen erfasst. Nach Adjustierung demographischer Faktoren und Komorbiditäten hatten Patientinnen mit FMS ein erhöhtes Risiko der Diagnose einer Depression (hazard ratio [HR] 7.46, 95% CI 6.77-8.22) und Patientinnen mit Depression ein erhöhtes Risiko der Diagnose eines FMS (HR 6.28, 95% CI 5.67-6.96) (5).

## **Infektionskrankheiten und Unfälle**

**Evidenzbasierte Feststellung: Die Datenlage zur Assoziation des FMS mit Infektionskrankheiten (EL2b) und Unfällen (EL 2b) ist inkonsistent. Starker Konsens**

### Kommentar:

*Infektionen:* Bezüglich der fehlenden Assoziation einer symptomatischen Borrelieninfektion und eines späteren FMS wurde seit der Literatursuche der Version 2.0 der Leitlinie (26) eine weitere prospektive Studie gefunden. 100 Patienten mit mikrobiologisch gesicherter Lyme Borreliose bei initialem Erythema chronicum migrans wurden in einer Follow-up Studie nach im Median 15 Jahren (Spanweite 11-20 Jahre) auf ein FMS untersucht (mittels Interview und Bestimmung positiver Tender points). Nur ein Patient (1%, 95% CI: 0.025 - 5.4%) erfüllte die ACR 1990 Kriterien eines FMS (32).

Eine nicht-systematische Übersichtsarbeit von Fall-Kontrollstudien und Fallserien folgte, dass es keine eindeutige Evidenz für eine Assoziation des FMS mit akuten und persistierenden Infektionen und Impfungen gibt und keine belegte Beziehung zwischen Infektion, antimikrobieller Therapie und Symptombesserung (6).

*Unfälle:* Eine systematische Übersichtsarbeit fasste zwei Kohortenstudien, eine nested Kohortenstudie und zwei prospektive Kohortenstudien zum Thema Autounfall und spätere Entwicklung von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (chronic widespread pain, CWP) bzw. eines FMS zusammen. Die Autoren schließen auf der Grundlage einer qualitativen Analyse, dass die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Autounfall und Entwicklung eines FMS schwach bis nicht vorhanden ist (31).

### **Pathophysiologie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Die aktuelle Studienlage erlaubt keine eindeutigen Aussagen zur Pathophysiologie des FMS. Es ist unklar, ob die beschriebenen Mechanismen zur Pathophysiologie des FMS beitragen oder Folgen des FMS bzw. seiner Komorbiditäten sind.**

**Evidenzbasierte Feststellung: Es ist möglich, dass die folgenden Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem eine pathogenetische Bedeutung für Untergruppen des FMS haben:**

- 1. Veränderte zentrale Schmerzverarbeitung (zentrale Sensibilisierung)  
EL3a**
- 2. Veränderungen zentralnervöser Neurotransmitter EL 3a**
- 3. Dysfunktion des sympathischen Nervensystems EL3a**
- 4. Kleinfaserpathologie EL3b**

### **Konsens**

Kommentar: Bei der Bewertung der Studienergebnisse sind folgende Punkte zu berücksichtigen.

1. Fehlen longitudinaler Studien: Auf Grund des Querschnittcharakters der meisten Studien sind Aussagen zur Kausalität nicht möglich. Es ist unklar, ob die beschriebenen Veränderungen Epiphänomene anderer Prozesse sind, durch andere Variablen konfundiert werden (z. B. Zytokinbefunde durch Depressivität) oder eine adaptive Reaktionen des Organismus auf Stress darstellen (28).
2. Konfundierung der Befunde durch Komorbiditäten und andere Variablen: Auf Grund der häufigen Komorbiditäten mit anderen funktionellen und psychischen Störungen ist es schwierig eine „reine“ FMS-Gruppe zu definieren. Ein möglicher Einfluss dieser Komorbiditäten auf die Ergebnisse ist in den Studien nicht ausreichend kontrolliert. Erwachsene deutsche FMS-Patientinnen berichten retrospektiv häufiger über emotionale, sexuelle und körperliche Misshandlungen und Vernachlässigungen in Kindheit und Jugend als gleichaltrige und gleichgeschlechtliche Personen aus der allgemeinen Bevölkerung. Die Assoziationen werden – mit Ausnahme von Berichten zu sexuellem Missbrauch – durch das Ausmaß der Depressivität erklärt (13). Ein Vitamin D Mangel im Serum kann auch durch geringe körperliche Aktivität außer Haus und daraus resultierender mangelnder Sonnenexposition erklärt werden.
3. Fehlende Spezifität der Befunde: In den meisten Studien zur Pathophysiologie waren die Kontrollpersonen gleichaltrige und gleichgeschlechtliche Gesunde, nicht jedoch Patientinnen mit anderen chronischen Schmerzsyndromen bzw. seelischen Störungen. Es ist nicht geklärt, ob die beschriebenen pathophysiologischen Auffälligkeiten spezifisch für das FMS sind.
4. Methodische Probleme: Die Heterogenität der verwendeten Analysen macht einen Vergleich von Studienergebnissen schwierig. Die Fallzahlen der meisten Studien ist klein (<25 Personen pro Gruppe). Zudem ist die Studienqualität überwiegend niedrig.
5. Nichtbeachtung der wahrscheinlichen Heterogenität der Population mit FMS.

#### *Veränderte zentrale Schmerzverarbeitung (zentrale Sensibilisierung)*

Das Konzept der zentralen Sensibilisierung wird in aktuellen qualitativen Übersichtsarbeiten (7,14) als wesentlicher pathophysiologischer Faktor des FMS

(und anderer funktioneller somatischer Syndrome) angesehen. In einer systematischen narrativen Übersichtsarbeit wurden 22 Studien zusammengefasst, in denen mittels funktioneller (Magnetresonanztomographie) und struktureller (voxel-based morphometry) Analysetechniken Mechanismen untersucht wurden, die potenziell auf eine zentrale Sensibilisierung hinweisen können. Die Autoren schlossen aus den erhobenen Daten auf Regionen-spezifische Veränderungen in der grauen Substanz, eine verminderte funktionelle Konnektivität der deszendierenden Schmerz-hemmenden Bahnen und eine erhöhte Aktivität in der sogenannten Schmerzmatrix bei FMS-Patienten (3). In einer aktuellen systematischen Meta-analyse zu den bisher publizierten Bildgebungsstudien beim FMS wurden die Ergebnisse aller methodisch adäquaten Studien (37 von insgesamt 114) untersucht (8). Es zeigten sich strukturelle Veränderungen und Alterationen der Aktivität in verschiedenen Hirnregionen, die für die Schmerzverarbeitung von Bedeutung sind. Eine Verallgemeinerung dieser Ergebnisse ist allerdings nicht möglich, da aufgrund fehlender Kontrollgruppen (insbesondere Patienten mit chronischen Schmerzen anderer Genese) die Spezifität der Befunde nicht beurteilt werden kann.

### *Neurotransmitter*

In einer systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-analyse wurden neun Fallkontrollstudien eingeschlossen. Die Konzentration von N-Acetylaspartat im Hippocampus, gemessen mittels Protonen-Magnetresonanztomographie, war bei 51 FMS-Patientinnen signifikant höher als bei 38 Gesunden. Die Autoren interpretieren die Befunde als möglichen Hinweis auf eine stressinduzierte strukturelle und funktionelle Störung des Hippocampus bei FMS-Patientinnen (2).

### *Autonomes Nervensystem*

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 70 Fall-Kontroll-Studien zu Dysfunktionen des autonomen Nervensystems bei FMS-Patientinnen ausgewertet. Am häufigsten wurden die Analyse der Herzfrequenzvariabilität, der sympathikotonen Hautreaktion und der Reaktion während einer Kipptisch-Untersuchung durchgeführt. In 47 Studien wurde eine sympathikotone und in 4 Studien eine parasympathikotone Prädominanz gefunden. In neun Studien fanden sich keine Unterschiede im Vergleich zu Kontrollpersonen und in 10 Studien wurde nur eine autonome Dysfunktion beschrieben (19).

### *Kleinfaserpathologie*

Bezüglich der kleinen dünn-bemerkten A-delta und unbemerkten C-Nervenfasern (sogenannte „small fibers“) wurde in bislang acht Fall-Kontroll-Studien bei Subgruppen von FMS Patienten eine reduzierte distale intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) (4, 9,10, 12,17, 19, 20, 28), in einer Studie eine Reduktion der cornealen Nervenfasern (22) und in einer weiteren Studie eine Ausdünnung der cornealen Stromanervenfasern (23) bei FMS-Patienten im Vergleich zu Gesunden festgestellt (siehe Tabelle 1).

### Tabelle 1

Weiterhin fand sich bei Patientensubgruppen mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) eine Funktionseinschränkung der kleinkalibrigen Nervenfasern (11, 19, 23,28) und mittels elektrophysiologischer Untersuchungen eine Einschränkung ihrer elektrischen Eigenschaften (25,28). Die Befunde konnten nicht bei allen Patientinnen mit FMS nachgewiesen werden. In der Studie von Üçeyler et al. (28) fand sich eine Überlappung der Konfidenzintervalle der IENFD mit Patientinnen mit unipolarer Depression, wobei sich im Gruppenvergleich die Studienergebnisse der Patientinnen mit FMS multidimensional von denjenigen der Patientinnen mit Depression aber ohne Schmerzen unterschieden, die sich wiederum nicht von den

gesunden Kontrollen unterschieden. Zudem unterscheiden sich die IENFD, der QST-Befund und der klinisch neurologische Befund von Patientinnen mit FMS von denjenigen Patientinnen, die an einer idiopathischen small fiber Neuropathie leiden (10), was auch für die mittels Mikroneurographie abgeleitete elektrische Aktivität der Nozizeptoren gilt (25). Entsprechend sollte eine Kleinfaserpathologie bei FMS nicht mit einer small fiber Neuropathie gleichgesetzt werden. Eine Kleinfaserpathologie mit beispielsweise Reduktion der IENFD kann zudem auch bei anderen chronischen Schmerzsyndromen (z.B. postherpetische Neuralgie) und nicht-schmerzhaften neurologischen Erkrankungen (z.B. Parkinson Syndrom) nachweisbar sein (29). Die bislang erhobenen Befunde sind demnach nicht spezifisch für das FMS. Zudem muss in künftigen Studien geklärt werden, welchen Anteil eine Kleinfaserpathologie an FMS Symptomen hat und welche Mechanismen der Kleinfaserpathologie bei FMS zugrunde liegen.

**Evidenzbasierte Feststellung: Die folgenden Aussagen aus der ersten und zweiten Version der Leitlinie gelten weiterhin: Es gibt keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem FMS und**

- **Störungen des Schilddrüsenhormonsystems**
- **Störungen der weiblichen Sexualhormone**
- **Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems**
- **Strukturellen Muskelveränderungen**
- **Kosmetischen Brustimplantate**

**Evidenzgrad 2c. Starker Konsens**

Kommentar: Es wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten zu den oben genannten Themen gefunden.

**Evidenzbasierte Feststellung: Es gibt keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem FMS und einer Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.**

Kommentar: Eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse wurde bei FMS lange als pathophysiologisch relevant angenommen. Ein signifikanter Hypokortisolismus im Vergleich zu Gesunden wurde in einzelnen Studien und bei Patientensubgruppen berichtet. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse und Metaregression fand jedoch bei Frauen mit FMS im Vergleich zu Gesunden keinen signifikanten Hypokortisolismus (N=26 Studien, N= 573 Patientinnen)(27).

### **Pathophysiologie: Biopsychosoziales Modell**

**Unverändert: Konsensbasierte Feststellung: Ein biopsychosoziales Modell bezüglich Prädisposition, Auslösung und Chronifizierung des FMS wird postuliert. Physikalische und/oder biologische und/oder psychosoziale Stressoren lösen bei einer entsprechenden genetischen und lerngeschichtlichen Prädisposition vegetative, endokrine und zentralnervöse Reaktionen aus, aus denen die Symptome des FMS wie Schmerz, Fatigue, Schlafstörungen, vegetative und psychische Symptome resultieren. Es besteht eine Heterogenität in der genetischen und lerngeschichtlichen Prädisposition sowie in den vegetativen, endokrinen und zentralnervösen Reaktionen. Das FMS ist eine Endstrecke verschiedener ätiopathogenetischer Faktoren und pathophysiologischer Mechanismen. Starker Konsens**

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien zur Kleinfaserpathologie bei FMS-Patientinnen (in Reihenfolge des Datums der Veröffentlichung)

| Referenz | Anzahl FMS-Patienten /Kontrollen   | Methoden   | Hauptergebnisse  |
|----------|--|--|--|
| 28       | 25/10 Gesunde und 10 Patienten mit unipolarer Depression ohne Schmerz    | Hautbiopsie (distal, proximal)<br>QST<br>PREP            | In 16/24 Fällen reduzierte distale IENFD, angehobene thermische Wahrnehmungsschwellen in der QST in 25/25 Fällen und reduzierte distale PREP-Amplitude bei 13/20 Patienten mit FMS im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit Depression |
| 21       | 27/30 Gesunde  | Hautbiopsie (distal, proximal)<br>Autonome Funktionstest | Reduzierte distale IENFD bei 41% der Hautbiopsien der FMS-Patienten und 3% der Kontrollen  |
| 25       | 30/9 Gesunde und 17 Patienten mit idiopathischer small fiber Neuropathie | Mikroneurographie  | Pathologische C-Nozizeptor Aktivität bei Subgruppen von FMS Patienten, die diese von gesunden Kontrollen und Patienten mit small fiber Neuropathie unterscheiden   |
| 4        | 41/47 Gesunde  | Hautbiopsie(distal, proximal)                            | In 24/41 Fällen reduzierte distale IENFD.  |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    |  | Zytokine,<br>zirkulierende<br>Immunkomplexe<br>und Komplement<br>im Serum                            |   |
| 17 | 46/34 Gesunde                                      | Hautbiopsie<br>(distal)  | Reduzierte IENFD bei<br>32,6% der FMS-Patienten.  |
| 9  | 199/109 Gesunde                                    | LEP (rechter<br>Handrücken,<br>rechte Brust,<br>rechtes Knie)<br><br>Hautbiopsie<br>(distal) (21/60) | N2-P2-Amplitude bei FMS-<br>Patienten reduziert.<br>Reduzierte N2-P2<br>Habituation. IENFD bei<br>FMS-Patienten reduziert<br>und korrelierte mit LEP<br>Amplituden.   |
| 12 | 20/0   | Hautbiopsie<br>(distal)  | In 6/20 Fällen reduzierte<br>IENFD gefunden.  |
| 10 | 32/12 mit small fiber<br>Neuropathie/24<br>Gesunde | Hautbiopsie<br><br>QST   | Der mittlere Axondurch-<br>messer der dünnbemarkten<br>Fasern war kleiner bei FMS-<br>Patienten als bei Patienten<br>mit small fiber Neuropathie<br>und bei Gesunden. Gestörte<br>small fiber Funktion in der<br>QST und reduzierte IENFD<br>bei FMS-Patienten.<br>Histologisch und in der QST<br>Unterschied zwischen FMS-<br>Patienten und Patienten mit<br>small fiber Neuropathie |
| 23 | 17/17 Gesunde                                      | CCM  | Geringere Dicke der   |

|    |               |  |  |
|----|---------------|--|--|
|    |               | Dicke der Stromanerven in der Hornhaut | cornealen Stromanerven bei FMS-Patienten   |
| 22 | 39/0          | CCM<br>QST                             | Corneale Innervation pathologisch in 51% der FMS-Patienten (reduzierte Nervenfaserlänge, -dichte und -verzweigung). Aus der Datenkombination mit QST vier FMS-Phänotypen vermutet. |
| 19 | 30/34 Gesunde | Hautbiopsie (distal, proximal)<br>QST  | In 14/28 Fällen reduzierte IENFD gefunden. In 12/30 Fällen angehobene thermische Wahrnehmungsschwellen in der QST.   |

Abkürzungen: CCM: corneale confocale Mikroskopie; IENFD: intraepidermale Nervenfaserdichte; LEP: Laser-evozierte Potenziale; PREP: Schmerz-assoziierte evozierte Potenziale; QST: quantitative sensorische Testung.

## Literatur

1. Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, Cuneo JG (2014) Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 76:2-11
2. Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H (2013) Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 213:242-8.
3. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M (2014) Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum* ;44:68-75
4. Caro XJ, Winter EF (2014) Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol* 66:1945-54.
5. Chang MH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Bai YM, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH (2015) Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *J Pain* 16:895-902.
6. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M (2011) Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol* 6 Suppl 69):S118-26
7. Clauw DJ (2014) Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 311:1547-55.
8. Dehghan M, Schmidt-Wilcke T, Pfeleiderer B, Eickhoff SB, Petzke F, Harris RE, Montoya P, Burgmer M (2016) Coordinate-Based (ALE) Meta-Analysis of Brain Activation in Patients With Fibromyalgia. *Human Brain Mapping* 37:1749-58.
9. de Tommaso M, Nolano M, Iannone F, Vecchio E, Ricci K, Lorenzo M, Delussi M,

- Girolamo F, Lavalpe V, Provitera V, Stancanelli A, Lapadula G, Livrea P (2014) Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features. *J Neurol* 261:461-72.
10. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C (2015) Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 156:2319-25.
11. Forseth KO, Husby G, Gran JT, Førre O (1999) Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self-reported musculoskeletal pain. A prospective study. *J Rheumatol* 26:2458-67
12. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R (2014) Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve* 49:757-9.
13. Häuser W, Bohn D, Kühn-Becker H, Erdkönig R, Brähler E, Glaesmer H (2012) Is the association of self-reported childhood maltreatments and adult fibromyalgia syndrome attributable to depression? A case control study. *Clin Exp Rheumatol Suppl* 74:59-64.
14. Häuser W, Nothacker M (2017) Leitlinienreport. *Schmerz* 31: im Druck
15. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn J, Luciano JV, Usui C, Walitt B. Fibromyalgia (2015) *Nature Reviews Disease Primers* 1:1522
16. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG (2015) Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician* 1:E877-87.
17. Kosmidis ML, Koutsogeorgopoulou L, Alexopoulos H, Mamali I, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC (2014) Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci* 347:143-7

18. Lee YC, Lu B, Boire G, Haraoui B, Hitchon CA, Pope JE, Thorne JC, Keystone EC, Solomon DH, Bykerk VB (2013) Incidence and Predictors of Secondary Fibromyalgia in an Early Arthritis Cohort. *Ann Rheum Dis* 72 949–954.
19. Leinders M, Doppler K, Klein T, Deckart M, Rittner H, Sommer C, Üçeyler N (2016) Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 157:2493-2503
20. Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M (2014) Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* 20:146-50
21. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM (2013) Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 154:2310-6.
22. Oudejans L, He X, Niesters M, Dahan A, Brines M, van Velzen M (2016) Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep* 2016;6:23573.
23. Ramírez M, Martínez-Martínez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapía J, Vargas A, Martínez-Lavín M (2015) Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum* 45:214-9.
24. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP, Giacomelli C, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M (2015) Fibromyalgia and nutrition: what news? *Clin Exp Rheumatol Suppl* 88):S117-25.
25. Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, Quiles C, Bostock H (2014) Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol* 75:196-208
26. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K, Petzke F, Schmidt-Wilcke T, Späth M, Tölle T, Üçeyler N, Wang H, Winkelmann A, Thieme K; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome]. *Schmerz* 26:259-67.

27. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JG. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders (2011) *Biol Psychol* 87:183-94.
28. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C (2013) Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 36:1857-67.
29. Üçeyler N (2016) Small fiber pathology-a culprit for many painful disorders? *Pain* 157 Suppl 1:S60-6.
30. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH (2016) Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Curr Rheumatol Rev* 12:55-87.
31. Wolfe F, Häuser W, Walitt BT, Katz RS, Rasker JJ, Russell AS (2014) Fibromyalgia and physical trauma: the concepts we invent. *J Rheumatol* 41:1737-45
32. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Farber S, Prakash P, Ash J, Nowakowski J (2014) Long-Term Assessment of Fibromyalgia in Patients with Culture-Confirmed Lyme Disease. *Arthritis Rheumatol* Dec 2.

## **5. Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination, Patientenschulung und patientenzentrierte Kommunikation**

Vorbemerkung: Die folgenden Feststellungen und Empfehlungen gelten für Erwachsene. Zu den allgemeinen Behandlungsgrundsätzen und Versorgungskoordination bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Die Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

### **Erstdiagnose**

#### **Informationen bei Erstdiagnose**

**Klinischer Konsensuspunkt: Es wird empfohlen, Patientinnen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen, welche die Kriterien eines FMS erfüllen, über die Diagnose eines FMS zu informieren. Starke Empfehlung, starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand keine neuen relevanten Studien zu dem Thema.

Aus Sicht der Betroffenen in der Leitliniengruppe kann die diagnostische Etikettierung eines Beschwerdekompleses, der teilweise zu langwieriger und frustrierender ärztlicher Diagnostik und Therapie geführt hat, psychisch entlastend wirken, Grundlage einer angemessenen Krankheitsbewältigung durch die Betroffenen sein und den Weg zu leitlinienkonformer Behandlung bahnen. Eine Patientinnenbefragung in mehreren europäischen Ländern bestätigt diese Erfahrung (4).

Im Falle der Erstdiagnose einer Krankheit/Störung ist die Mitteilung der Diagnose eine ärztliche ethische Verpflichtung. Die Maßnahme ist einfach umsetzbar und birgt geringe Risiken.

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, Patientinnen bei der Erstdiagnose folgende Informationen zu geben:**

- **Den Beschwerden liegt keine organische Krankheit („Fibromyalgie“ im Sinne einer distinkten rheumatischen Krankheit), sondern eine funktionelle Störung zu Grunde.**
- **Die Legitimität der Beschwerden wird versichert.**
- **Die Beschwerden der Patientinnen werden mit Hilfe eines biopsychosozialen Krankheitsmodells, das an die subjektive Krankheitstheorie der Patientinnen anknüpft, in anschaulicher Weise erklärt, z.B. durch das Vermitteln psychophysiologischer Zusammenhänge (Stress, Teufelskreismodelle).**
- **Die Beschwerden sind ungefährlich im Sinne einer normalen Lebenserwartung. Die Patientinnen können durch eigene Aktivitäten die Beschwerden lindern.**

Kommentar: Die Empfehlungen der FMS-Leitlinie zu den Inhalten der Edukation beruhen wie in der Version 2.0 der Leitlinie (8) auf den Empfehlungen der S3 Leitlinie zum Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden (15). In Bezugnahme auf aktuelle Befunde zu möglichen ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen des FMS (19) können Modelle einer stressinduzierten zentralen Reizverarbeitungsstörung (1) oder einer stressinduzierten Hyperalgesie (7) den Betroffenen vermittelt werden. Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zeigte, dass eine Edukation über Schmerzneurophysiologie einer Edukation zu Schmerzmanagement kurzfristig bezüglich Reduktion schmerzbezogener Sorgen und langfristig bzgl. der Reduktion des Beeinträchtigungserlebens bei FMS-Patientinnen überlegen war (20).

**Klinischer Konsensuspunkt: Es wird empfohlen, Patientinnen auf Internetseiten, Broschüren und FMS-Selbsthilfegruppen/-organisationen, welche qualitätsgesicherte Informationen zum FMS anbieten, hinzuweisen.**  
**Starker Konsens**

## **Praxiswerkzeug : Informationen für FMS-Patientinnen**

### **Qualitätsgesicherte Informationen (nach den Kriterien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin) für FMS-Patientinnen**

Patientinnenleitlinie zum Fibromyalgiesyndrom der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-004.html> (24 Seiten). Es gibt auch eine Kurzversion für Angehörige (2-Seiten).

"Fibromyalgiesyndrom – Was ist das?" – Kurzinformation für Patientinnen (2 Seiten) der Zentralstelle für Qualität in der Medizin (Gemeinsame Einrichtung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Bundesärztekammer)

<http://www.aezq.de/search?SearchableText=fibromyalgie>

Krankheitserfahrungen.de. Ein Projekt der Universitäten Freiburg und Göttingen zu Chronischen Krankheiten und Patientinnenorientierung, gefördert durch das BMBF.

<https://www.krankheitserfahrungen.de/module/chronischer-schmerz/personen/fibromyalgie>

## **Informationen der Selbsthilfeorganisationen**

Deutsche Fibromyalgie Vereinigung: <http://www.fibromyalgie-fms.de/fibromyalgie/diagnose/>

Deutsche Rheuma- Liga: Fibromyalgie – jeden Tag neu beginnen. Ein Ratgeber für Betroffene.

<https://www.rheuma-liga.de/fibromyalgie/>

## **Filmbeiträge von öffentlich-rechtlichen Sendeanstalten**

ZDF. Verbraucher. Volle Kanne. 26.07.2016. <https://www.zdf.de/verbraucher/volle-kanne/fibromyalgie-mit-den-schmerzen-im-alltag-umgehen-100.html>

## **Patientenschulung**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Patientinnenschulung und Psychoedukation: Patientenschulung und Psychoedukation können als Basismaßnahme erwogen werden. EL1a. Qualität der Evidenz gering. Offene Empfehlung, starker Konsens**

Kommentar: Die Grenzen zwischen Patientinnenschulung, Psychoedukation und kognitiver Verhaltenstherapie sind fließend. Die verschiedenen Verfahren wurden wie folgt unterschieden:

- **Eduktion (Patientinnenschulung):** Information über Krankheitsbild und Behandlung durch Vorlesung in der Gruppe und/oder schriftlich und/oder Internet durch qualifizierte Personen; Förderung Diskussion und emotionaler Austausch in Gruppe.
- **Psychoedukation:** Patientinnenschulung plus Information/Motivation zu Selbstmanagement (z. B. körperliche Aktivität, Stressreduktion) via Vorlesung in Gruppe und/oder schriftlich und/oder Internet durch qualifizierte Personen.
- **Kognitive Verhaltenstherapie:** Patientinnenschulung plus Psychoedukation plus Übungen/Hausaufgaben zur Verhaltensänderung mit individueller Rückmeldung durch einen Psychotherapeuten (persönlicher direkter oder Internetkontakt).

Die systematische Literatursuche fand zwei systematische Übersichtsarbeiten (8,9). Elizagaray-García (9) analysierte fünf RCTs zur Patientinnenedukation. Die "Edukationsmaßnahmen" von einer der analysierten RCTs waren der kognitiven Verhaltenstherapie zu zuordnen nach der oben durchgeführten Unterteilung.

Der SR mit Metaanalyse der Version 2.0 der Leitlinie (8) wurde wegen der größeren Zahl der eingeschlossenen Studien für den Kommentar verwendet.

14 Studien (davon 4 Studien mit Psychoedukation) mit 1 053 Patientinnen und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 10 (6-20) Wochen wurden analysiert. Neun Studien führten Nachuntersuchungen (Maximum nach zwei Jahren) durch. In

den meisten Studien diente Edukation als Kontrollgruppe für eine aktive Therapie mit einer meist höheren Therapiedauer. Die meisten Studien schlossen Patientinnen mit komorbiden Angst- und depressiven Störungen nicht aus. Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. In den meisten quantitativen Analysen lag die Zahl der Studienteilnehmer < 400. Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschränkungen des Studiendesigns und Ungenauigkeit um zwei Stufen abgewertet.

Nach den vorgegebenen Kategorien war Patientinnenschulung als alleinige Intervention nicht wirksam. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientenschulung und den Kontrollgruppen bzgl. Reduktion von Schmerz, Müdigkeit und Schlafproblemen und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) am Therapieende bzw. bei Nachuntersuchungen (siehe Tabelle 1). Die Ergebnisse sind identisch mit dem SR mit qualitativer Analyse von Elizagaray-Garcia (9), der drei RCTs einschloss, welche von Eich (8) nicht analysiert wurden: Patientinnenedukation und Kontrollgruppen unterschieden sich nicht signifikant in Schmerzreduktion und Verbesserung der HRQoL am Therapieende. Die Akzeptanz war gering (Abbruchrate 38 %) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst bzw. berichtet. Nach der klinischen Erfahrung sind Nebenwirkungen von Patientenschulung sehr selten und geringfügig.

Die in Deutschland aktuell durchgeführten Patientinnenschulungen wurden bisher nicht in kontrollierten Studien überprüft. Aus Sicht von Betroffenen und Behandlern sind nur patientinnenzentrierte, interaktive und interdisziplinäre Schulungen in Kleingruppen zu max. 10 Personen und nicht Frontalvorlesungen sinnvoll. Es gibt in Deutschland keine einheitlichen Schulungsprogramme Ein von der DRV entwickeltes Musterschulungsprogramm enthält folgende Module (17):

Modul 1: Fibromyalgie - Was bedeutet das?

Modul 2: Wie wird das Fibromyalgie-Syndrom behandelt?

Modul 3: Dem Schmerz begegnen!

Modul 4: Mir tut alles weh! - Warum also Bewegung?

Modul 5: Mir wächst alles über den Kopf! - Wege aus dem Stress

Modul 6: Gestärkt in den Alltag!

Patientinnenschulungen werden über die FMS-Selbsthilfeorganisationen ambulant angeboten und sind Bestandteil (teil-) stationärer Behandlungsprogramme. Psychoedukation ist als Vorbereitung für aktive und aktivierende Therapien, wie z.B. Bewegungstherapie und kognitive Verhaltenstherapie, nach Ansicht der Leitliniengruppe essentiell. Die Information der Patientinnen über die Diagnose und die Behandlungsmöglichkeiten ist eine ethische Verpflichtung. Auf Grund der hohen Umsetzbarkeit, der geringen Risiken und der ethischen Verpflichtung erfolgte eine Höherstufung des Empfehlungsgrades um zwei Stufen.

**Evidenzbasierte Empfehlung: Patientinnenzentrierte Kommunikation/ gemeinsame Entscheidungsfindung: Patientinnenzentrierte Kommunikation kann eingesetzt werden. EL2a. Qualität der Evidenz gering. Offene Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die systematische Literatursuche erbrachte im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie (8) keine neuen relevanten Treffer. Der SR der Version 2.0 dieser Leitlinie analysierte zwei RCTs, jeweils eine zu patientenzentrierter Kommunikation und gemeinsamer Entscheidungsfindung mit insgesamt 148 Patienten und einer Dauer von 52 Wochen. Kontrollgruppen waren übliche Therapie bzw. Edukation. Jeweils eine Studie schloss Patienten mit depressiven und Angststörungen aus bzw. hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Das Evidenzlevel wurde auf Grund der geringen Fallzahl abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde um drei Stufen abgewertet wegen Einschränkungen des Studiendesigns, Indirektheit und Ungenauigkeit.

Eine quantitative Datensynthese war auf Grund der unterschiedlichen Messzeitpunkte nicht möglich. Patientinnenzentrierte Kommunikation war nicht wirksam bzgl. Schmerz und HRQoL. Patientinnenzentrierte Kommunikation und gemeinsame Entscheidungsfindung verbesserten die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung sowohl aus Patienten- als auch aus Arztsicht.

Patientinnenzentrierte Kommunikation kann innerhalb der psychosomatischen Grundversorgung erbracht werden. Die Einbeziehung der Patientinnen in die Entscheidungsfindung ist eine ethische Verpflichtung. Auf Grund der fehlenden Risiken, der hohen Umsetzbarkeit und der ethischen Verpflichtungen erfolgte eine Höherstufung der Empfehlung um zwei Grade.

### **Initiale Therapie nach Erstdiagnose**

**Klinischer Konsensuspunkt – Therapieziele: Es wird empfohlen, mit der Patientin individuelle und realistische Therapieziele zu erarbeiten. Starker Konsens.**

Kommentar: Patientinnen mit FMS haben häufig hohe Erwartungen an eine medikamentöse Schmerzreduktion. In einer Befragung von Patientinnen einer US-Schmerzklinik gaben 248 Patientinnen mit FMS zu ihren Erwartungen an die Therapie eine Schmerzreduktion um 54% (auf 3.3 auf 11-stufiger Skala), eine Reduktion der Müdigkeit um 60% (auf 3.08 auf einer 11-stufigen Skala) und eine Reduktion um 63% des Beeinträchtigungserlebens (auf 2.67 auf 11-stufiger Skala als ihr Kriterium für eine erfolgreiche Therapie an (14).

Aus medizinischer Sicht realistische Ziele einer Therapie bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (=Therapieresponse) sind eine mindestens 30% Reduktion von Schmerz und/oder Müdigkeit und/oder Schlafstörungen oder eine mäßige bis deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens und/oder eine individuell angemessene Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag (z. B. Wiederaufnahme der Arbeit, „wieder Rasen mähen können“; „sich selbst versorgen können“) (10). Dabei sollten Symptomreduktion und Verbesserung der Leistungsfähigkeit einerseits und mögliche Nebenwirkungen und Aufwand einer Therapie andererseits diskutiert werden.

**Klinischer Konsensuspunkt: Information über empfohlene und nicht-empfohlene Therapiemaßnahmen: Es wird empfohlen, nach Erstdiagnose eines FMS die**

**Patientin über empfohlene und nicht-empfohlene Therapiemaßnahmen des FMS zu informieren. Starker Konsens.**

**Klinischer Konsenspunkt: Partizipative Entscheidungsfindung: Es wird empfohlen, im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung mit der Patientin den möglichen Nutzen und Schaden von nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapieoptionen zu besprechen. Starker Konsens.**

**Klinischer Konsenspunkt: Auswahl Therapieverfahren: Es wird empfohlen, bei der Auswahl von Therapiemaßnahmen innerhalb der Leitlinien-Empfehlungen die Präferenzen und Komorbiditäten der Patientin zu berücksichtigen. Starker Konsens.**

Kommentar: Im Falle von Therapieempfehlungen ist die Berücksichtigung von Patientinnenpräferenzen (z. B. mögliche Gewichtszunahme unter Antidepressivatherapie) und Komorbiditäten (z. B. Aquajogging statt Walking bei komorbider Kniearthrose) eine ärztliche ethische Verpflichtung.

**Klinischer Konsenspunkt: Komorbide Störungen. Es wird empfohlen, komorbide seelische Störungen und körperliche Krankheiten entsprechend aktueller Leitlinien zu behandeln. EL2a (indirekte Evidenz). Starker Konsens**

Kommentar: Bei der Behandlung häufiger komorbider Störungen (Kreuzschmerz, Depression) finden sich in den zugehörigen deutschen nationalen Versorgungsleitlinien teilweise andere Evidenz- und Empfehlungsgrade einzelner Therapieverfahren als beim FMS (3,5).

## Evaluation Therapie

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, dass Betroffene und Behandler regelmäßig den Nutzen (Symptomreduktion und Verbesserung der Leistungsfähigkeit versus Nebenwirkungen und Aufwand) einer eingeleiteten Therapie überprüfen. Eine Therapie soll nur im Falle eines positiven Nutzens fortgeführt werden. Starker Konsens.**

Kommentar: Der Zeitrahmen der Evaluation kann für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien unterschiedlich sein. In den ersten beiden Wochen einer medikamentösen Therapie ist vor allem die Verträglichkeit (Erfassung subjektiver Nebenwirkungen) der Medikation von Bedeutung. Eine Beurteilung der Wirksamkeit war bei randomisierten placebokontrollierten Studien mit Duloxetin und Pregabalin nach zwei bis vier Wochen bei Beginn mit therapeutischen Dosen möglich (2, 13,21). Ist nach vier Wochen kein Nutzen (positive Wirkungen überwiegen Nebenwirkungen) feststellbar, soll die Medikation beendet werden. Im Falle eines langsamen Aufdosierens und Beginn mit subtherapeutischen Dosen kann der Zeitraum bis zu einer Entscheidungsfindung länger sein, z. B. 6-8 Wochen. Für andere von der Leitlinie empfohlene Medikamente liegen keine von individuellen Patientinnendaten aus RCTs vor, die zeitliche Angaben bzgl. der Beurteilung der Wirksamkeit erlauben.

Die Beurteilung des Nutzens von Trainingstherapien und psychotherapeutischen Verfahren wird nach drei und sechs Monaten empfohlen.

### **Abgestufte Therapie**

#### **Leichte Formen des FMS**

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, Patientinnen mit leichter Ausprägung des FMS zu angemessener körperlicher und psychosozialer Aktivierung zu ermutigen. Starker Konsens.**

Kommentar: Bezüglich der Unterscheidung von leichten und schweren Verläufen wird auf das Kapitel „Definition, Klassifikation und Diagnose“ der Version 2.0 der Leitlinie verwiesen (8). Die Empfehlungen der FMS-Leitlinie zur Behandlung leichter Verlaufsformen des FMS wurden an die Empfehlungen der S3 Leitlinie zum Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen

Körperbeschwerden (15) angepasst. Psychosoziale Aktivierung beinhaltet geistige Aktivität und das Pflegen von Hobbys sowie sozialen Kontakten.

### **Schwere Verläufe**

**Klinischer Konsenspunkt: Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, bei schwerer Ausprägung des FMS mit den Patientinnen multimodale Therapien \* und eine zeitlich befristete medikamentöse Therapie zu besprechen. Starker Konsens**

\* multimodal“ = mindestens ein körperlich aktivierendes Verfahren mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren. Die medikamentöse Therapie ist nicht obligater Bestandteil der multimodalen Therapie.

Kommentar: siehe oben

### **Fehlendes Ansprechen schwerer Verläufe auf kombinierte Therapie**

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, mit den Patientinnen mit schweren Verläufen eines FMS, die auf multimodale Therapien und eine zeitlich befristete medikamentöse Therapie nicht ausreichend ansprechen, multimodale (teil-) stationäre Programme nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS und bei psychischer Komorbidität eine störungsspezifische Psycho- und /oder medikamentöse Therapie zu besprechen.**

Kommentar: Im deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ist die multimodale Therapie im Rahmen von multimodalen Komplexbehandlungen durchführbar, z. B. einer (teil-)stationären multimodalen Schmerztherapie (OPS Ziffer 8-91c bzw. 8-918.x), multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (OPS Ziffer

8-983.01/2) oder einer psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhausbehandlung (OPS Ziffer 9-60.x bis 9-64x) (6).

Eine Integration von spezifischen Modulen für psychische Störungen (z. B. Major Depression) in multimodale Programme wird empfohlen (12). Bezüglich der störungsspezifischen Psycho- und /oder medikamentösen Therapie der unipolaren Depression wird auf die Nationale Versorgungsleitlinie verwiesen (5).

### **Dauer medikamentöse Therapie**

**Klinischer Konsensuspunkt: Es wird empfohlen, im Falle des Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie nach einer Therapiedauer von spätestens sechs Monaten eine Medikamentenreduktion mit dem Ziel des Absetzens mit der Patientin zu besprechen. Starker Konsens**

Kommentar: Eine schrittweise Dosisreduktion wird wegen möglicher Absetzphänomene (22) beim Gebrauch der in der Leitlinie empfohlenen Antidepressiva und Antikonvulsiva (18) empfohlen.

### **Dauer Ausdauertraining**

**Unverändert: Evidenzbasierte Empfehlung: Patientinnen, die eine Besserung durch aerobes Ausdauertraining erfahren, sollen dieses dauerhaft durchführen. EL1a, starke Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar:

Es fanden sich bei der Literatursuche keine neuen relevanten Studien zu dem Thema, so dass die starke Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (8) beibehalten wurde.

## **Langzeittherapie**

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, dass die Betroffenen in der Langzeittherapie Verfahren einsetzen, welche sie eigenständig im Sinne eines Selbstmanagements durchführen können: z. B. an das individuelle Leistungsvermögen angepasstes Ausdauer- und/oder Krafttraining, Stretching, Wärmetherapie. Starker Konsens**

Kommentar: Es fanden sich bei der Literatursuche keine neuen relevanten Studien zu dem Thema, so dass die starke Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (8) beibehalten wurde.

## **Versorgungskoordination**

### **Langzeittherapie**

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, dass die Behandlungscoordination - wenn möglich - in den Händen eines Arztes liegt, der Kenntnisse und Erfahrungen zur Behandlung eines FMS hat.**

Kommentar: Kein Fachgebiet in Deutschland erklärt sich für eine „Lotsenfunktion“ für FMS-Betroffene prädestiniert. Daher wird empfohlen, dass sich Betroffene an einen Arzt/Ärztin wenden, der/die Kenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung von Menschen mit FMS hat und bereit ist, eine Lotsenfunktion zu übernehmen. Nach Erfahrung von Betroffenen kann es in ländlichen Regionen Deutschlands schwierig sein, wohnortnah einen geeignete(n) Arzt/Ärztin zu finden.

Folgende Empfehlungen der Versionen 1.0 und 2.0 Leitlinie sind weiterhin gültig:

### **Einweisung in ein Krankenhaus durch Hausarzt/Facharzt:**

**Klinischer Konsenspunkt: Die Behandlung des FMS erfolgt in der Regel ambulant. In folgenden Situationen wird eine Krankenhausbehandlung empfohlen:**

- **Stationäre Behandlungsnotwendigkeit komorbider körperlicher und psychischer Störungen.**
- **(Teil-)stationäre multimodale Schmerztherapie**

**Die Indikation für eine (teil-)stationäre Behandlung ist vom Krankenhausarzt an Hand von Kriterienlisten nachzuweisen.**

**Starker Konsens**

Kommentar: Für Details wird auf den von dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen zusammen mit dem Berufsverband der Ärzte und Psychologischen Psychotherapeuten in der Schmerz- und Palliativmedizin in Deutschland (BVSD e.V.) erstellten Begutachtungsleitfaden verwiesen (16)

### **Veranlassung einer (teil-)stationären Rehabilitationsmaßnahme**

**Unverändert: Klinischer Konsenspunkt: Die Veranlassung einer (teil-)stationären Rehabilitationsmaßnahme wird unter Berücksichtigung der Einschränkungen der Funktionsfähigkeit und Teilhabe gemäß International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) empfohlen bei**

- **Gefährdung der Erwerbsfähigkeit**
- **Gefährdung der Teilhabe am Leben oder der Fähigkeit zur Selbstversorgung**
- **Nicht vorhandenen bzw. nicht ausreichend wirksamen ambulanten Therapieverfahren mit starker Empfehlung**

## Literatur

1. Adams LM, Turk DC (2015) Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev* 11:96-108
2. Arnold LM, Emir B, Pauer L, Resnick M, Clair A (2015) Time to improvement of pain and sleep quality in clinical trials of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Med* 16:176-85.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010) Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz – Langfassung Version 1.X. [cited: 24.05.11]. [www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz). Zugriff 24.05.2011
4. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, Kramer E (2010) A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res* 10:102.
5. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. [www.depression.versorgungsleitlinien.de/](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/) Zugriff 22.10.2011
6. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2016) ICD 10-GM. Version 2016. Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision – German Modification.
7. Egle UT, Egloff N, von Känel R (2016) [Stress-induced hyperalgesia (SIH) as a consequence of emotional deprivation and psychosocial traumatization in childhood : Implications for the treatment of chronic pain]. *Schmerz* 30:526-536)
8. Eich W, Häuser W, Arnold B, Bernardy K, Brückle W, Eidmann U, Klimczyk K, Köllner V, Kühn-Becker H, Offenbächer M, Settan M, von Wachter M, Petzke F; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Fibromyalgia syndrome. General principles and coordination of clinical care and patient education]. *Schmerz* 26:268-75.

9. Elizagaray-Garcia I, Muriante-Gonzalez J, Gil-Martinez (2016) [Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials]. Rev Neurol 62:49-60.
10. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2015) [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. Schmerz 29:109-30.
11. Häuser W, Nothacker M (2017). Leitlinienreport. Schmerz 31: im Druck
12. Lange M, Petermann F (2010) [Influence of depression on fibromyalgia : A systematic review]. Schmerz 24:326-33.
13. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tölle TR (2014) Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. Eur J Pain 18:67-75.
14. O'Brien EM, Staud RM, Hassinger AD, McCulloch RC, Craggs JG, Atchison JW, Price DD, Robinson ME (2010) Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain. Pain Med 11:6-15
15. Schaefer R, Hausteiner-Wiehle C, Häuser W, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P (2012) Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. Dtsch Arztebl In 109:803-13.
16. SEG 4 Sozialmedizinische Expertengruppe 4 (2012) „Vergütung und Abrechnung“ der MDK-Gemeinschaft Begutachtung des OPS-Komplexkodes 8-918 Multimodale Schmerztherapie. [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/.../22\\_eBGL\\_Schmerztherapie.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/.../22_eBGL_Schmerztherapie.pdf). Zugriff 30.06.2016
17. Siemienik K., Reusch A, Musekamp G, Ehlebracht-König I (2014) Ein Schulungsprogramm für Patienten und Patientinnen mit Fibromyalgie-Syndrom – Manual.  
[www.zentrum-patientenschulung.de/forschung/projekte/FimS/FimS\\_Manual.pdf](http://www.zentrum-patientenschulung.de/forschung/projekte/FimS/FimS_Manual.pdf). Zugriff 30.06.2016

18. Sommer C, Alten R, Bär J, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, N. Üçeyler N, Winkelmann A, Häuser W (2017) Systematische Übersicht von systematischen Übersichten: Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 31, in Druck

19. Üçeyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, Schiltenswolf M, Winkelmann A, Sommer C, Häuser W (2017) Ätiologie und Pathophysiologie des Fibromyalgie-Syndroms – Eine Analyse von systematischen Übersichtsarbeiten und prospektiven Kohortenstudien sowie eine Übersicht über Studien zur Small Fiber Neuropathie beim FMS. Schmerz 31, im Druck

20. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, Nijs J (2013) Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. Clin J Pain 29:873-82

21. Wang F, Ruberg SJ, Gaynor PJ, Heinloth AN, Arnold LM (2011) Early improvement in pain predicts pain response at endpoint in patients with fibromyalgia. J Pain 12:1088-94.

22. Wilson E, Lader M (2015) A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 5:357-68.

## 6. Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Verfahren

Vorbemerkung: Die folgenden Feststellungen und Empfehlungen gelten für Erwachsene. Für Kinder und Jugendliche wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

### Starke Empfehlungen

Vorbemerkung: Studien zum körperlichen Training wurden in der Literatur unter dem Aspekt der Trainingstechnik (z. B. aerobes Training, Stretching) oder der Trainingsform (z. B. Wassergymnastik, Vibrationstraining) durchgeführt. Dieses Vorgehen führt dazu, dass in den im Folgenden aufgeführten Übersichtsarbeiten zum körperlichen Training teilweise dieselben RCTs analysiert wurden.

#### Ausdauertraining

**Evidenzbasierte Empfehlung: Ausdauertraining mit geringer bis mittlerer Intensität (z. B. schnelles Spazierengehen, Walking, Fahrradfahren bzw. Ergometertraining, Tanzen, Aquajogging), 2-3 mal/ Woche über mindestens 30 Minuten, soll empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz mäßig. Starke Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 122 Treffern drei systematische Übersichtsarbeiten (SR) mit Metaanalyse (1,3,20). Der Cochrane Review (3) wertete die Studien unter dem Gesichtspunkt der Trainingsform (Wasser- und Trockengymnastik) aus. Der SR mit Metaanalyse der Version 2.0 der Leitlinie wertete Studien zur Trainingstherapie unter dem Gesichtspunkt der Trainingstechnik aus: In die Analyse wurden Studien mit körperlichem Training eingeschlossen, in denen mindestens 60% der Therapiezeit Ausdauertraining durchgeführt wurde (20). Studien, in denen Ausdauertraining mit psychologischen Verfahren kombiniert

wurden, sind im Kapitel „multimodale Therapien“ (18) aufgeführt. Zur Klassifikation der Intensität des Ausdauertrainings wurden folgende Kategorien verwendet:

50 bis 70% der Hfmax (maximale Herzfrequenz):geringe Intensität

70 bis 85% der Hfmax: mäßige Intensität

85 bis 100% der Hfmax: hohe Intensität

Auf Grund der höheren Anzahl analysierter Studien/Patienten wurde der SR von Winkelmann (20) der Empfehlungen zu Grund gelegt.

42 Studien mit 2071 Patientinnen und einer durchschnittlichen Studiendauer von 12 (3-24) Wochen wurden in die Analyse eingeschlossen. 16 Studien führten nach durchschnittlich 41 (4-208) Wochen eine Nachuntersuchung durch. Die aeroben Trainingsformen waren Fahrradergometer, Wassergymnastik, Walking und Tanzen. Die meisten Studien führten ein Ausdauertraining von geringer bis mittlerer Intensität, mindestens 2mal Woche über 30 Minuten durch. Die Kontrollgruppen erhielten entweder übliche Therapie oder eine andere aktive Therapie.

Die Mehrzahl der Studien hatte mindestens ein hohes Verzerrungsrisiko in dem Cochrane Risk of Bias Tool. Die Mehrzahl der Studien schloss Patientinnen mit depressiven und Angststörungen nicht explizit aus. Die Heterogenität der meisten Analysen war gering bis mäßig. Es fanden sich keine Hinweise auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz wurde um eine Stufe wegen Einschränkungen des Studiendesigns abgewertet.

Die Effektstärken (Ausdauertraining-Kontrollen) am Therapieende auf Schmerz, Müdigkeit und Lebensqualität waren gering, auf Schlafprobleme nicht signifikant. Die Effektstärken (Ausdauertraining-Kontrollen) bei Nachkontrollen auf Schmerz und Lebensqualität waren gering, auf Schlafprobleme und Müdigkeit nicht signifikant (siehe Tabellen 1 und 2). In der Subgruppenanalyse fanden sich keine Unterschiede zwischen landbasiertem und wasserbasiertem Ausdauertraining bzw. Mischformen des Ausdauertrainings. Eine längerfristige (> 3 Monate) Wirksamkeit bei Nachuntersuchungen konnte in Studien festgestellt werden, in denen die Patienten das Ausdauertraining regelmäßig fortführten. Die Verträglichkeit war mäßig (Abbruchrate 24%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. Relevante Nebenwirkungen wie

Stressfrakturen, Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen wurden im Einzelfall beschrieben.

Ausdauertraining kann nach Anleitung im Rahmen einer Physiotherapie (Krankengymnastik) oder Ergotherapie eigenständig alleine oder in Sportgruppen (z. B. Landesportverbände, Kneippvereine) durchgeführt werden.

## **Wassergymnastik**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Wassergymnastik (Kombination aerobes Training, Flexibilität-, Koordinations- und Kräftigungsübungen) mit geringer bis mittlerer Intensität mit einer Häufigkeit von 2-3mal/ Woche über mindestens 30 Minuten soll empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz mäßig. Starke Empfehlung**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 122 Treffern drei systematische Übersichtsarbeiten (1,14,20). Ein SR führte nur für Studien mit einer Therapiedauer von mehr als 20 Wochen eine quantitative Datensynthese durch (13). Daher stützen sich die Empfehlungen auf den Cochrane Review (1).

Ein Cochrane Review (1) analysierte 9 RCTS mit 513 Patientinnen mit „aquatic exercises“ im Vergleich zu Kontrollgruppen. Aquatic exercise war definiert als "exercise conducted in a vertical standing position" in the water with the participant submerged to waist, chest, or shoulder depth, which took place in an outdoor or indoor pool "(Übersetzung der Autoren: Wassergymnastik in einem Hallen- oder Freibad, bei der die Teilnehmer bis zur Tallien-, Brust- oder Schulterhöhe im Wasser stehen). Die Übungen schlossen aerobes Training, Flexibilität-, Koordinations- und Kräftigungsübungen ein. Einschlusskriterium war, dass mindestens 50% der Übungen im Wasser durchgeführt wurden. Die Studiendauer lag zwischen 4 und 32 Wochen. In den meisten Studien wurden die Übungen 2-3 mal / Woche über 30-60 Minuten durchgeführt. Die Intensität der Übungen (gemessen mittels % der maximalen Herzfrequenz) war sehr gering, gering und mäßig. Kontrollgruppen waren überwiegend aktive Kontrollen (Balneotherapie, Edukation, Freizeitaktivitäten).

Die Autoren führten in den CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien nicht an und führten auch keine Analysen bzgl. eines möglichen Publikationsbias durch. Die Mehrzahl der in den Cochrane Review eingeschlossenen Studien war in die systematische Übersichtsarbeit für die Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen worden (20). Die Mehrzahl der Studien führte depressive und Angststörungen nicht als Ausschlusskriterium an. Die Mehrzahl der Studien hatte kein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool. Die Heterogenität der Analysen war mäßig. Die Qualität der Evidenz wurde um eine Stufe abgewertet wegen Ungenauigkeit, da in den einzelnen Analysen weniger als 400 Personen eingeschlossen waren.

Die Effekte auf Schmerz und Schlafstörungen am Therapieende waren mäßig, auf HRQoL nicht substantiell und auf Müdigkeit nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse waren die Effekte auf Schmerz signifikant unabhängig von der Intensität der Belastung (Tabelle 1). Drei Studien führten eine Nachuntersuchung nach 46-52 Wochen durch. Auf Grund der Heterogenität der Interventionen verzichteten die Autoren auf eine Metaanalyse. In der Prä- Follow up Analyse konnten die positiven Effekte auf Schmerz erhalten werden, die Reduktion des Schmerzes war am Therapieende jedoch größer als bei der Nachuntersuchung. Die Verträglichkeit nach den vorgegebenen Kriterien war mäßig. Nebenwirkungen wurden nur von der Minderheit der Studien erfasst bzw. berichtet (siehe Tabelle 1 und 2).

Wassergymnastik ist, gegebenenfalls nach Anleitung im Rahmen einer Physiotherapie oder sporttherapeutischen Gruppe, eigenständig oder in Sportgruppen der Landesportverbände bzw. dem Funktionstraining der Rheuma Liga möglich.

## **Trockengymnastik**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Trockengymnastik (Kombination aerobes Training, Flexibilität-, Koordinations- und Kräftigungsübungen) mit geringer bis mittlerer Intensität 2-3mal/ Woche über mindestens 30 Minuten soll empfohlen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz mäßig. Starke Empfehlung (Höherstufung um eine Stufe).**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 122 Treffern zwei systematische Übersichtsarbeiten (1,20). Die Empfehlungen stützen sich auf den Cochrane Review (B1).

Ein Cochrane Review (1) analysierte 5 RCTS mit 205 Patientinnen, in dem „aquatic exercises“ mit „land-based exercises“ verglichen wurden. Bei der Trockengymnastik wurden dieselbe Kombination von aerobem Training, Flexibilität-, Koordinations- und Kräftigungsübungen durchgeführt wie bei der Wassergymnastik. Die Studiendauer lag zwischen 3 und 23 Wochen. In den meisten Studien wurden die Übungen 2-3 mal / Woche über 30-60 Minuten durchgeführt. Die Intensität der Übungen (gemessen mittels % der maximalen Herzfrequenz war sehr gering, gering und mäßig.

Die Autoren führten in den CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien nicht an und führten auch keine Analysen bzgl. eines möglichen Publikationsbias durch. Die Mehrzahl der in den Cochrane Review eingeschlossenen Studien war in die systematische Übersichtsarbeit für die Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen worden (20). Die Mehrzahl der Studien führte depressive und Angststörungen nicht als Ausschlusskriterium an. Die Mehrzahl der Studien hatte kein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool. Die Heterogenität der Analysen war mäßig. Es fand sich kein Hinweis auf einen Publikationsbias. Das Evidenzlevel wurde um eine Stufe wegen der Teilnehmerzahl < 400 abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde wegen Ungenauigkeit um eine Stufe abgewertet, da in den einzelnen Analysen weniger als 400 Personen eingeschlossen waren.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Land- und Wassergymnastik in der Reduktion von Schmerz und Verbesserung der HRQoL am Therapieende. Wassergymnastik war der Trockengymnastik in der Reduktion von Schlafstörungen überlegen. Zwei Studien führten Nachuntersuchungen nach 19 und 24 Wochen durch. Auf Grund der Schiefverteilung der Daten führten die Autoren nur eine qualitative Analyse durch, welche zu inkonsistenten Ergebnissen bzgl. der Wirksamkeit kam. Nebenwirkungen wurden nur von der Minderheit der Studien erfasst bzw. berichtet (siehe Tabelle 1). Die Verträglichkeit war hoch (Abbruchrate 10.0%) und unterschied sich nicht von Kontrollen (11.2%).

Trockengymnastik ist, gegebenenfalls nach Anleitung im Rahmen einer Physiotherapie (im Leistungskatalog der GKV enthalten) oder sporttherapeutischen Gruppe, eigenständig oder in Sportgruppen der Landesportverbände bzw. dem Funktionstraining der Rheuma Liga möglich. Auf Grund der hohen Verfügbarkeit und Patientenpräferenzen erfolgte eine Höherstufung der Empfehlung um eine Stufe.

### **Funktionstraining**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Funktionstraining (Trocken- und Wassergymnastik) soll in einer Häufigkeit von 2mal/Woche (mindestens 30 Minuten) empfohlen werden. EL2a (indirekte Evidenz). Starke Empfehlung (Höherstufung um eine Stufe).**

Kommentar: Funktionstraining (Trocken- und Wassergymnastik in Gruppen unter Anleitung von Physiotherapeuten) ist eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen und Rentenversicherungsträger und kann beim FMS für die Dauer von 24 Monaten verordnet werden. Eine längere Leistungsdauer ist nach Einzelfallüberprüfung möglich, wenn die Leistungen notwendig, geeignet und wirtschaftlich sind. Sie kann insbesondere notwendig sein, wenn bei kognitiven oder psychischen Beeinträchtigungen die langfristige Durchführung eines Übungsprogramms in Eigenverantwortung nicht oder noch nicht möglich ist. Das Funktionstraining in qualifizierten Übungsgruppen wird als ergänzende Leistung zur Rehabilitation nach § 43 Abs. 1 Satz 1 SGB V in Verbindung mit § 44 Abs. 1 Nr. 4 SGB IX gefördert und unterliegt nicht dem Heilmittelbudget. Die Qualitätssicherung der Zusatzausbildung

und Fortbildungen der Therapeuten obliegen jeder einzelnen Vereinigung, die Funktionstraining anbietet. Die Deutsche Fibromyalgie Vereinigung und die Deutsche Rheuma-Liga bieten eine von den gesetzlichen Krankenkassen und Rentenversicherungsträger anerkannte Fortbildung für Übungsleiter an. Funktionstraining enthält Elemente von Ausdauertraining und Dehnungsübungen. Es besteht daher eine indirekte Evidenz der Wirksamkeit (siehe Empfehlungen zu aerobem Training, Trocken- und Wassergymnastik). Auf Grund der geringen Risiken und der Patientenpräferenzen erfolgt eine Höherstufung der Empfehlung.

## Empfehlungen

### Krafttraining

**Evidenzbasierte Empfehlung: Krafttraining (geringe bis mäßige Intensität) sollte empfohlen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz gering. Empfehlung.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 15 Treffern zwei SR mit Metaanalyse (3,20). Ein Cochrane Review (3) schloss 5 RCTs mit 219 Patienten und einer Studiendauer von 16 bis 21 Wochen ein. Die Intensität der Übungen war gering mäßig und stark. Die Mehrzahl der Studien hatte eine Trainingshäufigkeit von 2x60/Minuten/Woche. Kontrollgruppen waren überwiegend aktive Kontrollen (Stretching, aerobes Training, Freizeitaktivitäten). Die Autoren führten in den CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien nicht an und führten auch keine Analysen bzgl. eines möglichen Publikationsbias durch. Die Mehrzahl der in den Cochrane Review eingeschlossenen Studien war in die systematische Übersichtsarbeit für die Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen worden (20). Die Mehrzahl der Studien führte depressive und Angststörungen nicht als Ausschlusskriterium an. Alle Studien hatten mindestens ein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool. Die Heterogenität der Analysen war mäßig.

Das Evidenzlevel wurde um eine Stufe wegen der Teilnehmerzahl < 400 abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde von der Leitliniengruppe um zwei Stufen abgewertet

wegen Einschränkungen des Studiendesigns und Ungenauigkeit, da in den einzelnen Analysen weniger als 400 Personen eingeschlossen waren.

Die Effekte auf Schmerz und HRQoL am Therapieende waren signifikant (Anmerkung: die Autoren errechneten keine SMDs, die eine Einteilung der Effektstärke ermöglicht hätten). Für die Zielvariablen Schmerz und Schlafprobleme wurden wegen der geringen Teilnehmerzahl keine Analysen durchgeführt. Eine Studie führte eine Nachuntersuchung nach 12 Wochen durch. Der Unterschied zu Kontrollgruppen (Ausschluss aerobes Training) war signifikant bzgl. Schmerz, Müdigkeit und HRQoL. Aerobes Training war Krafttraining bzgl. der Schmerzreduktion statistisch signifikant überlegen, bzgl. der Verbesserung der HRQoL fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (1 RCT).

Die Verträglichkeit nach den vorgegebenen Kriterien war mäßig (Abbruchrate 13.0%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst bzw. berichtet (siehe Tabelle 1)

Krafttraining ist verfügbar in Form von Physiotherapie (Krankengymnastik am Gerät) als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen und/oder als Eigenleistungen nach ergotherapeutischer, physiotherapeutischer oder sporttherapeutischer Anleitung.

## Spa Therapie

**Evidenzbasierte Empfehlung: Spa Therapie sollte empfohlen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz sehr gering. Empfehlung.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 13 Treffern drei SR (5,16,20). Metaanalysen wurden vom SR der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) und Naumann (16) durchgeführt. Es wurden Studien zur Hydrotherapie (warmes Wasser inkl. Whirlpool), Spa Therapie (Baden in mineralhaltigem Wasser) und Thalassotheapie (Baden in Meerwasser) zusammengefasst. Da der SR der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) mehr Studien und Patienten als Naumann (15) einschloss und Naumann auch eine Studie mit multimodaler Therapie einschloss, wurden als Grundlage des Kommentars die Daten der Version 2.0 dieser Leitlinie gewählt.

7 Studien mit 396 Patientinnen und einer durchschnittlichen Therapiedauer von 4 (1,2-12) Wochen wurden in die Analyse eingeschlossen. 5 Studien führten Nachuntersuchungen nach durchschnittlich 20 (6-36 Wochen) durch. Eine quantitative Analyse war für fünf Studien mit Thermalbädern (=Spa Therapie) möglich. Die Kontrollgruppen erhielten übliche Therapie oder eine andere aktive Therapie. Die Mehrzahl der Studien hatte in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool ein hohes Risiko. Die Mehrzahl der Studien schloss Patienten mit depressiven und Angststörungen ein. Analysen auf einen Publikationsbias wurden nicht durchgeführt. Die Heterogenität zweier Vergleiche war sehr hoch. Das Evidenzlevel wurde wegen <400 Teilnehmer in der Analyse um eine Stufe abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde um drei Stufen herabgesetzt: Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz, Ungenauigkeit.

Die Effektstärke (Thermalbäder-Kontrollen) auf Schmerz am Therapieende war hoch, die Effekte auf Schlafprobleme, Müdigkeit und HRQoL nicht signifikant. Eine quantitative Datensynthese für die Nachuntersuchungen war wegen der geringen Datenlage nicht möglich. Die Akzeptanz war hoch (Abbruchrate 5%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen (siehe Tabelle 1). Die Risiken waren vermutlich gering: Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. Einzelne Fälle von Hautveränderungen und Herzrhythmusstörungen wurden beschrieben.

Thermalbäder sind nicht für chronische Schmerzsyndrome im Heilmittelkatalog aufgeführt. Die Verfügbarkeit ist eingeschränkt (Kosten bei Eigeninitiative; nicht in allen Rehabilitationseinrichtungen verfügbar).

Die hohe Patientenakzeptanz hätte eine Höherstufung des Empfehlungsgrades und die eingeschränkte Umsetzbarkeit eine Abstufung des Empfehlungsgrades begründen können.

## Offene Empfehlungen

### Muskeldehnung (Stretching)

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der Einsatz von Dehnungs- und Flexibilitätstraining kann erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz gering. Empfehlung offen**

Kommentar: Die Literatursuche fand zwei SR (15,20). Ein SR führte nur eine qualitative Synthese von fünf Studien durch (14). Die Metaanalyse der Version 2.0 dieser Leitlinie schloss sieben Studien mit acht Therapiearmen mit 322 Patientinnen und einer durchschnittlichen Studiendauer von 14 (5-20) Wochen ein und wurde daher der Empfehlung zu Grunde gelegt (20). Drei Studien führten nach 12 Wochen eine Nachuntersuchung durch. Die Trainingshäufigkeit lag in den meisten Studien bei 2-3x60min/Woche. Aktive Kontrollen (z. B. aerobes Training) wurden in der Mehrzahl der Studien benutzt.

Der Evidenzgrad wurde wegen Teilnehmerzahl < 400 in der Analyse um eine Stufe abgewertet. Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Risiko in mindestens einem Item der Cochrane Risk of Bias Tool. Die Mehrzahl der Studien schloss Patientinnen mit depressiven und Angststörungen ein. Die Heterogenität der Analysen war mäßig. Es fanden sich keine Hinweise für einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz wurde um zwei Stufen (Einschränkungen des Studiendesigns, Ungenauigkeit) abgewertet.

Stretching war den aktiven Kontrollgruppen am Therapieende bzgl. Reduktion von Schmerz und Einschränkungen der HRQoL unterlegen. Bei Schlafproblemen und Müdigkeit fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 1). Die Akzeptanz war mäßig (Abbruchrate 15%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst und sind der klinischen Erfahrung nach selten und geringfügig (Muskelzerrung).

Die Umsetzbarkeit ist hoch: Innerhalb der Physiotherapie sind Dehnungsübungen im Heilmittelkatalog für das FMS enthalten. Dehnungsübungen bzw. das Anleiten zum eigenständigen Üben im häuslichen Umfeld können im Rahmen der bei FMS verordnungsfähigen motorisch-funktionellen Ergotherapie von Ergotherapeuten

erbracht werden. Nach ergotherapeutischer oder physiotherapeutischer Anleitung kann Stretching eigenständig durchgeführt werden. Auf Grund der geringen Risiken und der hohen Umsetzbarkeit erfolgte eine Hochstufung des Empfehlungsgrades um eine Stufe.

## **Vibrationstraining**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der Einsatz von Vibrationstraining kann erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz sehr gering. Empfehlung offen. Konsens**

Kommentar: Vibrationstraining (Whole Body Vibration, Beschleunigungstraining, Schwingungstraining) ist eine Trainingsmethode, bei der die übende Person auf einer vibrierenden Platte steht, die in einem Frequenzbereich von etwa 5 bis 60 Hz vibriert. Dabei sollen Dehnreflexe der Muskulatur ausgelöst und Muskelkontraktionen hervorgerufen werden. Weiterhin werden Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem postuliert.

Die Literatursuche fand bei vier Treffern einen SR zum Vibrationstraining, der 10 RCTs mit 299 Patientinnen und einer Studiendauer von 6 bis 12 Wochen mit 12-36 Serien einschloss (4). Kontrollgruppen waren überwiegend aktive Kontrollen („physical exercises“).

Die Autoren analysierten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und führten auch keine Analysen bzgl. eines möglichen Publikationsbias durch. Die Mehrzahl der in den Cochrane Review eingeschlossenen Studien war in die systematische Übersichtsarbeit für die Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen worden (20). Die Mehrzahl der Studien führte depressive und Angststörungen nicht als Ausschlusskriterium an. Alle Studien hatten mindestens ein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool.

Das Evidenzlevel wurde um eine Stufe wegen der Teilnehmerzahl < 400 abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde von der Leitliniengruppe um drei Stufen abgewertet wegen Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz und Ungenauigkeit, da in den einzelnen Analysen weniger als 400 Personen eingeschlossen waren.

Die Autoren führten nur qualitative Analysen durch. Vibrationstraining ist möglicherweise wirksam: Vibrationstraining war den Kontrollen bzgl. Schmerzreduktion (eine Studie) und der HRQoL (zwei Studien) am Therapieende statistisch signifikant überlegen. Analysen von Verträglichkeit und Sicherheit wurden nicht durchgeführt.

Vibrationstraining ist keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen

## Klinische Konsenspunkte

### Biosauna und Infrarotkabine

**Die Verwendung von Biosauna und Infrarotkabine kann erwogen werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab einen Treffer. Es liegen weder ein SR noch eine RCT zu den genannten Maßnahmen vor. Aus Sicht der Betroffenen und Behandler können regelmäßige (2-3 mal Woche) Ganzkörperwärmeeinwirkungen, vor allem in der kalten Jahreszeit, Schmerzen lindern und das Wohlbefinden vieler Betroffener verbessern. Im Fibromyalgieverbraucherbericht wurden Ganzkörperwärmeeinwirkungen (warme Vollbäder, Sauna, Großmoorpackungen sowie Moorbäder) von den Patienten als die wirksamste Behandlungsmethode benannt (6). Relevante Nebenwirkungen sind den Mitgliedern der Leitliniengruppe nicht bekannt. Wegen der von dem Patienten selbst zu tragenden Kosten ist die Verfügbarkeit eingeschränkt.

### Physiotherapie

**Der zeitlich befristete Einsatz von Physiotherapie kann innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden. Starker Konsens**

Kommentar: Physiotherapie nutzt als Heilverfahren die passive - z.B. durch den Therapeuten ausgeführte - und die aktive, selbstständig ausgeführte Bewegung des

Menschen sowie den Einsatz physikalischer Maßnahmen zur Heilung und Vorbeugung von Erkrankungen (im deutschen Sprachgebrauch: Maßnahmen der Physikalischen Medizin).

Die Diagnose Fibromyalgie wird im Heilmittelkatalog dem Indikationsschlüssel CS „Chronifiziertes Schmerzsyndrom“ zugeordnet (8). Innerhalb dieser Diagnosegruppe gibt es für den Zuweiser die Möglichkeit, eine Verordnung mit dem Indikationsschlüssel CSa oder CSb auszustellen. Beide Schlüssel unterscheiden sich in ihrer Leitsymptomatik und in der Heilmittelverordnung im Regelfall voneinander. Für die Verordnung von Physiotherapie ist CSa zu wählen.

CSa. Leitsymptomatik: Unspezifische schmerzhafte Bewegungsstörungen, Funktionsstörungen, auch bei allgemeiner Dekonditionierung. Ziel: Besserung der Beweglichkeit, Entlastung schmerzender Strukturen, Verbesserung von Ausdauer, Beweglichkeit oder Stabilität; physikalische Therapie mit aktivierendem Ansatz.

Heilmittelverordnung im Regelfall:

Krankengymnastik

Krankengymnastik am Gerät

Übungsbehandlung plus

Schmerzbewältigungsstrategien

Die Literatursuche ergab 53 Treffer. Es liegen keine kontrollierten Studien vor, die eine Aussage zur Physiotherapie (Begriff in Heilmittelverordnung: Krankengymnastik mit und ohne Gerät) wie sie in Deutschland angeboten werden, erlauben. Die Erfahrungen der Leitliniengruppe mit Physiotherapie innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts sind überwiegend positiv. In der Regel sollte Physiotherapie zeitlich befristet eingesetzt werden, um die Betroffenen in Übungen zur Verbesserung von Ausdauer, Beweglichkeit oder Stabilität anzuleiten, die im weiteren von den Betroffenen eigenständig ausgeführt werden.

## **Ergotherapie**

## **Der zeitlich befristete Einsatz von Ergotherapie kann bei Einschränkungen von Aktivitäten des täglichen Lebens im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden. Starker Konsens**

Kommentar: Ergotherapie unterstützt und begleitet Menschen jeden Alters, die in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt oder von Einschränkung bedroht sind. Ziel ist, sie bei der Durchführung für sie bedeutungsvoller Betätigungen in den Bereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit in ihrer persönlichen Umwelt zu stärken. Hierbei dienen spezifische Aktivitäten, Umweltanpassung und Beratung dazu, dem Menschen Handlungsfähigkeit im Alltag, gesellschaftliche Teilhabe und eine Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen.

Die ergotherapeutische Behandlung von Menschen mit Fibromyalgie orientiert sich an den individuellen Einschränkungen des Patienten. Therapieleitend sind dabei die Betätigungswünsche des Klienten, für ihn nutzbare Ressourcen und seine individuelle Lebensumwelt.

Ziele einer Ergotherapie bei Fibromyalgie sind z. B.:

- Verbesserung des Krankheitsverständnisses und Unterstützung beim Annehmen der Erkrankung
- Erhalt bzw. Wiederherstellung größtmöglicher Selbstständigkeit bei der Alltagsbewältigung (Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Entwicklung neuer Routinen in Alltag (z. B. regelmäßige Bewegung/Sport) und Beruf unter Berücksichtigung der persönlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit
- Erhalt bzw. Wiederherstellung der Erwerbs- bzw. Arbeitsfähigkeit
- Schmerzlinderung, z. B. durch sensorische Reizsetzung und thermische Anwendungen
- Förderung der sozialen Teilhabe und Lebensqualität  
Verbesserung der Selbstwirksamkeit im Hinblick auf die Symptomatik (Schmerz, Erschöpfung)

Mögliche Behandlungsmaßnahmen und -methoden:

- Beratung/Edukation (auch Angehöriger), Patientenschulung, z. B. zur Erkrankung, Tagesstrukturierung, Lebensstilanpassung

- Funktionelle Therapie: z. B. Bewegungsübungen zum Ausgleich muskulärer Dysbalancen, zur Verbesserung der Beweglichkeit, der Ausdauer und der Körperwahrnehmung, Erlernen von Kompensationsstrategien
- Schmerzlinderung: z. B. durch Stimulation der Haut, thermische Anwendungen
- Fatigue-Management
- Entspannung und Schmerzbewältigung: z. B. Stressbewältigungsstrategien, kreative, handwerkliche Techniken
- Hilfsmittelberatung und -versorgung
- Umweltanpassung
- ATL-Training/Aktivitäten-Planung: z. B. Erlernen entlastender Arbeitsstrategien bei schmerz- und erschöpfungsbedingten Einschränkungen der Handlungsfähigkeit (12)

Die Literatursuche fand bei vier Treffern weder kontrollierte Studien noch einen SR. Die Erfahrungen der Leitliniengruppe mit Ergotherapie innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts sind positiv.

Im ambulanten Bereich kann bei Fibromyalgie nach Vorgabe des Heilmittelkatalogs eine motorisch-funktionelle (als ergänzendes Heilmittel die thermische) Behandlung mit dem Indikationsschlüssel SB4/ SB5 verordnet werden.

### **Stark negative Empfehlungen**

#### **Quadrantenintervention**

**Evidenzbasierte Feststellung: Eine Quadrantenoperation soll nicht empfohlen werden. EL4, stark negative Empfehlung.**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keinen Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten.

### **Negative Empfehlungen**

#### **Chirotherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Chirotherapie sollte nicht empfohlen werden. EL3a, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei vier Treffern keine neue systematische Übersichtsarbeit. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) dieser Leitlinie beibehalten.

### **Hyperbare Sauerstofftherapie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Hyperbare Sauerstofftherapie sollte nicht empfohlen werden. EL 3a, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche hatte keinen Treffer. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten.

### **Kältetherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Kältekammertherapie sollte nicht empfohlen werden. EL3b, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei einem Treffer keine neue systematische Übersichtsarbeit. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie (19) beibehalten.

Sondervotum Patientenselbsthilfeorganisationen der Version 2.0 dieser Leitlinie (20): Die Erfahrungen einzelner Patienten mit der Kältekammer sind positiv.

### **Lasertherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Lasertherapie sollte nicht empfohlen werden. EL3a, negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei neun Treffern keine neue systematische Übersichtsarbeit. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten

## **Magnetfeldtherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Magnetfeldtherapie sollte nicht empfohlen werden. EL2a, negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 11 Treffern keine neue systematische Übersichtsarbeit. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten.

## **Massage**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Massage sollte nicht empfohlen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz gering. Negative Empfehlung. Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 16 Treffern drei SR (13,20,21). Ein SR mit 10 randomisierten und einer nicht-randomisierten kontrollierten Studie führte eine Metaanalyse nur für zwei Studien mit myofaszialer Release Technik durch (21). Ein SR schloss neun RCTs mit 404 Patientinnen in die qualitative Analyse und sechs RCTs mit 283 Patientinnen in die Metaanalyse ein (12). Die Studiendauer lag zwischen 1- 24 Wochen. Ein bis 20 Massagebehandlungen (Schwedische Massage, Bindegewebsmassage, chinesische Massage, myofaszielles Lösen, therapeutische Berührung) wurden durchgeführt. In der Mehrzahl der Kontrollgruppen wurde eine aktive Behandlung (z. B. Entspannung, TENS, Amitriptylin) eingesetzt.

Die Autoren analysierten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und führten auch keine Analysen bzgl. eines möglichen Publikationsbias durch. Die Mehrzahl der in den Review eingeschlossenen Studien war in die systematische Übersichtsarbeit für die Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen worden (20). Die Mehrzahl der Studien führte depressive und Angststörungen nicht als Ausschlusskriterium an. Die Mehrzahl der Studien hatte mindestens ein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool. Die Heterogenität einiger Analysen war sehr hoch ( $I^2 = 81\%$  für Schmerz).

Das Evidenzlevel wurde um eine Stufe abgewertet wegen Anzahl der Teilnehmer < 400 in Metaanalyse. Die Qualität der Evidenz wurde um drei Stufen abgewertet: Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz und Ungenauigkeit.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollen am Therapieende bzgl. Schmerzreduktion und HRQoL. Analysen für Schlafprobleme und Müdigkeit wurden nicht durchgeführt. Zwei Studien führten Nachuntersuchungen nach vier und vierzehn Wochen durch. Die Ergebnisse der qualitativen Analysen zeigten keinen Beleg für eine Wirksamkeit im Vergleich zu Kontrollgruppen. Die Akzeptanz war mäßig (Abbruchrate 10.2%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen (siehe Tabelle 1). Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst bzw. nicht berichtet. Nach Erfahrung der Teilnehmer der Leitliniengruppe kann Massage bei einigen Betroffenen zu einer erheblichen Schmerzzunahme führen.

Die Verfügbarkeit ist vollständig. Massage ist im Heilmittelkatalog für chronische Schmerzen (inkl. FMS) aufgeführt.

## **TENS**

**Evidenzbasierte Empfehlung: TENS sollte nicht empfohlen werden. EL3a, negative Empfehlung. Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche hatte zwei Treffer und fand keine neue systematische Übersichtsarbeit. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten.

## **Transkranielle Magnetstimulation**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Transkranielle Magnetstimulation sollte nicht empfohlen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz gering. Negative Empfehlung.**

Kommentar: Die Literatursuche fand bei 17 Treffern zwei SR mit Metaanalyse (11,20). Der aktuellere SR (11) schloss fünf Studien mit 143 Patientinnen mit 10-14 Sitzungen ein. Als Kontrollen diente eine Scheinmagnetstimulation.

Keine der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko. Alle Studien schlossen Patienten mit seelischen Störungen aus. Es fanden sich keine Hinweise für einen Publikationsbias. Die Heterogenität der Analysen war gering bis mäßig. Der Evidenzgrad wurde um eine Stufe abgewertet wegen einer Teilnehmerzahl < 400. Die Qualität der Evidenz wurde wegen Indirektheit und Ungenauigkeit um zwei Stufen abgewertet.

Die Effektstärke auf Schmerz und HRQoL war gering, auf Schlaf nicht signifikant. Müdigkeit wurde nicht analysiert. Akzeptanz und Risiken wurden nur von Winkelmann bestimmt. Die Akzeptanz war hoch (Abbruchrate 5%). Die NW-Rate waren hoch: Kopf- und Nackenschmerzen waren >10% als in Kontrollgruppe. Kopfschmerzen sind als häufige und Krampfanfälle (ca 0.1%) als seltene Komplikation in der Literatur beschrieben (10).

Es handelt sich um eine experimentelle Behandlungsmethode chronischer Schmerzen, die in der klinischen Routine-Versorgung nicht verfügbar ist.

Auf Grund ethischer Verpflichtungen (Schutz des Patienten vor potentiellen Schäden) und der eingeschränkten Verfügbarkeit erfolgte eine Abstufung der Empfehlung um zwei Grade.

### **Keine positive oder negative Empfehlung möglich**

#### **Ganzkörperwärmetherapie mit wassergefilterter milder Infrarot-A-Strahlung und heißen Ganzkörperpackungen**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der eingeschränkten Studienlage ist keine positive oder negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine neuen Treffer für eine systematische Übersichtsarbeit. Zur wassergefilterter milder Infrarot-A-Strahlung liegen eine RCT (2) und zwei kontrollierte Studien vor (17,19), in denen das Verfahren als Add-on zur üblichen multimodalen Rehabilitationsbehandlung im Vergleich zur üblichen multimodalen Rehabilitationsbehandlung überprüft wurde. Das Verfahren ist in

Deutschland nur in einigen Kliniken, nicht jedoch ambulant verfügbar. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten

### **Hydrogalvanische (Stanger) Bäder**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Anzahl von Studien ist keine positive oder negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine neuen Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten

### **Kraniosakraltherapie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Anzahl von Studien ist keine positive oder negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab neun Treffer. Eine systematische qualitative Übersichtsarbeit schloss zwei RCTs mit Kraniosakraltherapie bei 89 Patientinnen ein. Eine RCT erfasste die Zielvariablen dieser Leitlinie. Kraniosakraltherapie war keiner Behandlung in der Reduktion von Schmerzen und Schlafstörungen und Verbesserung der HRQOL am Therapieende und in der Reduktion von Schlafstörungen bei 1-jähriger Nachkontrolle überlegen (11).

### **Lymphdrainage**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der eingeschränkten Datenlage ist keine positive oder negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine neuen Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 dieser Leitlinie (20) beibehalten.

Tabelle 1: Ergebnisse verschiedener Formen von Trainingstherapie und physikalischen Maßnahmen im Vergleich zu Kontrollen am Therapieende

| Art der Intervention                                      | Schmerz (95% KI)                | Schlafprobleme (95% KI) | Müdigkeit (95% KI)                            | Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Beeinträchtigung (95% KI) | Akzeptanz (Abbruchrate) im Vergleich Kontrolle | Sicherheit   |
|---|---------------------------------|-------------------------|---|--|--|--|
| Referenz  |                                 |                         |   |  |  |  |
| Aerobes Training (19)                                     | <b>SMD -0,40 [-0,55, -0,26]</b> | SMD -0,15 [-0,38, 0,09] | <b>SMD -0,37 [-0,58, -0,17]</b>               | <b>SMD -0,38 [-0,52, -0,24]</b>                                | 24.0% vs. 17.0%<br><br>n.s.                    | Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst bzw. berichtet. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aus der Literatur oder der klinischen Erfahrung bekannt |
| Krafttraining vs. Kontrollen (außer aerobes Training) (3) | Keine Analyse                   | Keine Analyse           | <b>MD -14.66 (-20.55,-8.77) (0-100 Skala)</b> | <b>MD -16.75 (-23.31, -10.19) (0-100 Skala)</b>                | 13.0% vs. 3.8%<br><br>n.s                      | Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst bzw. berichtet. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aus der Literatur oder der klinischen Erfahrung bekannt |

|                                     |   |                        |                        |                                     |  |   |
|-------------------------------------|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Massage<br><br>(12)                 | SMD - 0.47<br>(0.19, -<br>0.93)               |                        | Keine<br>Analyse       | Keine Analyse                       | Keine Analyse<br><br>10.3% vs.<br>10.9% n.s. | Nebenwirkungen nicht<br>systematisch erfasst<br>bzw. berichtet. Keine<br>schwerwiegenden<br>Nebenwirkungen aus<br>der Literatur oder der<br>klinischen Erfahrung<br>bekannt.<br>Schmerzzunahme<br>jedoch häufige<br>Nebenwirkung nach<br>klinischer Erfahrung |
| Spa Therapie<br><br>(19)            | <b>SMD -1,36</b><br>[-2,27, -<br><b>0,44]</b> | -0,04 [-0,51,<br>0,43] | -0,07 [-0,78,<br>0,64] | -1,38 [-2,98, 0,21]                 | 5.2% vs. 7.4%<br><br>n.s.                    | Nebenwirkungen nicht<br>systematisch erfasst<br>bzw. berichtet. Keine<br>schwerwiegenden<br>Nebenwirkungen aus<br>der Literatur oder der<br>klinischen Erfahrung<br>bekannt. Allergische<br>Hautreaktionen oder<br>Kreislaufprobleme<br>selten möglich.       |
| Transkranielle<br>Magnetstimulation | <b>SMD -0.47</b><br><b>(-0.80. -</b>          | Keine Analyse          | Keine<br>Analyse       | <b>SMD -0.46 (-0.80,-<br/>0.12)</b> | 9.2 % vs. 7.9%<br><br>n.s.                   | Kopfschmerzen häufige<br>Nebenwirkung.<br>Schwerwiegenden   |

|  |                               |                                |                          |  |                             |   |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|---|
|  | <b>0.14);</b>                 |                                |                          |  |                             | Nebenwirkungen aus der Literatur bekannt (epileptischer Anfall)   |
| Vibrationstraining                           | Nur qualitative Analyse       | Keine Analyse                  | Nur qualitative Analyse  | Nur qualitative Analyse                      | Keine Analysen              | Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst bzw. berichtet. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet noch aus der Literatur bzw. der klinischen Erfahrung bekannt   |
| Wassergymnastik<br>Vs. Kontrollen<br><br>(1) | <b>SMD -0.53(-0.76 -0.31)</b> | <b>SMD -0.63( -1.12; -0.14</b> | SMD -0.31 ( -0.75, 0.13) | <b>MD -2.05, (-2.40,-1.70) (Skala 0-100)</b> | 15.1% vs. 12.9%<br><br>n.s. | Nur ein Teil der Studien erfasste bzw. berichtete Nebenwirkungen. 1 Patient brach die Behandlung wegen Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen ab.<br><br>Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet aus der Literatur oder der |

|   |  |   |             |                        |                            |  |
|---|--|---|-------------|------------------------|----------------------------|--|
|   |  |   |             |                        |                            | klinischen Erfahrung bekannt   |
| Wassergymnastik vs. Trockengymnastik<br><br>(1) | <b>SMD -0.06</b><br><b>(-0.84, 0.71)</b> | <b>MD -0.56, (-0.97, -0.15)</b><br><b>(Skala 0-100)</b> | Keine Daten | SMD 0.09 (-0.41, 0.59) | 8.2% vs. 12.6%<br><br>n.s. | Nur ein Teil der Studien erfasste bzw. berichtete Nebenwirkungen. Fußpilz und Muskelzerrungen als Nebenwirkungen beschrieben |

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall; MD = Mean difference; n.s.= nicht signifikant; SMD = Standardized Mean Difference;  
**Signifikante und klinisch relevante SMD sind fett markiert**

Tabelle 2: Ergebnisse verschiedener Formen von Trainingstherapie und physikalischen Maßnahmen im Vergleich zu Kontrollen bei Nachuntersuchungen

| Art der Intervention                | Schmerz (95% KI)                          | Schlafprobleme (95% KI) | Müdigkeit (95% KI)      | Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Beeinträchtigung (95% KI) |
|-------------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|--|
| Referenz                            |   |                         |                         |  |
| Aerobes Training<br><br><b>(19)</b> | <b>SMD -0,27</b><br><b>[-0,46, -0,09]</b> | SMD 0,17 [-0,14, 0,47]  | SMD -0,23 [-0,62, 0,17] | <b>SMD -0,26 [-0,44, -0,08]</b>                                |

SMD= Standardisierte Mittelwertdifferenz; **statistisch signifikante und klinisch relevante SMD sind fett markiert**

## Literatur

1. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T (2014) Aquatic exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 10:CD011336
2. Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbächer M, Resch KL (2007) A randomized controlled trial on the effectiveness of mild waterfiltered near infrared wholebody hyperthermia as an adjunct to a standard multimodal rehabilitation in the treatment of fibromyalgia. Clin J Pain 23:6775.
3. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, Danyliw A, Sawant A, Dal Bello-Haas V, Rader T, Overend TJ (2013) Resistance exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 12:CD010884.
4. Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR, Del Pozo-Cruz B, Parraca JA, Del Pozo-Cruz J, Gusi N (2015) Effects of Whole-Body Vibration Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Literature Review. Evid Based Complement Alternat 2015:719082
5. Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petraccia L, Fontana M, Conte S, Serio A (2013) Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. Ann Ist Super Sanita 49:219-29.
6. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Thoma R, Winkelmann A (2012) [German fibromyalgia consumer reports. Benefits and harms of fibromyalgia syndrome therapies]. Schmerz 26:150-9.
7. Häuser W, Nothacker M (2017) Leitlinienreport. Schmerz, im Druck
8. Heilmittelkatalog. Heilmittel der physikalischen Therapie. Chronifiziertes Schmerzsyndrom. [www.heilmittelkatalog.de/files/hmk/physio/cs.htm](http://www.heilmittelkatalog.de/files/hmk/physio/cs.htm). Zugriff 02.05.2016 und Heilmittel der Ergotherapie. Erkrankungen des Stütz- und Bewegungssystems. <http://www.heilmittelkatalog.de/files/hmk/ergo/kapitel1.htm>. Zugriff 18.12.2016

9. Jäkel A, von Hauenschild P (2012) A systematic review to evaluate the clinical benefits of craniosacral therapy. *Complement Ther Med* 20:456-65.
10. Janicak PG, Dokucu ME (2015) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:1549-60.
11. Knijnenik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, Caumo W (2016) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract* 16:294-304
12. Koesling C, Bollinger Herzka T (2008) Ergotherapie in der Orthopädie, Traumatologie und Rheumatologie. Thieme Verlag: 305-8.
13. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH (2014) Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 9:e89304.
14. Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RM, Marques AP, Lavado EL, Cardoso JR (2013) The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil* 27:892-908.
15. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte Â (2015). Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol* 55:167-73
16. Naumann J, Sadaghiani C (2014) Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 16: R141.
17. Romeyke T, Scheuer HC, Stummer H (2014) Fibromyalgia with severe forms of progression in a multidisciplinary therapy setting with emphasis on hyperthermia therapy a prospective controlled study. *Clin Interv Aging* 10:6979
18. Schiltenswolf M (2017) Multimodale Therapie. *Schmerz* 31: in Druck

19. Walz J, Hinzmann J, Haase I, Witte T (2013) Whole body hyperthermia in pain therapy. A controlled trial on patients with fibromyalgia. Schmerz 27:38-45
20. Winkelmann A, Häuser W, Friedel E, Moog-Egan M, Seeger D, Settan M, Weiss T, Schiltenswolf M; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz 26:276-86.
21. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP (2015) Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. Man Ther 20:257-64

## **7. Psychotherapie und psychologische Verfahren**

Vorbemerkung: Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zur Psychotherapie bei chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

### **Indikation Psychotherapie**

#### **Klinischer Konsenspunkt**

**Eine psychotherapeutische Behandlung beim FMS wird bei folgenden klinischen Konstellationen empfohlen:**

- a. Maladaptive Krankheitsbewältigung (z. B. Katastrophisieren, unangemessenes Vermeidungsverhalten bzw. dysfunktionale Durchhaltestrategien) und/oder**
- b. Relevante Modulation der Beschwerden durch Alltagsstress und/oder interpersonelle Probleme und/ oder**
- c. Komorbide psychische Störungen**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Empfehlung der 1. und 2. Version der Leitlinie ist weiterhin gültig

### **Starke Empfehlungen**

#### **Kognitive Verhaltenstherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Kognitive Verhaltenstherapie soll empfohlen werden. EL 1a. Qualität der Evidenz gering. Starke Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Unter dem Überbegriff der kognitiven Verhaltenstherapien (KVT) werden Studien zu kognitiven Therapien, operanten bzw. Verhaltenstherapien und kognitiven Verhaltenstherapien sowie akzeptanzbasierten kognitiven Therapien zusammengefasst (1). Studien zu Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)

werden in diesem Kapitel getrennt analysiert. Studien zu Psychoedukation finden sich im Kapitel „Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom“ (10) und Studien zur Kombination von KVT mit Trainingstherapie im Kapitel „Multimodale Therapie“ (12).

Die Literatursuche ergab 61 Treffer. Vier systematische Übersichtsarbeiten (SR) wurden gefunden (1,5,8,13). Die größte Zahl von RCTs/Patienten wurde von Bernardy (1) eingeschlossen. Daher wurde dieser SR dem Kommentar zu Grunde gelegt.

Der Cochrane Review (1) schloss 23 RCTs mit traditioneller KVT und operanter Therapie mit 2031 Patientinnen ein. Die Studiendauer lag zwischen 5-54 Wochen. Der Median der Therapiestunden war 18 (3 bis 102). 17 Studien führten eine Nachuntersuchung durch, davon 14 nach sechs Monaten und mehr. Kontrollgruppen waren übliche Therapie, Warteliste und andere aktive Verfahren. Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias-Tool. Die Heterogenität der meisten Analysen war hoch. Es fanden sich keine Hinweise für einen Publikationsbias. Die Mehrzahl der Studien schlossen Patienten mit depressiven und Angststörungen ein. Es erfolgte eine Abwertung der Qualität der Evidenz um zwei Stufen (Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz).

Die Effekte auf Schmerz, Müdigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) zum Therapieende waren signifikant aber gering, auf Schlafprobleme nicht signifikant. Die Effekte auf Schmerz und Müdigkeit bei Nachkontrollen waren gering, auf Schlafprobleme und HRQoL nicht signifikant. Die Verträglichkeit war mäßig (15.4%) und unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollgruppen (siehe Tabellen 1 und 2). Nebenwirkungen wurden nicht konsistent berichtet (Symptomzunahme möglich). In einer Studie brachen zwei von 43 Patientinnen die operante Therapie wegen psychischer Dekompensation ab. Subgruppenanalysen zeigten, dass statistisch signifikante Effekte auf Schmerz, Beeinträchtigungserleben und Depression am Therapieende und bei Nachuntersuchungen nur in Vergleichen mit üblicher Behandlung und Wartelistenkontrollen, nicht jedoch mit anderen aktiven

Therapien nachweisbar waren. KVT ist als Richtlinienpsychotherapie eine Leistung der gesetzlichen und privaten Krankenkassen und daher in Deutschland verfügbar.

## Offene Empfehlungen

### Biofeedback

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der Einsatz von Biofeedback kann erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz sehr gering. Offene Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche ergab 12 Treffer. Es wurden drei systematische Übersichten (SR) mit Metaanalyse (2,5,13) gefunden. Glombiewski (2) schloss die größte Teilnehmerzahl ein und werden für den Kommentar berücksichtigt.

7 RCTs (5 mit EMG-Biofeedback, 2 mit EEG-Biofeedback) mit 321 Patientinnen und einer durchschnittlichen Therapiedauer von 22(1-104) Wochen wurden in die Analyse eingeschlossen. 4 Studien führten eine Nachuntersuchung nach durchschnittlich 13 Wochen (1-26) durch. Kontrollen erhielten überwiegend Scheinbiofeedback.

Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias-Tool. Die Mehrzahl der Studien schloss Patienten mit Angst und depressiven Störungen aus. Die Analysen ergaben einen statistischen Hinweis auf einen Publikationsbias. Eine persönliche Mitteilung über eine noch nicht publizierte Studie mit negativen Ergebnissen (Winkelmann, persönliche Mitteilung) bestätigte die Analyse. Die Heterogenität der Ergebnisse was sehr hoch ( $I^2 > 75\%$ ). Der Evidenzgrad wurde wegen der Teilnehmerzahl  $<400$  um eine Stufe abgewertet. Die Qualität der Evidenz wurde um drei Stufen abgewertet (Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz, Ungenauigkeit, Publikationbias).

Der Effekt (Biofeedback versus Kontrollen) auf Schmerz am Therapieende war mäßig. Bzgl. Schlafproblemen, Müdigkeit und HRQOL fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Nachuntersuchungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen in Schmerz, Schlaf und Müdigkeit. Die Verträglichkeit

war mäßig (Studienabbruchrate lag bei 12%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen (siehe Tabellen 1 und 2). Nebenwirkungen wurden inkonsistent berichtet. 1 Studie mit EEG-Biofeedback berichtete doppelt so viele Nebenwirkungen in der Biofeedbackgruppe als in der Kontrollgruppe, eine andere Studie berichtete keine „signifikante“ Nebenwirkung in beiden Gruppen. Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen sind aus der Literatur und der klinischen Erfahrung nicht bekannt.

Biofeedback ist keine Kassenleistung und eingeschränkt verfügbar, z. B. als Bestandteil einer kognitiven Verhaltenstherapie. Daher erfolgte die Abwertung des Empfehlungsgrades um eine Stufe.

## **Hypnose und geleitete Imagination**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der Einsatz von Hypnose/geleitete Imagination kann erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz gering. Offene Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab 12 Treffer mit zwei SR mit Metaanalyse (5,13). Der SR der Version 2.0 der Leitlinie (5) schloss die meisten Patientinnen ein und wurde daher der Empfehlung zu Grunde gelegt.

Fünf RCTs mit einer durchschnittlichen Studiendauer von 16 (6-26) Wochen und 146 Patienten wurden analysiert. Eine Nachuntersuchung wurde in zwei Studien mit einer mittleren Dauer von acht Wochen berichtet (4 und 12 Wochen). Die Kontrollen wurden mit aktiven Verfahren (Entspannungsverfahren) oder üblicher Therapie behandelt.

Wegen der Zahl von Teilnehmern < 400 wurde der Evidenzgrad um eine Stufe abgewertet. Die Mehrzahl der Studien schloss Patienten mit depressiven und Angststörungen aus. Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias-Tool. Die Heterogenität war sehr hoch. Es fand sich keine statistischen Hinweise auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz wurde um drei Stufen abgewertet (Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz, Ungenauigkeit).

Die Effektstärken im Vergleich zu Kontrollen auf Schmerz am Therapieende und Follow-up waren hoch, auf HRQoL am Therapieende nicht signifikant. Nebenwirkungen wurden in den Studien nicht systematisch erfasst. Risiken sind wahrscheinlich sehr selten, aber potentiell schwerwiegend (psychische Dekompensation). Die Abbruchrate in den Studien lag bei 15% und unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollen (siehe Tabellen 1 und 2). Hypnose ist eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen (Psychosomatische Grundversorgung), wird in der Regelversorgung jedoch wegen der geringen Vergütung selten angeboten. Hypnose kann in kognitiv-verhaltenstherapeutische und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapien integriert werden. Wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit erfolgte die Abwertung des Empfehlungsgrades um eine Stufe.

### **Negative Empfehlungen**

#### **Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion als Monotherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion sollte als Monotherapie nicht empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz mäßig. Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab neun Treffer und fand drei SR mit Metaanalyse (5,7,13). Eine systematische Übersichtsarbeit schloss 6 Studien mit 674 Patientinnen ein, davon zwei nicht-kontrollierte Studien (7). Die vier analysierten RCTs (371 Patienten), durchschnittliche Therapiedauer 8 Wochen, durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 8 Wochen waren identisch mit den vier RCTs, die für die Version 2.0 dieser Leitlinie analysiert wurden (5). Der Cochrane Review zu „Mind-body Therapies“ (13) schloss nur 2 RCTs in die Analyse ein, so dass der SR von der Version 2.0 der Leitlinie (5) den Empfehlungen zu Grunde gelegt wurde. Die vier RCTs wiesen kein hohes Verzerrungsrisiko nach dem Cochrane Risk of Bias Tool ein. Die Mehrzahl der Studien schloss Patienten mit depressiven und Angststörungen ein. Die Ergebnisse waren konsistent. Die Autoren führten keine Untersuchung auf einen Publikationsbias durch. Die Qualität der Evidenz wurde um eine Stufe abgewertet (Ungenauigkeit).

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MBSR und Kontrollgruppen (übliche Behandlung, aktive Kontrollen) in der Reduktion von Schmerz und HRQoL am Therapieende und bei der Nachuntersuchung. Die Akzeptanz war mäßig (Abbruchrate 22%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen. Relevante Nebenwirkungen wurden in den Studien nicht berichtet und sind auch in der Literatur nicht berichtet (siehe Tabelle 1).

Die Verfügbarkeit ist eingeschränkt. MBSR ist nur im Rahmen der Primärprävention nach § 20 SGB V eine Leistung der GKV. MBSR ist im multimodalen Programm einiger stationärer Einrichtungen enthalten.

**Sonderkommentar** (Jost Langhorst, Harald Lucius, Martin Offenbächer)

MBSR (Mindfulness-Based Stress Reduction nach Kabat-Zinn) ist laut National Institute of Health (9) ein Teil der Mind-Body-Medizin, einem Teilbereich der Komplementärmedizin. Es handelt sich per Definition nicht um ein psychotherapeutisches Verfahren im engeren Sinne. Daher ist die jetzt vorgenommene Verschiebung aus dem Bereich Komplementäre und Alternative Verfahren in den Bereich Psychotherapie nicht gerechtfertigt, zumal auch andere meditative Verfahren dort nicht gelistet sind (QiGong, Yoga usw.). MBSR gehört zum Bereich „Komplementäre und Alternative Verfahren“. Das gilt nicht für andere an die Psychotherapie adaptierte achtsamkeitsbasierte Angebote wie Acceptance and Commitment Therapy oder Mindfulness Based Cognitive Therapy.

MBSR wird als 8-10-Wochen-Kurs angeboten innerhalb und außerhalb des klinischen Bereichs (z. B. Volkshochschulen). Für ein klinisches Angebot gilt, dass MBSR, wie auch alle anderen achtsamkeitsbasierten Verfahren einschließlich meditativer Bewegungstherapien (Yoga, QiGong, Tai Chi etc.) als Teil eines multimodalen Therapieprogramms zur Anwendung kommen sollte(n).

## **Entspannungsverfahren als Monotherapie**

**Unverändert: Evidenzbasierte Empfehlung: Entspannungsverfahren sollten nicht als Monotherapie eingesetzt werden. EL1a. Mäßige Qualität der Evidenz. Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand 19 Treffer, dabei einen SR mit (5) und einen ohne Metaanalyse (7). Die Autoren des ersten Reviews (5) analysierten acht Studien mit 460 Patientinnen und einer durchschnittlichen Studiendauer von 10 (3-26) Wochen. Drei Studien führten nach durchschnittlich 22 (16-26) Wochen eine Nachuntersuchung durch. In allen Studien dienten Entspannungsverfahren als Kontrollgruppe und wurde mit anderen aktiven Therapien verglichen. An Entspannungsverfahren wurden progressive Muskelentspannung nach Jacobsen und Autogenes Training eingesetzt. In einigen Studien wurden keine Details des Entspannungsverfahrens angegeben.

Die Mehrzahl der Studien hatte ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias-Tool. Die Heterogenität der Ergebnisse reichte von gering bis sehr hoch. Die Mehrzahl der Studien schloss Patienten mit Angst- und depressiven Störungen ein. Es fanden sich keine statistischen Hinweise auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschränkungen des Studiendesigns um eine Stufe abgewertet.

Entspannungsverfahren waren den aktiven Kontrollen am Therapieende bzgl. der Reduktion von Müdigkeit unterlegen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Reduktion von Schmerz, Schlafstörungen und Einschränkungen der Lebensqualität am Therapieende. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollen bzgl. Schmerz und HRQoL bei Nachuntersuchungen (siehe Tabellen 1 und 2). Die Akzeptanz war mäßig (Abbruchrate 16%) und unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. In der Literatur sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben.

Entspannungsverfahren sind im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen enthalten (Psychosomatische Grundversorgung, Bestandteil kognitiver Verhaltenstherapie).

## **Therapeutisches Schreiben als Monotherapie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Therapeutisches Schreiben sollte nicht als Monotherapie eingesetzt werden. Evidenzlevel 2a (Abwertung um eine Stufe). Geringe Qualität der Evidenz. Negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Die Literatursuche ergab zwei Treffer und fand einen SR mit Metaanalyse (5). Zwei Studien mit 166 Patientinnen wurden analysiert. Auf Grund der kurzen Studiendauer (1 Woche) wurden die ersten Untersuchung nicht am Therapieende, sondern nach 4 bzw. 12 Wochen und die späteste Nachuntersuchung nach 12 bzw. 40 Wochen durchgeführt. Um vergleichbare Zeitintervalle zu haben, wurden die Daten 12 Wochen nach Ende der therapeutischen Maßnahme für die Analyse gewählt.

Der Evidenzgrad wurde um eine Stufe wegen der Teilnehmerzahl <400 abgewertet. Die Studien hatten kein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias-Tool und schlossen Patienten mit depressiven und Angststörungen ein. Die Heterogenität von zwei Analysen war sehr hoch. Die Qualität der Evidenz wurde um zwei Stufen wegen Inkonsistenz und Ungenauigkeit abgewertet.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen therapeutischem Schreiben und Kontrollgruppen (neutrales Schreiben) bzgl. Schmerz, Schlaf und HRQoL zum Analysezeitpunkt. Die Akzeptanz war mäßig: Die Abbruchrate lag bei 15.8% und unterschied sich nicht von den Kontrollen. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet (Tabelle 1 und 2). Aus der psychotherapeutischen Erfahrung sind psychische Dekompensationen durch die Maßnahme möglich.

Die Maßnahme ist prinzipiell im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung oder einer Richtlinienpsychotherapie einsetzbar.

### **Klinischer Konsensuspunkt**

**Es wird empfohlen, den Einsatz von achtsamkeitsbasierter Stressreduktion oder Entspannungsverfahren oder therapeutischem Schreiben in Kombination mit Bewegungstherapie (multimodale Therapie) oder integriert in ein psychotherapeutisches Verfahren zu erwägen. Starker Konsens.**

Kommentar: Der KKP stützt sich auf die positiven klinischen Erfahrungen einiger Mitglieder der Leitliniengruppe mit den oben genannten Kombinationen.

### **Keine positive oder negative Empfehlung möglich**

**Evidenzbasierte Feststellung: Bei fehlender Datenlage ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung zu anderen Psychotherapieverfahren (Gesprächstherapie nach Rogers, Paar- und Familientherapie, humanistische Therapien, systemische Therapie) möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Im Vergleich zur Version 2.0 der Leitlinie (5) fand die Literatursuche bei neun Treffern keinen neuen systematischen Übersichtsarbeiten, so dass die Feststellung beibehalten wurde.

**Evidenzbasierte Feststellung - Tiefenpsychologische Therapie: Bei unzureichender Datenlage ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: im Vergleich zur Version 2.0 der Leitlinie (5) fand die Literatursuche bei einem Treffer keine systematische Übersichtsarbeit, so dass die Feststellung der Version 2.0 beibehalten wurde. Eine RCT mit FMS-Patientinnen und depressiver Störung fand keine signifikanten Unterschiede zwischen einer psychodynamischen Kurzzeittherapie und einer supportiven Therapie (mit kürzerer Therapiedauer) in allen Zielvariablen am Therapieende und bei einer 12-wöchigen Nachuntersuchung (11).

Tabelle 1: Ergebnisse psychotherapeutischer Verfahren (alphabetische Reihenfolge) im Vergleich zu Kontrollen am Therapieende

| Therapieverfahren<br>(Referenz)             | Schmerz<br>(95% CI)                                  | Schlafprobleme<br>(95% CI)                | Müdigkeit<br>(95% CI)                     | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität /<br>Beeinträchtigung (95%<br>CI) | Akzeptanz<br>(Abbruchrate)<br>im Vergleich<br>Kontrolle; | Sicherheit<br>(schwerwiegende<br>Nebenwirkungen)<br>(Auswahl) |
|---|--|---|---|---|--|---|
| Achtsamkeitsbasierte<br>Stressreduktion (5) | SMD -0.10<br>[-0.37, 0.17]                           | Daten für<br>Analyse nicht<br>ausreichend | Daten für<br>Analyse nicht<br>ausreichend | SMD -0.35 [-0.76, 0.06]   | 22.2% vs.<br>22.5%<br><br>n.s.                           | Keine aus Literatur<br>oder klinischer<br>Erfahrung bekannt   |
| Biofeedback (2)                             | <b>SMD -0.79</b><br><b>[-1.36, -</b><br><b>0.22]</b> | SMD 0.18 [-0.24,<br>0.60]                 | SMD -0.30 [-<br>1.07, 0.48]               | SMD -0.62 [-2.02, 0.77]   | 14.0% vs. 9.4%<br><br>n.s.                               | Keine aus Literatur<br>oder klinischer<br>Erfahrung bekannt   |
| Entspannungsverfahren<br>(5)                | SMD 1.10<br>[0.36, 1.83]                             | SMD 0.42 [-0.02,<br>0.86]                 | SMD 0.53<br>[0.08, 0.98]                  | SMD 0.21 [-0.08, 0.51]  | 16.4% vs.<br>17.3%<br><br>n.s.                           | Keine aus Literatur<br>oder klinischer<br>Erfahrung bekannt   |
| Hypnose/geleitete<br>Imagination (5)        | SMD -1.40<br>[-2.59, -                               | Daten für<br>Analyse nicht                | Daten für<br>Analyse nicht                | -1.02 [-4.01, 1.97]   | 14.7% vs.<br>34.1%                                       | Sehr selten (<0.1%):<br>Psychische                            |

|                                   |                                |                         |                           |                                  |                              |   |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|---|
|                                   | 0.21]                          | ausreichend             | ausreichend               |                                  | n.s.                         | Dekompensation                                    |
| Kognitive Verhaltenstherapien (1) | <b>SMD 0.29 (-0.47; -0.11)</b> | SMD -0.40 (-0.85; 0.05) | SMD -0.25 (-0.49; -0.02). | <b>SMD 0.40 (- 0.85 - 0.05),</b> | 15.4% vs. 14.5%;<br><br>n.s. | Sehr selten (<0.1%):<br>Psychische Dekompensation |
| Therapeutisches Schreiben (5)     | SMD -0.14 [-0.85, 0.57]        | SMD -0.35 [-1.06, 0.35] | SMD -0.29 [-0.70, 0.13]   | SMD -0.31 [-0.82, 0.20]          | 15.8% vs. 12.4%<br><br>n.s.  | Sehr selten (<0.1%):<br>Psychische Dekompensation |

SMD= standardisierte Mittelwertdifferenz; **Signifikante und klinisch relevante SMD sind fett markiert**; n.s. = nicht signifikant

Tabelle 2: Ergebnisse psychotherapeutischer Verfahren (alphabetische Reihenfolge) im Vergleich zu Kontrollen bei Nachuntersuchungen

| Therapieverfahren<br><br>(Referenz)         | Schmerz (95% CI)                | Schlafprobleme (95% CI)                | Müdigkeit (95% CI)                     | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität /<br>Beeinträchtigung (95% CI) |
|---|---------------------------------|--|--|--|
| Achtsamkeitsbasierte<br>Stressreduktion (5) | SMD -0.01 [-0.31, 0.28]         | Daten für Analyse nicht<br>ausreichend | Daten für Analyse<br>nicht ausreichend | SMD -0.10 [-0.40, 0.19]  |
| Biofeedback (2)                             | SMD -0.54 [-1.31, 0.22]         | SMD -0.02 [-0.45, 0.41]                | Keine ausreichenden<br>Daten           | SMD -2.52 [-7.98, 2.94]  |
| Entspannungsverfahren<br>(5)                | SMD 0.18 [-0.13, 0.50]          | Keine ausreichenden Daten              | Keine ausreichenden<br>Daten           | SMD -0.01 [-0.25, 0.23]  |
| Hypnose/geleitete<br>Imagination (5)        | <b>SMD -1.62 [-2.11, -1.14]</b> | Daten für Analyse nicht<br>ausreichend | Daten für Analyse<br>nicht ausreichend | Daten für Analyse nicht<br>ausreichend                               |
| Kognitive<br>Verhaltenstherapien (1)        | <b>SMD -0.40 (-0.62, -0.17)</b> | SMD -0.64 (-1.31, 0.03)                | <b>SMD - 0.46 (-0.77, -<br/>0.15)</b>  | SMD -0.19 (-0.58, 0.21)  |



|                               |                                     |                                     |                                     |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Therapeutisches Schreiben (5) | Daten für Analyse nicht ausreichend |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|

SMD= standardisierte Mittelwertdifferenz; **Signifikante und klinisch relevante SMD sind fett markiert**; ; n.s. = nicht signifikant

## Literatur

1. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W (2013) Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 9:CD009796.
2. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W (2013) Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med 2013:962741.
3. Häuser W, Nothacker M (2017) Leitlinienreport. Schmerz 31: im Druck
4. Kaiser U, Nilges P (2015) [Behavioral concepts in the treatment of chronic pain]. Schmerz 29:179-85.
5. Köllner V, Häuser W, Klimczyk K, Kühn-Becker H, Settan M, Weigl M, Bernardy K; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz 26:291-6.
6. Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S (2013) A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. J Psychosom Res 75:500-10
7. Meeus M, Nijs J, Vanderheiden T, Baert I, Descheemaeker F, Struyf F (2015) The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. Clin Rehabil 29:221-33.
8. Minelli A, Vaona A (2012) Effectiveness of cognitive behavioral therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a meta-analytic literature review. Reumatismo 64:151-7

9. National Center for Complementary and Alternative Health. What is complementary, alternative or integrative health?

<https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>. Zugriff 31. Januar 2016

10. Petzke (2017) Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung. Schmerz, 31, im Druck

11. Scheidt CE, Waller E, Endorf K, Schmidt S, König R, Zeeck A, Joos A, Lacour M (2013) Is brief psychodynamic psychotherapy in primary fibromyalgia syndrome with concurrent depression an effective treatment? A randomized controlled trial. Gen Hosp Psychiatry 35:160-7

12. Schiltenswolf (2017). Physiotherapie beim FMS. Schmerz 31, im Druck

13. Theadom A, Copley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K (2015) Mind and body therapy for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001980.

14. Zech N, Hansen E, Bernardy K, Häuser W (2017) Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pain 21:217-227.

## 8. Medikamentöse Therapie

### Vorbemerkungen

**a. Evidenzbasierte Feststellung: Es gibt in Deutschland kein explizit für das FMS zugelassenes Medikament. Konsens**

b. Quantitative Analysen wurden für Medikamentenklassen und nicht für einzelne Medikamente durchgeführt. Ausgenommen wurden von diesem Vorgehen die Medikamente Amitriptylin, Duloxetin, Milnacipran, Quetiapin und Pregabalin, da für diese Medikamente mehrere große Studien im Rahmen der Zulassungsverfahren vorlagen (Ausnahme Quetiapin).

c. Fast alle Medikamente können seltene schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Im Falle des FMS, bei dem die Lebenserwartung normal ist und eine medikamentöse Therapie nicht zwingend notwendig ist, sind die möglichen Risiken einer medikamentösen Therapie noch genauer gegenüber dem möglichen Nutzen abzuwägen als bei Krankheiten, die mit einer eingeschränkten Lebenserwartung verbunden sind und bei denen eine medikamentöse Therapie die Mortalität reduziert (z. B. antihypertensive Therapie bei arterieller Hypertonie). Weiterhin sind der potentielle Nutzen und Risiken von nicht-medikamentösen Behandlungsalternativen bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Beim FMS stehen mit aerobem Training und kognitiver Verhaltenstherapie Therapieverfahren zur Verfügung, die sich in ihrer Wirksamkeit auf Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht von medikamentösen Therapien des FMS unterscheiden (22), die aber im Vergleich zu Medikamenten kein oder ein sehr geringes Risiko an schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweisen. Weiterhin ist die Überlegenheit von nicht-medikamentösen Therapieverfahren im Vergleich zu medikamentösen Verfahren im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen bei mehr Hauptsymptomen des FMS (Schmerz, Müdigkeit, Schlafprobleme, gesundheitsbezogene Lebensqualität) nachweisbar (25).

d. Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zur medikamentösen Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen

e. Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

## Empfehlungen

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der zeitlich befristete Einsatz von Amitriptylin (10-50 mg/d) \* sollte empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz mäßig. Empfehlung. Starker Konsens.**

**\* Amitriptylin ist in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, aber zur Therapie chronischer Schmerzen im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes zugelassen.**

Kommentar: Die Literatursuche fand vier systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse (12, 21, 25,27). Die größte Zahl von Studien/Patientinnen wurde in den systematischen Review mit Metaanalyse der Version 2.0 dieser Leitlinie eingeschlossen (27). Der systematische Review schloss 10 RCTs mit 608 Patientinnen in den Vergleich Amitriptylin und Placebo ein. Die Studiendauer lag zwischen sechs und 24 Wochen. Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Die meisten analysierten RCTs schlossen Patientinnen mit depressiven und Angststörungen nicht aus. Es fand sich kein statistischer Hinweis auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde wegen Einschränkungen der Studiendesigns um eine Stufe abgewertet. Die Effektstärken auf Schmerz, Schlafprobleme und Müdigkeit waren mäßig, auf HRQoL gering. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen unterschieden (14.2%) sich nicht signifikant von Placebo (siehe Tabelle 1) (27). Die Nebenwirkungen wurden in den Studien nicht ausreichend systematisch erfasst. In den Fachinformationen sind subjektiv relevante Nebenwirkungen mit >10% Unterschied zu Placebo (z. B. Benommenheit, Mundtrockenheit) sowie sehr seltene (<0.1%) potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z. B. toxische Leber- und Knochenmarkschädigung) beschrieben.

Amitriptylin ist in Deutschland zur Therapie chronischer Schmerzen im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes zugelassen.

Auf Grund von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad.

## Duloxetin

**Evidenzbasierte Empfehlung: Eine zeitlich befristete Therapie mit Duloxetin (60 mg/d) \* sollte bei FMS-Patienten mit komorbider Major Depression und/oder generalisierter Angststörung empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz gering. Empfehlung. Starker Konsens**

\* Duloxetin ist in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, jedoch zur Therapie von depressiven Störungen (Major Depression) und generalisierter Angststörung zugelassen.

Kommentar: Die Literatursuche fand fünf systematische Übersichtsarbeiten (12,15, 18, 25, 27). Ein Cochrane Review analysierte nur Schmerz, Verträglichkeit und Sicherheit und nicht die Zielvariablen Schlaf, Müdigkeit und HRQoL (25). Die größte Zahl von Studien/Patientinnen wurde in dem Cochrane Review (15) eingeschlossen. Dieses Cochrane Review schloss 10 RCTs mit 6038 Patientinnen in den Vergleich Duloxetin und Placebo ein. Die Studiendauer lag zwischen 12 und 27 Wochen. Vier Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Die Mehrzahl der Studien schloss Patientinnen mit depressiven Symptomen (erhöhte Depressivität bzw. Major Depression) und generalisierter Angststörung ein. Angaben zu der Häufigkeit der Schweregrade (leicht, mittel, schwer) der depressiven Störungen wurden in den Originalarbeiten nicht gemacht. Es fand sich kein statistischer Hinweis auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde wegen Indirektheit und Publikationsbias (alle Studien von Hersteller des Medikamentes finanziell unterstützt) um zwei Stufen abgewertet. Die Effektstärken für Schmerz, Müdigkeit und HRQoL waren gering. Die Abbruchraten waren höher (17.8%) unter Duloxetin als unter Placebo (siehe Tabelle 1). Sehr seltene schwere (potentiell lebensbedrohliche) Komplikationen wie Suizidalität und Leberschädigung sind unter Duloxetin beschrieben (15).

Duloxetine ist in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, aber zur Behandlung der Major Depression und der generalisierten Angststörung zugelassen.

Auf Grund von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad.

## **Pregabalin**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Eine zeitlich befristete Therapie mit Pregabalin (150-450 mg/d) sollte bei FMS-Patienten mit komorbider generalisierter Angststörung empfohlen werden \*. EL1a. Qualität der Evidenz gering. Empfehlung. Starker Konsens**

\* Pregabalin ist in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, jedoch zur Therapie von neuropathischen Schmerzen und generalisierter Angststörung zugelassen.

Kommentar: Die Literatursuche fand vier systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analyse (25, 27, 29,33). Ein Cochrane Review analysierte nur Schmerz, Verträglichkeit und Sicherheit und nicht die Zielvariablen Schlaf, Müdigkeit und HRQoL (33). Die größte Zahl von Studien/Patientinnen mit den für die Leitlinie relevanten Zielvariablen wurde im Cochrane Review von Üçeyler (29) eingeschlossen. Die Studiendauer lag zwischen 12 und 26 Wochen. Drei Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Die Studien schlossen Patientinnen mit Major Depression und Angststörungen aus. Es fand sich kein statistischer Hinweis auf einen Publikationsbias. Alle Studien waren vom Hersteller des Medikamentes finanziell unterstützt. Die Qualität der Evidenz wurde wegen Indirektheit und Publikations-/Finanzierungsbias um zwei Stufen abgewertet.

Die Effektstärken für Schmerz und Schlafstörungen waren gering, für Müdigkeit und HRQoL nicht substantiell. Die Abbruchraten waren bei Pregabalin (19.4%) signifikant höher als unter Placebo (siehe Tabelle 1). Sehr seltene (<0.1%) schwere Komplikationen wie Angioödem und Herzinsuffizienz sind unter Pregabalin beschrieben (29). Pregabalin ist in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, aber

zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und der generalisierten Angststörung zugelassen.

Auf Grund von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad.

### **Offene Empfehlungen**

**Antipsychotika: Eine zeitlich befristete Therapie mit Quetiapin (50-300 mg/d)\* kann bei FMS-Patienten mit komorbider Major Depression bei fehlendem Ansprechen auf Duloxetin erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz sehr gering. Offene Empfehlung. Konsens**

**\*Quetiapin ist in Deutschland als add-on zu Antidepressiva zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben, zugelassen.**

Kommentar: Die Literatursuche fand eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-analyse (31). Es wurden nur RCTs mit Quetiapin gefunden.

Dieses Cochrane Review schloss drei Placebo-kontrollierte RCTs mit 206 Patientinnen und einer Studiendauer von 8-12 Wochen ein. Jede Studie hatte in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool ein hohes Verzerrungsrisiko. Die Studien schlossen Patienten mit Major Depression ein, jedoch mit Angststörungen aus. Es fand sich kein statistischer Hinweis auf einen Publikationsbias. Alle Studien wurden durch den Hersteller des Medikamentes finanziell unterstützt. Es erfolgt eine Abstufung der Qualität der Evidenz nach GRADE um drei Stufen (Einschränkungen des Studiendesigns, Indirektheit, Ungenauigkeit).

Quetiapin führte im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch bedeutsamen Schmerzreduktion von 30% und mehr sowie Verbesserung der HRQoL. Die Effektstärke für Schlaf war mäßig. Nach den vorgegebenen Kriterien war die

Verträglichkeit schlecht (Abbruchrate 25%), jedoch ohne signifikanten Unterschied zu Placebo. Es fand sich kein klinisch signifikanter Unterschied bzgl. Sicherheit zu Placebo. Eine relevante Gewichtszunahme fand sich signifikant häufiger unter Quetiapin als unter Placebo (31). Sehr seltene (<0.1%) schwerwiegende Nebenwirkungen sind in der Literatur beschrieben (siehe Tabelle 1).

Quetiapin ist in Deutschland als add-on zu Antidepressiva zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben, zugelassen.

In einer nicht-verblindeten RCT mit 90 Patientinnen über 12 Wochen mit FMS-Patienten mit und ohne Major Depression fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Quetiapin (flexibel zwischen 50 und 300 mg/d) und Amitriptylin (flexibel 10 bis 75 mg/d) in der durchschnittlichen Reduktion von Schmerz, Müdigkeit und Schlafstörungen, Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit. Signifikant mehr Patientinnen brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab unter Quetiapin als unter Amitriptylin (31).

Auf Grund der ungenügenden Quantität der Evidenz erfolgte die Abstufung des Evidenzlevels um einen Grad. Auf Grund der eingeschränkten Verfügbarkeit und von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um zwei Grade.

**Eine zeitlich befristete Therapie mit Duloxetin (60mg/d) bei Patientinnen ohne komorbide depressive Störung oder generalisierter Angststörung bzw. Pregabalin (150-450 mg/d) bei Patientinnen ohne komorbide generalisierte Angststörung kann erwogen werden, wenn eine leitliniengerechte Therapie mit Amitriptylin kontraindiziert ist bzw. nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde ("off-label-use"). EL1a, offene Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Obwohl in die Studien Patientinnen mit erhöhter Depressivität (entsprechend Fragebogen) eingeschlossen wurden, ist die Zulassung beschränkt.

Deshalb sind beim Einsatz von Duloxetin bei Patientinnen ohne komorbide depressive Störung oder generalisierter Angststörung die Kriterien des "off label use"-Kriterien zu berücksichtigen:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende Alternativen - Heilversuch.

Ein "off-label-use" ist nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen sind auf den Umstand des "off label use" und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Subgruppenanalysen der RCTs zeigten, dass sich Patientinnen mit und ohne Major Depression sich nicht signifikant im Ausmaß der Schmerzreduktion unterschieden (20)

### **Serotonin-Wiederaufnahmehemmer SSRI**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der zeitlich befristete Einsatz von Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (Fluoxetin 20-40mg/d, Paroxetin 20-40 mg/d) \* kann bei komorbiden depressiven und Angststörungen erwogen werden. EL 2a (Abwertung um eine Stufe). Qualität der Evidenz sehr gering. Offene Empfehlung. Starker Konsens**

**\* Die genannten SSRI sind in Deutschland zur Therapie von depressiven und Angststörungen, nicht jedoch zur Therapie des FMS zugelassen.**

Kommentar: Die Literatursuche fand vier systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analyse (12, 25,27,30). Die größte Zahl von Studien/Patientinnen wurde von Walitt (30) eingeschlossen. Dieses Cochrane Review schloss 6 RCTs (je zwei mit

Paroxetin und Citalopram, drei mit Fluoxetin) mit 383 Patientinnen in den Vergleich Pregabalin und SSRI ein. Die Studiendauer lag zwischen 4 und 16 Wochen.

Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Alle Studien schlossen Patientinnen mit Major Depression aus. Es fand sich kein statistischer Hinweis auf einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde wegen Indirektheit, Ungenauigkeit und Inkonsistenz um drei Stufen abgewertet.

SSRI waren Placebo in der klinisch bedeutsamen Häufigkeit einer mindestens 30% Schmerzreduktion und der Häufigkeit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der HRQOL überlegen. Die Abbruchraten unterschieden sich nicht signifikant von Placebo (siehe Tabelle 1). Sehr seltene (<0.1%) schwere Komplikationen wie Suizidalität und gastrointestinale Blutungen sind unter SSRI beschrieben (28). SSRI sind in Deutschland nicht zur Therapie des FMS, aber zur Behandlung von depressiven Störungen und der generalisierten Angststörung zugelassen.

Auf Grund der ungenügenden Quantität der Evidenz erfolgte die Abstufung des Evidenzlevels um einen Grad. Auf Grund der eingeschränkten Verfügbarkeit und von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patientinnen vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad.

## **Kein Konsens**

### **Tramadol\***

**Zeitlich befristeter Einsatz von Tramadol (50-400 mg/d). Evidenzlevel 2a. Qualität der Evidenz sehr gering. Mehrheitliche Zustimmung. Keine evidenzbasierte Empfehlung, da kein Konsens.**

**\*Tramadol ist in Deutschland zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen zugelassen.**

Kommentar: Eine Stellungnahme zu Tramadol erfolgte aus zwei Gründen: Das Medikament wird in Deutschland häufig beim FMS verschrieben (14). Die S3-Leitlinie

zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen gab eine offene Empfehlung zur Verwendung von Tramadol beim FMS (16). Eine systematische Übersicht fand zwei Studien mit Tramadol (16). Die Studien hatten kein hohes Verzerrungsrisiko in einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Eine Studie schloss Patientinnen mit Major Depression aus (26), die andere Studie machte keine Angaben zu Ausschlusskriterien wegen psychischer Störungen (4). Beide Studien waren durch die Hersteller der Medikamente finanziert. Es erfolgt eine Abstufung der Qualität der Evidenz nach GRADE um drei Stufen (Indirektheit, Ungenauigkeit, Finanzierungsbias).

Es wurde eine Placebo-kontrollierte RCT mit Tramadol retardiert (50-400 mg/d) mit einem Enriched Enrolment Randomized withdrawal (EERW) Design mit 69 Patientinnen über 6 Wochen durchgeführt (25). Es wurde eine Placebo-kontrollierte RCT mit einem Paralleldesign mit Tramadol retardiert (150-300 mg/d)/Paracetamol (1300-2600 mg/d) bei 315 Patientinnen über 12 Wochen durchgeführt (Bennett 2003). Tramadol war Placebo in der Häufigkeit starker Schmerzreduktion („a lot of pain relief“) (47% vs. 14%) klinisch relevant überlegen. Tramadol und Tramadol/Paracetamol führten zu höheren Abbruchraten wegen Nebenwirkungen als Placebo. Relevante Nebenwirkungen (z. B. süchtige Verwendung) sind in der Literatur beschrieben. Die positive Wirkung von Tramadol ist möglicherweise durch die Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin bedingt.

Auf Grund der ungenügenden Quantität der Evidenz erfolgte die Abstufung des Evidenzlevels um einen Grad. Auf Grund von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad.

Auf Grund einer nur mehrheitlichen Zustimmung erfolgte nach dem Regelwerk der AWMF keine offene Empfehlung.

## **Stark negative Empfehlungen**

### **Antivirale Substanzen**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Antivirale Substanzen sollen nicht eingesetzt werden. EL 2b, stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### **Anxiolytika**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Anxiolytika sollen nicht eingesetzt werden. EL2a, stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### **Dopaminagonisten**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Dopaminagonisten sollen nicht eingesetzt werden. EL2a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

**Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Therapie mit Milnacipran 100-200 mg/d \* soll nicht empfohlen werden. EL1a. Qualität der Evidenz sehr gering.**

### **Konsens**

**\*Milnacipran ist in Deutschland zur Behandlung der Major Depression zugelassen**

Kommentar: Die Literatursuche fand fünf systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-analyse (6,12,15, 25,27). Ein Cochrane Review (6) analysierte nur Schmerz, Verträglichkeit und Sicherheit und nicht Müdigkeit, Schlaf und HRQoL. Die größte Zahl von Studien/Patientinnen mit denen für die Leitlinie relevanten Zielvariablen wurde in den Cochrane Review von Häuser (15) eingeschlossen. Dieser Cochrane

Review schloss 5 RCTs mit 4110 Patientinnen in den Vergleich Milnacipran und Placebo ein. Die Studiendauer lag zwischen 8 und 27 Wochen. Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Alle Studien schlossen Patientinnen mit Major Depression und Angststörungen aus. Es fand sich kein Hinweis auf Verzerrung der Aussage durch einen Publikationsbias. Alle Studien waren durch den Hersteller des Medikamentes finanziell unterstützt. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde wegen Einschränkungen des Studiendesigns, Indirektheit und Finanzierungsbias um drei Stufen abgewertet. Eine substantielle Schmerzreduktion war signifikant häufiger bei Milnacipran als bei Placebo, jedoch klinisch nicht relevant. Die Effektstärken für Müdigkeit und HRQoL waren nicht substantiell, für Schlaf nicht signifikant. Die Abbruchraten waren signifikant höher unter Milnacipran als unter Placebo (siehe Tabelle 1). Sehr seltene (<0.1%) schwere (potentiell lebensbedrohliche) Komplikationen wie Suizidalität und Leberschädigung sind unter Milnacipran beschrieben (15). In einer RCT mit 107 Patientinnen, die auf eine mindestens vierwöchige Therapie mit Duloxetin 60 mg nicht angesprochen hatten, und die im 4:1 Verhältnis auf 100 mg Milnacipran bzw- Placebo über 100 mg/d Milnacipran umgesetzt wurden, gaben 25.3% der Patientinnen in der Milnacipran und 14.3% der Patienten in der Placebogruppe eine 50% und größere Schmerzreduktion an ( $p=0.29$ ) (2). Milnacipran ist in Deutschland zur Therapie der Major Depression seit Sommer 2016 zugelassen und verfügbar.

Auf Grund der nicht ausreichenden Wirksamkeit der geringen Patientenakzeptanz (Abbruchrate >20% in den Studien) und von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine stark negative Empfehlung.

### **Hormone (Calcitonin, Testosterone, Östrogene, Glukosteroide, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Hormone (Calcitonin, Testosterone, Östrogene, Glukosteroide, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon) sollen nicht empfohlen werden. EL3a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Hypnotika**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Hypnotika sollen nicht empfohlen werden. EL3a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Interferone**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Interferone sollen nicht empfohlen werden. EL3a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Intravenöses Ketamin**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Intravenöses Ketamin soll nicht empfohlen werden. EL 4a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Lokalanästhetika**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Intravenöse Lokalanästhetika sollen nicht empfohlen werden EL3a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Natriumoxybat**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Natriumoxybat soll nicht empfohlen werden.**

**EL1a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand drei systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse (12, 13, 27). Die US-amerikanische und europäische Arzneimittelbehörde verweigerte die Zulassung des Medikamentes für FMS wegen Sicherheitsbedenken. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Starke Opioide**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Starke Opioide sollen nicht empfohlen werden.**

**EL 4b. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie beibehalten. Die stark negative Empfehlung wird durch die Ergebnisse des deutschen Fibromyalgieverbraucherberichtes (Querschnittsstudie) sowie durch prospektive Beobachtungsstudien mit nordamerikanischen Patienten unterstützt. Im deutschen Fibromyalgie Verbraucherbericht bewerteten die teilnehmenden 1661 FMS-Patientinnen den Nutzen und Schaden bisher von ihnen durchgeführten Therapien. Starke Opioide waren die Medikamentenklasse, die am schädlichsten bewertet wurde (14). Bei kanadischen (8) und US-amerikanischen FMS-Patientinnen (24) war die Einnahme von starken Opioiden (im Vergleich zur Medikation ohne Opioide bzw. zu Tramadol) mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert.

## **Serotoninrezeptor (5HT3) - Antagonisten**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Serotoninrezeptor (5HT3) - Antagonisten sollen nicht empfohlen werden. EL3a. Stark negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die stark negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## Negative Empfehlungen

### Cannabinoide

**Evidenzbasierte Empfehlung: Cannabinoide sollten nicht empfohlen werden. EL3a, negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand drei systematische Übersichtsarbeiten (9,10,27). Die beiden RCTs mit Nabilon, einem synthetischen Cannabinoid, der Version 2.0 der Leitlinie wurden auch in einer aktuellem systematischen Übersichtsarbeit analysiert, der zu denselben negativen Schlussfolgerungen bzgl. der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nabilon im Vergleich zu Placebo oder Amitriptylin kam (9,27). RCTs mit anderen Cannabinoiden inkl. sog. Medizinalhanf wurden nicht gefunden. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### Flupirtin

**Evidenzbasierte Feststellung: Eine Behandlung mit Flupirtin sollte nicht empfohlen werden. EL4. Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### Monoaminoxidasehemmer

**Evidenzbasierte Empfehlung: Monoaminoxidasehemmer sollten nicht empfohlen werden. EL2a (Abwertung). Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche fand zwei systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analyse (27,28). Die Evidenzstufe wurde wegen der unzureichenden Quantität der Evidenz abgewertet. Ein Cochrane Review schloss dieselben beiden RCTs ein wie die Metaanalyse der Version 2.0 der Leitlinie und kam zur Schlussfolgerung, dass die positiven Wirkungen dieser Substanzklasse auf Schmerz auf Grund der methodischen Einschränkungen der Studien mit Vorsicht zu interpretieren sind (28). Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### **Muskelrelaxantien**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Muskelrelaxantien sollten nicht empfohlen werden EL2a. Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### **Nichtsteroidale Antirheumatika**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Nichtsteroidale Antirheumatika sollten nicht empfohlen werden EL3a. Negative Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die negative Empfehlung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

**Keine positive oder negative Empfehlung möglich**

### **Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol**

**Evidenzbasierte Feststellung: Aufgrund fehlender Studien ist keine positive oder negative Empfehlung für Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol möglich. Starker Konsens**

**Kommentar:** Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Gabapentin**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Studienlage ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

**Kommentar:** Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

## **Guaifenesin**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Studienlage ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

**Kommentar:** Eine Stellungnahme zu Guaifenesin wurde auf Wunsch der Patientenvertreter aufgenommen, da immer wieder Betroffene auf Grund von Internetberichten nach diesem Medikament fragen. Es liegt eine RCT vor (3). 40 FMS-Patientinnen wurden für 48 Wochen lang nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Dr. St. Amand war beratend beteiligt. Weder die Patienten noch die Ärzte wussten, welcher Patient mit Guaifenesin (1200 mg/ Tag) und welcher mit einem Scheinmedikament behandelt wurden. Beide Gruppen erhielten Informationen, salicylathaltige Produkte zu vermeiden. Die mit Guaifenesin behandelten Patientinnen zeigten leichte Verbesserungen in Lebensqualität, Muskelkraft, Ausdauer und Schmerz, jedoch auch die Patientinnen in der Gruppe mit dem Scheinmedikament. So verbesserte sich der "Total myalgic score" der Scheinmedikament-Gruppe von 36 auf 29, während der Wert der Guaifenesin-Gruppe von 33 auf 26 sank. Schwerwiegende Nebenwirkungen von Guaifenesin sind nicht bekannt. Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Benommenheit, Übelkeit, Brechreiz und dünne Stühle. Die Autoren der Studie schließen: „ Es besteht kein Zweifel, dass vielen Patientinnen durch Dr. Amand geholfen wurde, und man kann nur spekulieren warum. Die Studie liefert einen überzeugenden Beweis, dass die Verbesserung nicht auf einen krankheitsspezifischen Effekt von Guaifenesin auf

die Pathophysiologie des FMS zurückzuführen ist (3)“ (Übersetzung ins Deutsche durch Verfasser).

### **Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NRI):**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Studienlage ist für Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NRI) weder eine positive noch eine negative Empfehlung möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 der Leitlinie (27) beibehalten.

### **Tilidin**

**Evidenzbasierte Feststellung: Aufgrund fehlender Studien ist zu Tilidin weder eine positive noch negative Empfehlung möglich. Konsens. Starker Konsens**

Kommentar: Die Literatursuche ergab keine relevanten Treffer. Daher wurde die Feststellung der Version 2.0 der Leitlinie (27) für beibehalten.

### **Weitere Medikamente**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Studienlage ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung zu Vitamin D, Memantin, Mirtazapin, Oxytocin Nasenspray, Melatonin, Naltrexon, topischem Capsaicin und Esreboxetin sowie der Kombination von Pregabalin und Duloxetin möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Je eine RCT wurde publiziert zu Vitamin D (32), Memantine (23), Mirtazapin (35), Oxytocin Nasenspray (19), Melatonin (7), Naltrexon (34), topisches Capsaicin (5), Esreboxetin (1) und zur Kombination von von Pregabalin und Duloxetin (11). Die Studie mit Esreboxetin wegen der strategischen Ausrichtung der Pharmafirma gestoppt. Das Medikament ist nicht auf dem freien Markt verfügbar.

Tabelle 1: Ergebnisse medikamentöser Therapie im Vergleich zu Placebo am Therapieende

| Substanz<br>Referenz          | Schmerz (95%<br>CI)   | Schlafproblem<br>e (95% CI)          | Müdigkeit<br>(95% CI)                | Gesundheitsbezogen<br>e Lebensqualität /<br>Beeinträchtigung<br>(95% CI) | Akzeptanz<br>(Abbruchrate) im<br>Vergleich zu<br>Placebo;<br><br>Relevante<br>Nebenwirkungen<br>(Auswahl) | Sicherheit<br>(schwerwiegende<br>Nebenwirkungen)<br>(Auswahl)   |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| Amitri-<br>ptylin<br><br>(26) | <b>SMD -0.51 [-<br/>0.78, -0.24]</b>                                    | <b>SMD -0.62 [-<br/>0.94, -0.31]</b> | <b>SMD -0.57 [-<br/>0.93, -0.21]</b> | <b>SMD -0.25 [-0.50,<br/>0.00]</b>                                       | 14.2% vs.18.2%;<br><br>Gewichtszunahm<br>e, Benommenheit  | Sehr seltene (<0.1%)<br>potentiell<br>lebensbedrohliche<br>Nebenwirkungen (z. B.<br>toxische Leber- und<br>Knochenmarkschädigung) beschrieben |
| Duloxetin<br><br>(14)         | 50%<br>Schmerzreduktio<br>n<br><br>30.4% vs.19.9%<br><br>NNTB 11 (9-15) | Nicht<br>signifikant                 | SMD -0.14 (-<br>0.19, -0.08)         | <b>SMD -0.20 (- 0.25, -<br/>0.14)</b>                                    | 17.8% vs. 10.6%;<br><br>NNTH<br><br>Übelkeit  | Suizidalität,<br>Leberschädigung  |
| Milnacipra                    | 50%   | Nicht                                | SMD -0.14 (-                         | SMD -0.18 (-0.24,-   | 20.6% vs. 10.9%;  | Suizidalität,   |

|                    |   |                                 |                         |   |   |  |
|--------------------|---|---------------------------------|-------------------------|---|---|--|
| n<br>(14)          | Schmerzreduktion<br>30.9% vs. 19.9%<br>NNTB 11 (9-15)   | signifikant                     | 0.19, -0.08)            | 0.11)   | NNTH 11 (9,16);<br>Übelkeit   | Leberschädigung,<br>arterielle Hypertonie    |
| Pregabalin<br>(28) | 50%<br>Schmerzreduktion<br>22.2% vs. 13.7%<br>NNTB 12( 9,21)  | <b>SMD -0.35 (-0.47,-0.23)</b>  | -0.17; (-0.25, -0.09;   | SMD -0.17 (0.26 , -0.09)  | 19.4% vs. 11.0%;<br>NNTH 12 (9,17)<br><br>Ödeme;<br>Gewichtszunahme | Angioödem,<br>Herzinsuffizienz               |
| Quetiapin<br>(30)  | 30%<br>Schmerzreduktion 24.4% vs. 11.0% NNTB 8 (5,100)<br><br>50%<br>Schmerzreduktion nicht signifikant | <b>SMD -0.67 [-1.10,- 0.23]</b> | Unzureichende Datenlage | <b>Klinisch bedeutsame Verbesserung 49.5% vs. 32.3%</b><br><br><b>NNTB 5 (3,20)</b> | 25.2% vs. 22.2%<br><br>Gewichtszunahme, Benommenheit                | Metabolisches Syndrom;<br>akute Pankreatitis |
| SSRI               | 30%<br>Schmerzreduktion   | Nicht signifikant               | Nicht signifikant       | <b>Klinisch bedeutsame</b>  | 15.8% vs. 10.1%<br><br>Nur in 2 Studien                             | Suizidalität,<br>gastrointestinale           |

|      |                 |  |  |                        |           |           |
|------|-----------------|--|--|------------------------|-----------|-----------|
| (29) | n               |  |  | <b>Verbesserung</b>    | berichtet | Blutungen |
|      | 32.6% vs. 22.8% |  |  | <b>29.8% vs. 16.0%</b> |           |           |
|      | NNTB 10 (5,100) |  |  | <b>NNTB 7(4,17)</b>    |           |           |

NTB = Number needed to benefit; SMD= standardisierte Mittelwertdifferenz; **klinisch bedeutsame NNT und SMD sind fett markiert**

## Literatur

1. Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, Ellis A, Hughes B (2012) Safety and efficacy of esreboxetine in patients with fibromyalgia: a fourteen-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 64:2387-97.
2. Bateman L, Palmer RH, Trugman JM, Lin Y(2013) Results of switching to milnacipran in fibromyalgia patients with an inadequate response to duloxetine: a phase IV pilot study. *J Pain Res* 6:311-8.
3. Bennett RM, De Garmo P, Clark SR (1996) A Randomized, Prospective, 12 Month Study To Compare The Efficacy Of Guaifenesin Versus Placebo In The Management Of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 39 : S212
4. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N (2003) Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 114:537-45
5. Casanueva B, Rodero B, Quintial C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA (2013) Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 33:2665-70
6. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ (2015) Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD008244
7. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, Xavier F, de Souza IC, Deitos A, Torres IL, Caumo W (2014) Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 15:40.
8. Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y (2013) Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat* 2013:898493

9. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W (2016) Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis) : A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz* 30:47-61.
10. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, Landry T, Leclercq S, Mcdougall JJ, Shir Y, Shojanian K, Walsh Z (2016) Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:681-8.
11. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, DuMerton-Shore D, Walker S (2016) Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 157:1532-40.
12. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C (2012) The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 26:297-307.
13. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Tölle TR, Wolfe F (2012) Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 30:78-87.
14. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Thoma R, Winkelmann A (2012) [German fibromyalgia consumer reports. Benefits and harms of fibromyalgia syndrome therapies]. *Schmerz* 26:150-9.
15. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B (2013) Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst1*:CD010292.
16. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz

H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2015) [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz* 29:109-30.

17. Häuser W., Nothacker M (2017). Leitlinienreport. *Schmerz* 31: im Druck

18. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ (2014) Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007115.

19. Mamei S, Pisanu GM, Sardo S, Marchi A, Pili A, Carboni M, Minerba L, Trincas G, Carta MG, Melis MR, Agabio R (2014) Oxytocin nasal spray in fibromyalgic patients. *Rheumatol Int* 34:1047-52.

20. Marangell LB, Clauw DJ, Choy E, Wang F, Shoemaker S, Bradley L, Mease P, Wohlreich MM (2011) Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *Pain* 152:31-7.

21. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ (2012) Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008242.

22. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P (2013) Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 72:955-62.

23. Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, Perez-Yus MC, Andres E, Fayed N, Lopez-Del-Hoyo Y, Magallon R, Roca M, Garcia-Campayo J (2014) Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain* 155:2517-25

24. Peng X, Robinson RL, Mease P, Kroenke K, Williams DA, Chen Y, Faries D, Wohlreich M, McCarberg B, Hann D (2015) Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clin J Pain* 31:7-13.

25. Perrot S, Russell IJ (2014) More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain* 18:1067-80.

26. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA (2000) Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 6:250-7.
27. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Üçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz* 26:297-310.
28. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B (2012) Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD009807.
29. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W (2013) Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010782.
30. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome (2015) *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD011735.
31. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Philipps T, Häuser W (2016) Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 7:CD011694
32. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M (2014) Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 155:261-8.
33. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpää M, Kalso EA (2013) Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010567
34. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S (2013) Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum* 65:529-38.
35. Yeephu S, Suthisisang C, Suttiruksa S, Prateepavanich P, Limampai P, Russell IJ. Efficacy and safety of mirtazapine in fibromyalgia syndrome patients: a randomized placebo-controlled pilot study (2013) *Ann Pharmacother* 47:921-32.



## 9. Multimodale Therapie

Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zur multimodalen Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

### Multimodale Therapie

**Evidenzbasierte Empfehlung: Multimodale Therapie \*soll empfohlen werden.**

**EL1a. Qualität der Evidenz mäßig. Starker Konsens**

**\*Multimodal:** Kombination von mindestens einem aktivierenden Verfahren (Ausdauer,- Kraft,- Flexibilitätstraining) mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren (Patientenschulung und/oder kognitive Verhaltenstherapie)

### Therapieintensität multimodale Therapie

**Evidenzbasierte Empfehlung: Ein multimodales Therapieprogramm soll mindestens 24 Therapiestunden umfassen. EL1a. Starker Konsens.**

Kommentar: Eine international einheitliche Definition von "multimodaler Therapie" liegt nicht vor. Eine Special Task Force der International Association of the Study of Pain IASP bereitet aktuell ein Positionspapier zur multimodalen Therapie vor (Treede, 2016, persönliche Mitteilung). Unter „multidisciplinary approaches“ werden in der internationalen Literatur zum FMS die Kombination von mindestens einem aktivierenden Verfahren (Ausdauer,- Kraft,- Flexibilitätstraining) mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren (Patientenschulung und/oder kognitive Verhaltenstherapie) verstanden (3).

Eine solche ambulante multimodale Therapie ist im deutschen Gesundheitswesen zwar durch Addition verschiedener ambulanter Therapieformen grundsätzlich

durchführbar (z.B. Funktionstraining und ambulante Psychotherapie), in der praktischen Umsetzung sind aber weder Standards noch Kriterien für solche Konzepte definiert. Insbesondere für die notwendige inhaltliche und zielorientierte Absprache in regelmäßigen Abständen gibt es in der Praxis keine Vorgaben. Darüber hinaus sind weder entsprechende Konzepte noch die interprofessionelle Therapieabstimmung in den entsprechenden Leistungskatalogen hinterlegt. Vielerorts ist die Versorgung mit adäquat geschulten Physio- und Psychotherapeuten nicht gegeben.

Im deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ist die multimodale Therapie im Rahmen von multimodalen Komplexbehandlungen durchführbar, z. B. einer (teil-)stationären multimodalen Schmerztherapie (OPS Ziffer 8-91c bzw. 8-918.x), einer stationären psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhausbehandlung (OPS Ziffer 9-60.x bis 9-64x) oder einer physikalisch-medizinischen Komplexbehandlung (OPS 85- 63x) (2). Zur Indikationsstellung der multimodalen Therapie gibt das Kapitel Allgemeine Behandlungsgrundsätze weitere Empfehlungen (6).

Eine multimodale Schmerztherapie nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS Ziffer 8-918.x erfordert eine interdisziplinäre Diagnostik durch mindestens zwei Fachdisziplinen (obligatorisch eine psychiatrische, psychosomatische oder psychologische Disziplin) und ist durch die gleichzeitige Anwendung von mindestens drei der folgenden aktiven Therapieverfahren unter ärztlicher Behandlungsleitung definiert: Psychotherapie, spezielle Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Ergotherapie, medizinische Trainingstherapie, sensomotorisches Training, Arbeitsplatztraining, Kunst- oder Musiktherapie oder sonstige übende Therapien. Sie umfasst weiter die Überprüfung des Behandlungsverlaufs durch ein standardisiertes therapeutisches Assessment mit interdisziplinärer Teambesprechung (2). Der verantwortliche Arzt muss über die Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie verfügen.

Die genauen Inhalte der einzelnen Verfahren als Bestandteile der multimodalen Therapie sind in Deutschland nicht definiert. Aus Sicht der Betroffenen sind Selbstsicherheits- und Genusstraining sowie Vermittlung von Zuversicht und Selbstwirksamkeit wichtige Inhalte einer multimodalen Therapie.

In der durchgeführten Literatursuche wurden Studien als „multimodal“ in die Analyse eingeschlossen, wenn mindestens ein aktivierendes Verfahren mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren kombiniert wurde.

Die Literatursuche fand bei 83 Treffern eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus der zweiten Version dieser Leitlinie (1. Die in die Analyse eingeschlossenen Studien erfüllten die Kriterien einer multidisziplinären Behandlung. Ob die Kriterien der deutschen Prozedurbeschreibung multimodaler Therapie (Überprüfung des Behandlungsverlaufs durch ein standardisiertes therapeutisches Assessment mit interdisziplinärer Teambesprechung) erfüllt waren, lässt sich an Hand der Angaben der Publikationen nicht erschließen.

17 Studien mit 18 Studienarmen und mit 1572 Patientinnen und einer durchschnittlichen Studiendauer von 11 (3-26) Wochen wurden analysiert. Acht Studien führten Nachuntersuchungen nach durchschnittlich 8 (4-24) Monaten durch. 8/17 der Studien führten seelische Störungen als Ausschlusskriterium an. 7/17 Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko in mindestens einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool. Die Heterogenität der meisten Analysen war gering bzw. mäßig. Es fanden sich keine statistischen Hinweise für einen Publikationsbias. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde um eine Stufe wegen Einschränkungen des Studiendesigns abgewertet.

Die Effektstärken (Multimodale Therapie vs. Kontrollen [Warteliste, übliche Behandlung, Edukation, andere aktive Therapie) am Therapieende waren gering für Schmerz und Müdigkeit und mäßig für Lebensqualität. Die Effektstärken (Multimodale Therapie vs. Kontrollen) bei Nachuntersuchungen waren gering für Müdigkeit und Lebensqualität (siehe Tabellen 1 und 2). Eine Subgruppenanalyse zeigte einen signifikanten Effekt auf Schmerz, Müdigkeit und Lebensqualität erst bei Therapieprogrammen > 24 Stunden Dauer (höchste Therapiedauer der analysierten Studien: 64 Stunden).

Die Akzeptanz war mäßig (Abbruchrate 107/712=14.0%) und unterschied sich nicht signifikant von Kontrollen (14.2%) (1) Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst bzw. berichtet. Der klinischen Erfahrung nach hat multimodale Therapie keine relevanten Nebenwirkungen.

Die durchgeführten Analysen der Studien lassen keine Aussagen über die optimale Verteilung der Therapieeinheiten über die Zeit oder das optimale Verhältnis der einzelnen Komponenten zu.

In eine systematische Übersichtsarbeit zu Prädiktoren des Behandlungserfolges von multidisziplinären Behandlungen wurden 14 longitudinale kontrollierte und nicht-kontrollierte Studien eingeschlossen. Depression, hohes Beeinträchtigungserleben und starker Fatalismus waren mit einem schlechteren Ergebnis (Schmerz, körperliche Funktionsfähigkeit, Lebensqualität) und dysfunktionale und adaptive Bewältigungsprofile im Multidimensional Pain Inventory (MPI) und hohe Ausgangsschmerzniveaus mit einem guten Ergebnis assoziiert (5).

Tabelle 1: Ergebnisse der multimodalen Therapie im Vergleich zu Kontrollen am Therapieende (1)

| Schmerz (95% CI)                | Schlafprobleme (95% CI) | Müdigkeit (95% CI)              | Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Beeinträchtigung (95% CI) | Akzeptanz (Abbruchrate) im Vergleich Kontrolle | Sicherheit  |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|--|---|
| <b>SMD -0.42 [-0.58, -0.25]</b> | SMD -0.17 [-0.27, 0.61] | <b>SMD -0.48 [-0.76, -0.20]</b> | <b>SMD 0.53 [-0.67, -0.39]</b>                                 | 14.0% vs. 14.3%                                | Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet oder aus der Literatur bekannt |

Tabelle 2: Ergebnisse der multimodalen Therapie im Vergleich zu Kontrollen bei Nachuntersuchungen (1)

| Schmerz (95% CI)        | Schlafprobleme (95% CI) | Müdigkeit (95% CI)              | Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Beeinträchtigung (95% CI) |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|
| SMD -0.20 [-0.49, 0.08] | SMD 0.06 [-0.39, 0.51]  | <b>SMD -0.34 [-0.64, -0.05]</b> | <b>SMD -0.44 [-0.83, -0.06]</b>                                |

SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; klinisch bedeutsame SMDs sind fett markiert

## Literatur

1. Arnold B, Häuser W, Arnold M, Bernateck M, Bernardy K, Brückle W, Friedel E, Hesselschwerdt HJ, Jäckel W, Köllner V, Kühn E, Petzke F, Settan M, Weigl M, Winter E, Offenbächer M; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz 26:287-90.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. OPS 2016 <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/block-8-90...8-91.htm>. Zugriff 02.05.2016
3. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M (2009) Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Arthritis Rheum 61:216-24.
4. Häuser W, Nothacker M (2017) Leitlinienreport. Schmerz 31: im Druck
5. de Rooij A, Roorda LD, Otten RH, van der Leeden M, Dekker J, Steultjens MP (2013) Predictors of multidisciplinary treatment outcome in fibromyalgia: a systematic review. Disabil Rehabil 35:437-49.
6. Petzke F, Brückle W, Eidmann U, Heldmann P, Köllner V, Kühn T, Kühn-Becker H, Strunk-Richter M, Schiltenswolf M, Settan von Wachter M, Weigl M, Häuser W (2017) Aktualisierte Leitlinie und systematische Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten: Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom. Schmerz, 31 im Druck

## Komplementäre und alternative Verfahren

Die folgenden Feststellungen gelten für Erwachsene. Zu komplementären und alternativen Verfahren bei chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen bei Kindern und Jugendlichen wird auf das Kapitel „Kinder und Jugendliche“ verwiesen. Schlüsselempfehlungen sind rot markiert.

Einige aktuelle systematische Übersichtsarbeiten waren für die Fragestellungen der Leitlinie unbrauchbar: Ein Cochrane Review zu „Mind-Body Therapies“ beim FMS schloss Studien mit verschiedenen Formen psychologischer Behandlungen ein (16). Die Anzahl der eingeschlossenen Studien war geringer als in systematischen Übersichtsarbeiten zu den einzelnen psychologischen Verfahren, die im Kapitel „Psychotherapie“ der Leitlinie (8) berücksichtigt wurden. Eine systematische Übersichtsarbeit zu „Body Awareness Interventions“ schloss RCTs mit Hypnose, progressiver Muskelentspannung nach Jacobsen und Meditation ein (5). Hypnose und progressive Muskelentspannung nach Jacobsen und Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) werden in dieser Leitlinie zu den psychologischen Verfahren gezählt (9).

### Empfehlungen

#### Meditative Bewegungstherapien (Tai-Chi, Qi-Gong, Yoga)

**Evidenzbasierte Empfehlung: Meditative Bewegungstherapien (Tai-Chi, Qi-Gong, Yoga) sollen empfohlen werden. EL1a, Qualität der Evidenz sehr gering. Starker Konsens**

Kommentar: Unter meditativen Bewegungstherapien wurden Studien mit Body-Awareness-Therapie, Qi-Gong, Tai-Chi, Yoga und Feldenkrais subsummiert.

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Qi-Gong schloss sieben Studien mit 375 Patientinnen und einer Behandlungsdauer von 6-12 Wochen ein. Die Mehrzahl der Studien schloss Patientinnen mit seelischen Störungen ein. Die Autoren fanden keinen Hinweis für einen Publikationsbias. I<sup>2</sup> der meisten Vergleiche war > 75%. Die

Abwertung der Qualität der Evidenz erfolgte um drei Stufen wegen Einschränkungen des Studiendesigns, Inkonsistenz der Ergebnisse und Ungenauigkeit. Die Effektstärken am Therapieende im Vergleich zu Kontrollgruppen (Warteliste, übliche Behandlung, aktive Kontrollen) auf Schmerz, Schlaf und Müdigkeit waren mäßig (siehe Tabelle 1). Zwei Studien führten eine Nachuntersuchung nach 6 Monaten durch. Die Effektstärke von Qi-Gong im Vergleich zu Kontrollen war mäßig für Schmerz und Schlaf und hoch für gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils eine Studie) (siehe Tabelle 2). Abbruchraten wurden nicht analysiert. Drei Studien berichteten über unerwünschte Ereignisse. Zwei Studien berichteten keine unerwünschten Ereignisse, eine Studie über zwei unerwünschte Ereignisse, nämlich Schulterschmerz und Plantarfasziitis, welche sich spontan zurückbildeten. In der Subgruppenanalyse Qi-Gong gegen andere aktive Therapien fanden sich keine signifikanten Unterschiede in allen Zielvariablen (11).

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Tai-Chi schloss eine RCT mit Tai Chi und eine RCT mit Ai-Chi (Kombination Tai-Chi mit Qi-Gong im warmen Wasser) mit insgesamt 147 Patientinnen und einer Behandlungsdauer bzw. Nachuntersuchung von jeweils 12 Wochen ein (11). Eine Studie hatte in einem Item des Cochrane Risk of Bias Tool ein hohes Verzerrungsrisiko. Die Mehrzahl der Studien schloss Patientinnen mit seelischen Störungen ein. Die Autoren fanden keinen Hinweis für einen Publikationsbias.  $I^2$  der Vergleiche war  $> 50\%$ . Die Abwertung der Qualität der Evidenz erfolgte um zwei Stufen wegen Einschränkungen des Studiendesigns und Ungenauigkeit. Die Effektstärken im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Stretching) am Therapieende und bei der Nachuntersuchung auf Schlaf und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren mäßig. Eine Studie berichtete über eine Abbruchrate von 7% wegen Schmerzverstärkung bzw. Chlorallergie.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten zu Yoga schlossen 2 RCTs mit 88 Patientinnen und einer Studiendauer von 8 Wochen ein. Eine Studie hatte in einem Item des dem Cochrane Risk of Bias tool hohes Verzerrungsrisiko. Ein Ausschluss von Patientinnen mit depressiven oder Angststörungen erfolgte nicht. Es fanden sich keine Hinweise für einen Publikationbias. Es erfolgt eine Abstufung der Qualität der Evidenz nach GRADE um zwei Stufen (Einschränkungen des Studiendesigns, Ungenauigkeit). Die Effektstärke von Yoga im Vergleich zu Kontrollgruppen (übliche Behandlung bzw. Wartegruppe) auf Schmerz war mäßig und auf Müdigkeit und

gesundheitsbezogene Lebensqualität hoch (siehe Tabelle 1). Nachuntersuchungen wurden nicht durchgeführt und keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen gemacht (4,10).

Die Risiken von meditativen Bewegungstherapien sind wahrscheinlich gering. Relevante Nebenwirkungen sind aus der Literatur nicht bekannt.

Die Verfügbarkeit ist eingeschränkt: Die Kosten werden von Krankenkassen nicht erstattet.

### **Kalorienreduzierte Kost/Gewichtsabnahme**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Eine Gewichtsabnahme sollte bei Adipositas empfohlen werden. EL2b. Empfehlung. Starker Konsens**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden. Auf Grund der Bedeutung des Themas für FMS-Betroffene als auch der Bedeutung von Adipositas für die allgemeine Gesundheit wurden Fallserien und kontrollierte Studien berücksichtigt. In einer nicht-kontrollierten Studie nahmen übergewichtige und adipöse Frauen an einem 20-wöchigen Verhaltenstherapieprogramm zur Gewichtsreduktion teil. Der durchschnittliche Gewichtsverlust lag bei 4,4% des Ausgangsgewichts. Gewichtsabnahme ging mit einer Reduktion schmerzbedingter Beeinträchtigungen und einer Verbesserung der Lebensqualität einher (14).

In einer RCT erhielten 41 adipöse Patientinnen mit FMS über 6 Monate eine kalorienreduzierte Kost zur Gewichtsabnahme und wurden mit 42 adipösen Patientinnen mit FMS ohne Maßnahmen zur Gewichtsabnahme verglichen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war am Ende der Studie in der Interventionsgruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe (14).

Auf Grund der positiven Effekte von Gewichtsabnahme bei Adipositas auf die allgemeine Gesundheit (1) erfolgte trotz der unzureichenden Quantität und Qualität der Datenlage eine Höherstufung der Empfehlung um einen Grad.

### **Akupunktur**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Der zeitlich befristete Einsatz von Elektroakupunktur kann erwogen werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe), Qualität der Evidenz mäßig, Empfehlungsgrad offen. Konsens**

Kommentar: Ein Cochrane Review schloss 9 Studien mit 395 Patientinnen ein. Wegen der Zahl von Teilnehmern < 400 wurde der Evidenzgrad um eine Stufe abgewertet. Vier Studien hatten mindestens ein hohes Verzerrungsrisiko im Cochrane Risk of Bias Tool. Die Mehrzahl der Studien hatte keine Ausschlusskriterien für psychische Störungen. Die Heterogenität der meisten Vergleiche war gering bis mäßig. Die Autoren fanden keine statistischen Hinweise für einen Publikationsbias. Die Ergebnisse waren konsistent. Die Qualität der Evidenz wurde um zwei Stufen abgewertet (Einschränkungen des Studiendesigns, Ungenauigkeit).

Akupunktur (Elektroakupunktur und manuelle Akupunktur) war der Scheinakupunktur am Therapieende, nach 1 und 7 Monaten nicht überlegen (Schmerz, Müdigkeit, Schlaf, allgemeines Wohlbefinden). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Abbruchraten. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich eine Überlegenheit der Elektroakupunktur (2 RCTs, 104 Patientinnen) gegenüber der Scheinakupunktur am Therapieende. Die Effektstärke von Elektroakupunktur im Vergleich zur Scheinakupunktur am Therapieende auf Schmerz und HRQoL war mäßig und auf Schlaf gering (siehe Tabelle 1). Zwei Studien (je eine mit manuelle und je eine mit Elektroakupunktur) fanden keine signifikanten Unterschiede zur Scheinakupunktur bei Nachuntersuchungen (Tabelle 2) (6).

Ein systematischer Review analysierte auch 5 RCTs mit 207 Patientinnen, in denen chinesische manuelle bzw. Elektroakupunktur mit Amitriptylin bzw. Fluoxetin verglichen wurden. Alle Studien wurden in China durchgeführt. Die Mehrzahl der Studien war nicht randomisiert. Die Autoren fanden eine Überlegenheit der Akupunktur gegenüber Medikamenten in der „Total efficacy rate“ von RR 1,43 (95% CI 1,16;1,76) (17).

Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen der Akupunktur wird kontrovers diskutiert. Schwerwiegende Komplikationen (Blutungen, Pneumothorax) sind jedoch in der Literatur beschrieben (3). In einer prospektiven Untersuchung von 97.733 Patienten in Deutschland (760.000 Behandlungen wurden sechs schwerwiegende

Nebenwirkungen beobachtet werden, zwei davon ließen sich direkt der Akupunktur zuordnen, und heilten innerhalb von 4 Tagen aus (12).

Akupunktur ist als Kassenleistung bei Gelenk- und Rückenschmerzen verfügbar.

Auf Grund der potentiellen Risiken erfolgte eine Abstufung der Empfehlung um einen Grad.

### **Kein Konsens**

#### **Homöopathie**

**EL2a (Abwertung um eine Stufe), Qualität der Evidenz gering. Mehrheitliche Zustimmung. Keine evidenzbasierte Empfehlung, da kein Konsens.**

**Sondervotum: J. Langhorst, M. Settan und A. Winkelmann verweisen auf das Minderheitenvotum der 2012 Version dieser Leitlinie (10), das ein signifikantes Bild zugunsten der Homöopathie feststellte.**

Kommentar: Eine systematische Übersichtsarbeit schloss 3 RCTs mit 139 Patientinnen und eine kontrollierte Studie mit 20 Patientinnen und einer Studiendauer von 4-26 Monaten in eine Metaanalyse ein. Wegen der Zahl von Teilnehmern < 400 wurde der Evidenzgrad um eine Stufe abgewertet. Zwei RCTs verwendeten eine individualisierte und eine RCT eine standardisierte homöopathische Behandlung. Eine Studie schloss alle Patientinnen mit psychischen Störungen aus, die übrigen Studien nur Patientinnen mit Substanzabhängigkeit, Psychose und Suizidalität. Eine vollständige Analyse nach dem Cochrane Risk of Bias Tool erfolgte nicht. Die Heterogenität der Vergleiche war gering. Analysen auf einen möglichen Publikationsbias wurden nicht durchgeführt. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde um zwei Stufen abgewertet (Einschränkungen des Studiendesigns, Ungenauigkeit). Die Autoren konstatieren eine signifikante Überlegenheit der Homöopathie gegenüber Placebo mit einer geringen Effektstärke auf Schmerz (SMD -0.54 [-0.97, -0.10]) und auf Müdigkeit (SMD -0.47 [-0.90, -0.05]). Bei der Metaanalyse der Schmerzintensität wurde jedoch eine kontrollierte Studie eingeschlossen (2 (siehe Tabelle 1). Die Metaanalyse der beiden RCTs durch die Version 2.0 der

Leitlinie hatte folgende, statistisch nicht signifikante, SMDs ergeben: Schmerz – 0.09 (-0.48, 0.32) und gesundheitsbezogene Lebensqualität -0.36 (-0.76, 0.04) (10).

In den beiden nicht meta-analytisch auswertbaren Studien fanden sich bei der qualitativen Analyse keine konsistenten Ergebnisse, welche eine Wirksamkeit der Homöopathie belegen. Die Abbruchrate von 13% unterschied sich nicht signifikant von Placebo (10). Die Risiken sind wahrscheinlich gering: Nebenwirkungen wurden nicht erfasst. Relevante Nebenwirkungen sind aus der Literatur nicht bekannt.

Der Evidenzgrad wurde wegen unzureichender Quantität(  $\leq 400$  Teilnehmer), um eine Stufe abgewertet. Die Verfügbarkeit ist eingeschränkt: Nur einige Krankenkassen erstatten die Kosten.

## Negative Empfehlungen

### Nahrungsergänzungsprodukte

**Evidenzbasierte Empfehlung: Nahrungsergänzungsprodukte (Algen- und Apfelsäure/Magnesiumpräparate, Anthocyane, Carnitin, SAM, Sojaöl, Vitamin-Spurenelementpräparate) sollten nicht eingesetzt werden. EL3, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass die negative Empfehlung aus Version 2.0 der Leitlinie (10) beibehalten wird.

### Reiki

**Evidenzbasierte Empfehlung: Reiki sollte nicht eingesetzt werden. EL 2b, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass die negative Empfehlung aus Version 2.0 der Leitlinie (10) beibehalten wird.

## **Tanztherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Tanztherapie sollte als Monotherapie nicht eingesetzt werden. EL 2b, negative Empfehlung. Starker Konsens.**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass die negative Empfehlung aus Version 2.0 der Leitlinie (10) beibehalten wird.

### **Keine positive oder negative Empfehlung möglich**

## **Ernährung (Vegetarische Ernährung, Eliminationsdiät, Heilfasten, glutenfreie Kost)**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der eingeschränkten Datenlage ist keine positive oder negative Empfehlung für eine spezifische Diät möglich. Starker Konsens.**

Kommentar: Bei der Literatursuche wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten gefunden. Auf Grund der Bedeutung des Themas für Betroffene wurde nach kontrollierten Studien und Fallserien gesucht. Es wurden keine neuen Studien zu vegetarische Ernährung, Eliminationsdiät und Heilfasten gefunden.

Eine deutliche Besserung von Fibromyalgiebeschwerden wurden in einer Fallserie mit 20 FMS Patientinnen mit nicht-zöliakie bedingter Glutensensitivität (8) und bei sieben FMS-Patientinnen mit Zöliakie und reizdarmähnlichen Beschwerden beschrieben (13).

## **Melatonin**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der begrenzten Datenlage ist keine positive oder negative Empfehlung zu Melatonin möglich. Starker Konsens.**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass die Feststellung aus Version 2.0 der Leitlinie (10) beibehalten wird.

## Musiktherapie

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund der eingeschränkten Datenlage ist keine positive oder negative Empfehlung zur Musiktherapie möglich. Starker Konsens.**

Kommentar: Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass die Feststellung aus Version 2.0 der Leitlinie (10) beibehalten wird.

Tabelle 1: Ergebnisse der komplementären und alternativen Therapien im Vergleich zu Kontrollen am Therapieende

| Verfahren<br>Anzahl Studien /<br>Anzahl Patienten | Schmerz<br>(95% CI)             | Schlafprobleme<br>(95% CI)   | Müdigkeit<br>(95% CI) | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität /<br>Beeinträchtigung<br>(95% CI) | Akzeptanz<br>(Abbruchrate) im<br>Vergleich<br>Kontrolle                                       | Sicherheit  |
|---|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|---|---|---|
| Manuelle<br>Akupunktur 4/182                      | SMD 0.14 (-<br>0.17; 0.45)      | SMD -0.25 (-<br>0,71;0.21)   | Keine<br>Analyse      | SMD -0.40 (-0.86;<br>0.06)  | Manuelle<br>Akupunktur und<br>Elektroakupunktur<br>vs.<br>Scheinakupunktur<br><br>16% vs. 37% | Die Häufigkeit<br>schwerwiegender<br>Nebenwirkungen<br>der Akupunktur wird<br>kontrovers<br>diskutiert. |
| Elektroakupunktur<br>2/104                        | SMD -0.63<br>[-1.02, -<br>0.23] | SMD -0.40 [-<br>0.01, -0.79] | Keine<br>Analyse      | SMD -0.65 [-1.05, -<br>0.26]  | Manuelle<br>Akupunktur und<br>Elektroakupunktur<br>vs.  | 1 schwerwiegendes<br>Ereignis (Herzanfall)<br><br>Die Häufigkeit<br>schwerwiegender                     |

|                           |                             |                          |                          |                         |                                 |  |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|
|                           |                             |                          |                          |                         | Scheinakupunktur<br>16% vs. 37% | Nebenwirkungen der Akupunktur wird kontrovers diskutiert.  |
| Qi Gong<br>7/395          | SMD -0.69<br>[-1.25, -0.12] | SMD -0.67 [-1.01, -0.34] | SMD -0.56 [-1.07, -0.34] | SMD -0.23 [-1.06, 0.66] | Keine Analyse                   | Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet oder aus der Literatur bekannt  |
| Tai Chi / Ai Chi<br>2/147 | SMD -0.53<br>[-1.22, 0.16]  | SMD -0.71 [-1.28, -0.13] | SMD -0.52 [-1.15, 0.11]  | SMD -0.23 [-1.06, 0.66] | 14.7% vs. 11.0%                 | Abbruchrate wegen Schmerzverstärkung in einer Studie von 4.7%.<br><br>Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet aus der Literatur bekannt |

|                      |                                     |                                     |                                     |                                      |                        |   |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|---|
| <p>Yoga<br/>2/93</p> | <p>SMD -0.54[-<br/>0.96, -0.11]</p> | <p>SMD -0.58 [-<br/>1.51, 0.35]</p> | <p>SMD -0.52 [-<br/>1.15, 0.11]</p> | <p>SMD -0.72 [-1.32, -<br/>0.12]</p> | <p>11.1% vs. 10.4%</p> | <p>Keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen<br/><br/>Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aus der Literatur bekannt</p> |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|---|

Tabelle 2: Ergebnisse der komplementären und alternativen Therapien im Vergleich zu Kontrollen bei Nachuntersuchungen

|   | Schmerz (95% CI)         | Schlafprobleme (95% CI)  | Müdigkeit (95% CI)      | Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Beeinträchtigung (95% CI) |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| Akupunktur (manuelle Akupunktur und Elektroakupunktur)<br>2/145 | SMD -0.12 [-0.52, 0.20]  | SMD 0.09 [0.44, -0.26]   | SMD -0.10 (-0.81, 0.61) | SMD 0.12 [0.52, -0.20]   |
| Qi Gong<br>1/100  | SMD -0.51 [-0.93, -0.08] | SMD -0.66 [-1.09, -0.23] | Keine Daten             | SMD -1.10 [-1.55, -0.65]                                       |
| Tai Ch / Ai Chi<br>2/147  | SMD -0.43 [-1.14, 0.28]  | SMD -0.52 [-0.97, -0.07] | SMD -0.63 [-1.46, 0.20] | SMD -0.68 [-1.31, -0.01]                                       |
| Yoga 2/93   | Keine Nachuntersuchung   | Keine Nachuntersuchung   | Keine Nachuntersuchung  | Keine Nachuntersuchung   |

## Literatur

1. Avenell A (2004) Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement', Health Technology Assessment 8:1-182.
2. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T (2014) Homeopathy in the treatment of fibromyalgia--a comprehensive literature-review and meta-analysis. Complement Ther Med 22:731-42.
3. Capili B, Anastasi JK, Geiger JN (2010) Adverse event reporting in acupuncture clinical trials focusing on pain. Clin J Pain 26:43-8
4. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G (2013) Yoga for rheumatic diseases: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 52:2025-30.
5. Courtois I, Cools F, Calsius J (2015) Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Bodyw Mov Ther 19:35-56
6. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G (2013) Acupuncture for treating fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 5:CD007070.
7. Häuser W, Nothacker M (2017). Leitlinienreport. Schmerz 31: im Druck
8. Isasi C, Tejerina E, Fernandez-Puga N, Serrano-Vela JI (2015) Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome caused by non-celiac gluten sensitivity. Rheumatol Clin. 11:56-7
9. Köllner et al. (2017) Psychotherapie. Schmerz 31: in Druck
10. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W (2013) Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int 33:193-207.
11. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J (2013) A systematic review and meta-analysis of qigong for the fibromyalgia syndrome. Evid Based Complement Alternat Med 2013:635182

12. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, Linde K (2004) Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med* 164:104-5
13. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J (2013) Clinical impact of a gluten-free diet on healthrelated quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol* 13:157.
14. Senna MK, Sallam RA, Ashour HS, Elarman M (2012) Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 31:1591-7.
15. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S (2005) A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom Res* 59:275-82.
16. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K (2015) Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001980.
17. Yang B, Yi G, Hong W, Bo C, Wang Z, Liu Y, Xue Z, Li Y (2014) Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med* 34:381-91.

## 11. Kinder und Jugendliche

Die Methoden der Literatursuche und Erstellung der Empfehlungen sind im Leitlinienreport (9) dargestellt. Vier Mitglieder der Arbeitsgruppe zogen ihre Autorenschaft wegen eines Dissens zu den diagnostischen Codes zurück.

Im Gegensatz zu den Kapiteln für Erwachsene, wurden Fallserien (Querschnitt- und Längsschnittstudien) für die Bereiche Diagnose, Ätiologie und Pathophysiologie und randomisierte kontrollierte Studien im Falle von Therapieverfahren zu Grunde gelegt. Die Literatursuche ergab für alle Themen 265 Treffer.

### Definition und Klassifikation

**Klinischer Konsenspunkt: Für das Kindes- und Jugendalter bestehen derzeit keine einheitlichen und validierten Kriterien zur Definition chronischer Schmerzen in mehreren Körperregionen, die zu klinisch bedeutsamer Beeinträchtigung im Alltagsleben führen und nicht im Rahmen einer definierten somatischen Krankheit auftreten. Starker Konsens**

Kommentar: Im Kindes- und Jugendalter werden Schmerzen unabhängig von ihrer Lokalisation als chronisch definiert, wenn sie mindestens drei Monate andauern oder über diesen Zeitraum rezidivierend auftreten [38]. Persistierende oder rezidivierende Schmerzen können in ihrer Schmerzintensität, -qualität, -häufigkeit und Vorhersagbarkeit stark fluktuieren und entweder in einzelnen oder mehreren Körperregionen auftreten. Der Fokus auf die zeitliche Dimension des chronischen Schmerzes hat in letzter Zeit Kritik erfahren. Auch Kinder, die kürzer unter ihren Schmerzen leiden, können signifikant in ihrem Alltag beeinträchtigt sein und einer Therapie bedürfen [38]. Rief et al. [30] haben mit ihrer neuen diagnostischen Kategorie „Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ (ICD-10: F45.41) den Aspekt der Beeinträchtigung als zentrales Kriterium mit aufgenommen. Untersuchungen zur Häufigkeit dieser Diagnose im Kindes- und Jugendalter fehlen bis dato.

Bei chronischen Schmerzen im Kindes- und Jugendalter mit Hauptschmerzort

Bewegungsapparat werden „diffuse“ von „lokalisierten idiopathischen muskuloskeletalen Schmerzen“ abgegrenzt. Ein anderer häufig verwendeter Begriff ist der des „chronic widespread (muskuloskeletal) pain (CWP)“. Wichtig ist jedoch für die weitere Betrachtung, dass nicht jeder CWP mit einer schmerzbedingten Einschränkung des täglichen Lebens, mit Distress und einem Empfinden von Krankheit einhergeht, wie dies für das (sogenannte) juvenile Fibromyalgiesyndrom (JFMS) beschrieben wird [38].

Traditionell und in den meisten weiter unten zitierten Studien wird das (sogenannte) JFMS durch die Yunus-Kriterien wie folgt definiert [37]:

- a. Generalisierte Muskelschmerzen in mindestens drei Körperregionen
- b. Dauer mindestens drei Monate
- c. Normale Laboruntersuchungen
- d. Schmerzhaftige Palpation von mindestens 5/11 Tenderpoints
- e. Mindestens 3 von 10 weiteren Symptomen:
  - 1) chronische Angst oder Anspannung
  - 2) Schlafstörungen
  - 3) Reizdarmsyndrom
  - 4) chronische Kopfschmerzen
  - 5) Fatigue
  - 6) subjektive Weichteilschwellung
  - 7) Taubheitsgefühl
  - 8) Schmerzmodulation durch Bewegung
  - 9) Schmerzmodulation durch Wetterfaktoren
  - 10) Schmerzmodulation durch Angst / Stress

Seit 2010 wurden keine Studien durchgeführt, welche die Spezifität, Sensitivität und klinische Nützlichkeit der Yunus-Kriterien für Kinder und Jugendliche überprüft. Ob die neuen vorläufigen diagnostischen ACR 2010 Kriterien [34] oder die Forschungskriterien [35] bei Kindern und Jugendlichen klinisch nützlich sind, wurde bisher nur in einer Studie untersucht. In einer 47 Adoleszente mit der Diagnose eines juvenilen FMS nach den Yunus Kriterien umfassenden Studie und 49 alters- und geschlechtsgematchten Adoleszenten mit lokalen Schmerzsyndromen, war die

Sensitivität der ACR 2010 Kriterien 89,4% and ihre Spezifität 87,5% in Bezug auf die Yunus und Masi Kriterien [31]. Problematisch an der Studie ist jedoch, dass weibliche Jugendliche miteinander verglichen wurden, bei denen der Schweregrad der Schmerzerkrankung möglicherweise nicht vergleichbar war. So wurden Maße des Schmerzschweregrades wie das Chronic Pain Grading [32], die schmerzbedingte Einschränkung der Funktionalität (FDI oder P-PDI) [15] oder die Schulfehltage nicht erhoben und gematcht. Auffällig ist, dass die Patienten mit einem (sogenannten) FMS eine deutlich höhere emotionale Belastung aufwiesen als die gematchte Gruppe, so dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass Jugendliche mit einer vergleichbar schweren Schmerzerkrankung verglichen wurden.

Sowohl die Yunus-[37] als auch die ACR-Kriterien von 1990 [34] weisen erhebliche Schwierigkeiten bei der Operationalisierung auf, die bereits in der zweiten Version dieser Leitlinie dargestellt wurden [38].

Auch die ACR 2010 Kriterien [35] weisen erheblich Probleme der Operationalisierung auf,

- Die Symptome der „fibromyalgia symptom severity scale“ (FSSS) werden anhand unklarer Anweisungen gewichtet. So soll ein Wert von „3“ vergeben werden, wenn das Symptom „severe, pervasive, continuous, life-disturbance“ ist. Die Beschreibungen sind nicht mit „und“ oder „oder“ verbunden, so dass für den Beurteilenden unklar bleiben muss, wann er den Punktwert „3“ vergeben soll. Beispielsweise kann ein Problem kontinuierlich vorhanden, aber nicht schwer sein.
- Die Symptomliste umfasst eine Vielzahl von Symptomen, die zum Teil ausschließlich subjektive Empfindungen sind (tingling“), messbare Ereignisse darstellen („fever“) oder objektivierbar sind und pathophysiologisch zu definierten anderen Krankheiten gehören („seizure“). Zum Teil gibt es eine Überschneidung der widespread pain index (WPI) und den drei Kardinalsymptomen der FSSS. Dies trifft zu bei folgenden Symptomen der Symptomliste: „muscle pain“, „fatigue/tiredness“, „thinking or remembering problems“, „pain in the abdomen“, „pain in the upper abdomen“. D.h. wenn ein Patient in dem WPI und der FSSS hohe Werte zeigt, werden die gleichen Symptome nochmals in der Symptomliste berücksichtigt – ein klassischer

Zirkelschluss. Die Symptomliste führt dazu noch andere Diagnosen auf wie „irritable bowel syndrome“ und Symptome, deren kausale Verknüpfung mit einem chronischen Schmerzsyndrom schwer nachzuvollziehen ist („hair loss“). Die Bewertung der Symptome geschieht dann nicht nach einem festen Cut-Off Wert, sondern nach einer 0-3 Skala, auf der „1“ gleichbedeutend ist mit „few symptoms“ und „2“ mit „moderate number of symptoms“. Dies erscheint einem wissenschaftlichen Leser wenig trennscharf. Die Validerung geschieht in der Regel im Kontrast zu Patienten, die keine ähnliche Erkrankung aufweisen wie zum Beispiel eine somatoforme Störung, eine mittelgradige Depression oder ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, sondern die an einer anderen Erkrankung leiden wie einer Arthrose des Kniegelenkes.

Aufgrund dieser mangelnden Operationalisierung wird die Bezeichnung JFMS von den meisten deutschen Pädiatern als wissenschaftlich nicht etabliert und zudem nicht hilfreich abgelehnt [38].

## **Diagnostische Codes**

**Sondervotum der Pädiater der AG Kinder und Jugendliche (N. Draheim, M. Blankenburg, F. Ebinger, M. Frosch, A. Illhardt, K. Mönkemöller, E. Schnöbel-Müller) und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie**

**Der diagnostische Code „Fibromyalgiesyndrom“ (ICD-10 M 79.7) soll bei Kindern und Jugendlichen nicht verwendet werden**

Kommentar: Der von der AG Kinder und Jugendliche vorgeschlagene Konsensuspunkt, den diagnostischen Code „Fibromyalgiesyndrom“ (ICD-10 M 79.7) bei Kindern und Jugendlichen nicht zu verwenden, fand bei der Leitlinienkonferenz keine Mehrheit. Es besteht ein starker Konsens innerhalb der AG Kinder und Jugendliche (Pädiater, Erwachsenenmediziner, Patientinnenvertreter) und aller an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Patientenorganisationen über die übrigen Empfehlungen zur Edukation und Behandlung von Kinder und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen. Es besteht ein Dissens innerhalb der AG Kinder und Jugendliche (Pädiater vs. Erwachsenenmediziner und

Patientinnenvertreter) und der Fachgesellschaften (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie vs. Mehrheit der bei der Leitlinienkonferenz beteiligten Fachgesellschaften) bezüglich der zu verwendeten Diagnosekodes für Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen. Es besteht Konsens, dass die Kodes F 45.40, F 45.41 und M 79.7 unzureichend validiert sind. Es besteht Dissens, welche diagnostischen Kodes eine Stigmatisierung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen am besten verhindern bzw. Grundlage für eine Schulung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und ihren Eltern sein können.

Folgende Argumente wurden gegen die Verwendung der Diagnose „FMS“ bei Kindern und Jugendlichen vorgebracht.

1. Das JFMS ist keine definierte Krankheit, sondern eine Umschreibung, welche die pädiatrischen Autoren nicht für notwendig halten, weil andere besser passende Krankheitsbeschreibungen (siehe nächster klinischer Konsensuspunkt) vorliegen.
2. Die Diagnosekriterien des FMS sind mit erheblichen methodischen Problemen und solchen der Operationalisierbarkeit verbunden (siehe Kommentar des vorhergehenden klinischen Konsensuspunkt).
3. Die pädiatrischen Autoren der Leitlinie verbindet die Auffassung, dass sich pädiatrische Patienten mit CWP und zusätzlichen Problemen nicht grundsätzlich von solchen Patienten unterscheiden, deren primärer Schmerzort der Kopf, der Bauch oder andere Körperteile sind. Alle diese Patienten leiden an einer chronischen Schmerzstörung, die angemessen multiprofessionel behandelt werden kann.
4. Das Krankheitslabel JFMS birgt in der Pädiatrie die Gefahr der medikamentösen Übertherapie sowie des Eindrucks einer schlechten Prognose, die für Kinder und Jugendliche mit chronischem Schmerzsyndrom so nicht besteht [13,14,28].
5. Kinder mit chronischen Schmerzstörungen sollten umfangreich bio-psycho-sozial evaluiert werden. Die Diagnose FMS birgt das Risiko, dass Symptome als „im Rahmen des FMS bekannt“ klassifiziert werden und so als red flags eines psychosozialen Stressors nicht genügend Beachtung finden.

Beispielsweise könnten „Unterleibsschmerzen“ als „im Rahmen des FMS bekannt“ interpretiert und nicht als Zeichen eines möglichen sexuellen Missbrauchs gedeutet werden.

6. Die im Rahmen des FMS fokussierten Symptome von Schlafstörungen treten bei chronisch schmerzkranken Kindern/Jugendlichen unabhängig vom Schmerzort auf und sind häufig durch einen zerrissenen Tag-Nacht-Rhythmus mit nächtlichen PC-Aktivitäten und kompensatorischen Schlafphasen am Tag gekennzeichnet [16,20].
7. Auch kognitive Defizite und Fatigue treten unabhängig vom Schmerzort bei Kindern mit chronischen Schmerzkrankheiten häufig auf. Oft sind sie vergesellschaftet mit Schulabsentismus und einer reduzierten Stresstoleranz bzw. Konzentrationsspanne. Ein zur Schmerzstörung komorbides AD(H)S, eine Intelligenzminderung oder eine Leserrechtschreibschwäche sollten rechtzeitig erkannt werden [6]

**Klinischer Konsensuspunkt: Für Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (CWP), die an weiteren Symptomen wie Kopf- oder Bauchschmerzen, nicht-erholsamem Schlaf, druckschmerzhaften Muskeln, Fatigue, Colon irritabile, Angst, Depressivität sowie einer starken schmerzbedingten Einschränkung des täglichen Lebens leiden, wird empfohlen,**

- die Diagnose „Chronische Schmerzstörung in mehreren Körperregionen mit somatischen und psychischen Faktoren“ (F45.41) zu verwenden, wenn die Schmerzen einen Ausgangspunkt in einem physiologischen Prozess oder einer körperlichen Störung haben.
- Treten die Schmerzen und Begleitsymptome in Verbindung mit emotionalen Konflikten oder psychosozialen Belastungen auf, die wegen ihrer Schwere als entscheidender ursächlicher Einfluss beurteilt werden und zusätzliche Symptome wie Schlafstörungen aufweisen (s.o.), wird empfohlen, die Diagnose „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“ (F 45.40)“ zu geben.
- Bei den Patienten, bei denen keine ausreichenden psychologischen oder physiologischen Faktoren für die Diagnosen F 45.41 („Chronische

**Schmerzstörung in mehreren Körperregionen mit somatischen und psychischen Faktoren“) oder F 45.40 („anhaltende somatoforme Schmerzstörung“) vorliegen, ist eine beschreibende Diagnose wie z.B. „FMS “ (M 79.7) zu vergeben.**

**Sondervotum der Pädiater der AG Kinder und Jugendliche (N. Draheim, F. Ebinger, E. Schnöbel-Müller) und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie**

**Der diagnostische Kode „Fibromyalgiesyndrom“ (ICD-10 M 79.7) soll bei Kindern und Jugendlichen nicht verwendet werden**

Kommentar:

Folgende Argumente wurden gegen den expliziten Ausschluss einer Verwendung der Diagnose FMS bei Kindern und Jugendlichen vorgebracht:

1. Es liegen keine Daten vor, ob die von den pädiatrischen Kollegen vorgeschlagene Diagnose bzw. „chronische Schmerzstörung mit somatischen Faktoren“ bzw. „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“, von den Betroffenen und ihren Eltern besser verstanden bzw. weniger stigmatisierend erlebt werden als die Diagnose „Juveniles Fibromyalgiesyndrom“.
2. Es gibt keine Studie, welche die Reliabilität und Validität der diagnostischen Codes F45.40 und F45.41 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen belegt. Es liegen keine prospektiven Beobachtungsstudien und nur zwei Fallkontrollstudien [29,30] zur Bedeutung somatischer Krankheitsfaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit sog. juvenilem FMS vor. Die Verwendung des diagnostischen Codes F 45.41 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen ist daher empirisch nicht fundiert.
3. Anrufe von betroffenen Jugendlichen und ihren Eltern bei der deutschen Fibromyalgie Vereinigung (B. Wolf, persönliche Mitteilung) belegen, dass das diagnostische Etikett „juveniles FMS“ verwendet wird. Es ist eine Aufgabe dieser Leitlinie, Ärzten Empfehlungen eine angemessene Verwendung der Diagnose „FMS“

bei betroffenen Kindern und Jugendlichen und ihren Eltern zu geben. Das gilt vor allem für die Betonung einer besseren Prognose (Möglichkeit der kompletten Remission) und den Verzicht auf zentral wirksame Schmerzmittel bei Kindern und Jugendlichen. Das Kapitel „Allgemeine Behandlungsprinzipien“ dieser Leitlinie enthält ausführliche Hinweise und Praxismaterialien zu einer angemessenen Vermittlung der Diagnose FMS bei Erwachsenen [21], welche die in diesem Kapitel für die Edukation von betroffenen Kindern und Jugendlichen geforderte biopsychosoziale Sichtweise berücksichtigt.

4. Die Leitlinie gibt negative Empfehlungen zur Therapie mit zentralwirksamen Substanzen bei Kindern und Jugendlichen, die sich auf Studien mit dem diagnostischen Kode „juveniles“ FMS stützen.

5. Es ist logisch nicht konsistent, wenn Pädiater an einer Leitlinie zum „FMS“ teilnehmen und gleichzeitig den diagnostischen Kode ablehnen.

Im Folgenden wird der Begriff (sogenanntes) JFMS verwendet, um den Dissens zur Verwendung des diagnostischen Etiketts (juveniles) FMS anzuzeigen.

## Klinische Diagnose

**Klinischer Konsenspunkt: Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (CWP) wird eine multidimensionale Diagnostik der Schmerzen und weiterer körperlicher und seelischer Symptome empfohlen. Hierbei sollen validierte Instrumente und Untersuchungsmethoden eingesetzt werden. Starker Konsens**

Kommentar: Da bislang keine pathognomonischen, diagnosesichernden Einzelbefunde für das (sogenannte) JFMS zur Verfügung stehen, beruht dessen Diagnosestellung auf dem Vorliegen einer charakteristischen Symptomen-/Befundkonstellation nach Ausschluss aller anderen Erkrankungen, die eine solche Symptomen-/Befundkonstellation ebenfalls aufweisen können. Insofern kommt der Differentialdiagnostik eine besondere Bedeutung zu. Sie richtet sich nach dem präsentierten klinischen Bild. Differentialdiagnostisch sind an somatischen Krankheiten zu erwägen: (systemisch) entzündliche Erkrankungen wie die juvenile idiopathische Arthritis, maligne Systemerkrankungen wie Leukämien und endokrinologisch-metabolische Erkrankungen. Differentialdiagnostisch kommen

jedoch nicht nur somatische Erkrankungen (biologische Ebene), sondern viel häufiger seelische Störungen in Betracht wie Depressionen, Angststörungen posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) sowie dissoziative Störungen mit und ohne selbstverletzendes Verhalten [38]. Zudem besteht die Möglichkeit der psychischen Erkrankung der Eltern wie beispielsweise im Rahmen eines Münchhausen- by- proxy Syndroms [5].

Die Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen sind unverändert zur vorhergehenden Version dieser Leitlinie: Die Differentialdiagnostik bei Kindern mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (CWP) erfolgt durch Anamnese unter Einschluss eines für Kinder und Jugendliche validierten Schmerzfragebogens, z.B. Deutscher Kinderschmerzfragebogen [27].

- laborchemische Basisdiagnostik wie beispielsweise: BSG, Blutbild mit Differentialblutbild, CRP, CK. Eine weitergehende Diagnostik (wie ANA, Rheumafaktor, Bildgebung, EEG, EKG, Genetik, Biopsie) ist bei klinischem Verdacht auf andere Erkrankungen als Ursache der Schmerzen durchzuführen.
- psychologische Standarddiagnostik wie beispielsweise Depressionsinventar für Kinder- und Jugendliche (DIKJ); Angstfragebogen für Schüler (AFS); IQ-Testung, deutsche Version des Paediatric Pain Coping Inventory [10,15]; Lebensqualitätsfragebogen [22].
- ggf. Polysomnographie.

### **Praxiswerkzeug:**

Leitfaden zur Primärdiagnostik muskuloskelettaler Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen der Charite Universitätsmedizin Berlin

<http://www.muskel-knochenschmerzen.de/>

### **Epidemiologie**

**Evidenzbasierte Feststellung: Multilokuläre muskuloskeletale Schmerzen in Kombination mit anderen körperlichen oder psychischen Symptomen wie Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Müdigkeit, Schlafstörungen oder**

**Traurigkeit weisen in internationalen Studien weniger als 1% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 8-15 Jahren auf. Es überwiegt das weibliche Geschlecht. Starker Konsens**

Kommentar: Wegen der fehlenden Validität der Diagnosekriterien eines (sogenannten) JFMS müssen die epidemiologischen Studien zur Prävalenzmessung mit Vorsicht interpretiert werden [38].

In einer deutschen repräsentativen Bevölkerungsstichprobe des Jahres 2011 waren 302 Personen in der Altersgruppe zwischen 14-24 Jahren. Keine Person erfüllte die Forschungskriterien eines FMS [36]. Daten zur administrativen (Krankenkassendaten) des juvenilen FMS liegen aus Deutschland nicht vor.

In einer Querschnittstudie erfüllten 5,5% der 1109 Kinder (Durchschnittsalter  $14.8 \pm 2.0$ ) die Yunus-Kriterien eines JFMS. Es wurde eine unstandardisierte Daumenpalpation anstatt eines Druckalgesiometers eingesetzt wurde. 21% der Betroffenen mit (sogenannten) JFMS hatten eine psychiatrische Komorbidität (0% in der Kontrollgruppe) und 5% litten an anderen somatischen Krankheiten wie der juvenile idiopathische Arthritis [7].

## **Verlauf**

**Evidenzbasierte Feststellung: Bei den meisten Patienten mit CWP oder (sogenanntem) JFMS ist der Verlauf wechselhaft mit beschwerdearmen oder -freien Intervallen oder mit Phasen stärkerer Beschwerden EL2b. Starker Konsens**

Kommentar:

**Die Bewertung der Studien zum Verlauf des (sogenannten) JFMS wird dadurch erschwert, dass die Diagnosestellung wegen der oben ausführlich dargestellten methodischen Probleme nicht valide ist. Zudem wird in den meisten Studien die Studienpopulation nicht mit Hilfe von standardisierten Instrumenten beschrieben. Es wurden also Kinder und Jugendliche nachverfolgt, die eine nicht-standardisiert diagnostizierte Schmerzkrankheit hatten, die nicht-standardisiert untersucht worden waren und von den Autoren als (sogenanntes) JFMS klassifiziert wurden [38].**

**Verschiedene klinikbasierte Studien, die vor 2012 durchgeführt wurden, beschrieben eine Persistenz der Symptome bei 40-60 % der Patienten im Langzeitverlauf über 3 Monate bis 7,6 Jahre (teilweise bis ins junge Erwachsenenalter) [38]. In einer aktuellen longitudinalen Studie wurden 94 PatientInnen mit JFMS nach den Yunus-Kriterien nach einer durchschnittlichen Verlaufszeit von 6 Jahren nachuntersucht. 86% der Patienten berichteten fibromyalgieforme Beschwerden im Erwachsenenalter an und 51% erfüllten die ACR 1990 Klassifikationskriterien [18].**

**Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen in bevölkerungsbasierten Studien zeigten einen günstigeren Verlauf [18].**

**Ätiologie: Somatische Beschwerden (Kopf- und Bauchschmerzen),  
Verhaltensauffälligkeiten und vermehrte sportliche Aktivität**

**Evidenzbasierte Feststellung: Somatische Beschwerden (Kopf- und  
Bauchschmerzen), Verhaltensauffälligkeiten und vermehrte sportliche Aktivität  
treten im Vorfeld eines CWP häufig auf. EL2b. Starker Konsens**

Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie [38] wurden keine neuen Kohortenstudien zu diesen Themen gefunden.

**Ätiologie: Psychosoziale Auffälligkeiten**

**Evidenzbasierte Feststellung: Die Studien zu psychosozialen Auffälligkeiten  
bei Patienten mit sogenanntem JFMS zeigen widersprüchliche Befunde. EL3b,  
starker Konsens**

Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie [38] wurden keine neuen Kohortenstudien zu diesen Themen gefunden.

**Ätiologie: Familiäre Häufung**

**Evidenzbasierte Feststellung: Das (sogenannte) JFMS und das adulte FMS  
treten zusammen familiär gehäuft auf. EL 2b. Starker Konsens**

**Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie [38] wurden keine neuen Kohortenstudien zu diesen Themen gefunden.**

### **Elterliche Bedingungsfaktoren**

**Evidenzbasierte Feststellung:** Eltern von Patienten mit sogenanntem JFMS zeigen gehäuft eine verstärkte Ängstlichkeit, eine positive Anamnese für chronische Schmerzen, depressive Symptome sowie chronische Erkrankungen. EL3b. Starker Konsens

**Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie [38] wurden keine neuen Kohortenstudien zu diesen Themen gefunden.**

### **Pathophysiologie**

**Evidenzbasierte Feststellung:** Feststellungen zur Pathophysiologie des (sogenannten) FMS bei Kindern und Jugendlichen sind auf Grund fehlender Studien nicht möglich. Starker Konsens

**Kommentar: Im Vergleich zu Version 2.0 der Leitlinie [38] wurden keine neuen Kohortenstudien zu diesen Themen gefunden.**

### **Schulung von Betroffenen und Angehörigen**

**Klinischer Konsensuspunkt:** Zum Verständnis chronischen Schmerzen im Kindes- und Jugendalter ist eine bio-psycho-soziale Sichtweise sinnvoll. Starker Konsens

**Kommentar:** Sie sollte Basis der Edukation von Patienten, Eltern und sozialem Umfeld sein sowie die Auswahl und Kombination therapeutischer Angebote leiten. Der Hauptschmerzort (Kopf, Bauch, Muskel- und Gelenke, etc.) und Begleitsymptome (Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, etc.) sind weniger wichtig als die psychischen Komorbiditäten (z.B. Angst und Depressivität), das soziale Umfeld (vor allem Eltern, Peer-Gruppe, Schule), Vorerfahrungen bezüglich Selbstwirksamkeit, Copingverhalten sowie die Therapiemotivation [13].

### **Versorgungskoordination**

**Evidenzbasierte Empfehlung:** Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (CWP) sollten einem Facharzt mit

### **fundierte Kenntnissen des kindlichen Schmerzes ambulant vorgestellt**

**werden. Bei langen Schulfehlzeiten, starken Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens, zunehmender Inaktivität oder sozialer Isolation sollte eine stationäre Behandlung in einer Einrichtung, die ein spezielles Therapieprogramm für Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen anbietet, durchgeführt werden. EL4. Starker Konsens**

**Kommentar: Zur Wirksamkeit einer stationären multimodalen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen beeinträchtigenden Schmerzen wird auf den Kommentar der vorherigen Version dieser Leitlinie verwiesen. Eine Folgestudie mit über 1300 pädiatrischen Schmerzpatienten konnte zeigen, dass Patienten, die eine Empfehlung zur stationären Schmerztherapie nicht annahmen und sich rein ambulant behandeln ließen, ein signifikant schlechteres Therapieergebnis in den Domänen „Schulfehlzeiten“ und „schmerzbedingte Beeinträchtigung“ als die stationär behandelten Patienten hatten [3,12].**

**Kinder und Jugendliche mit einem (sogenannten) JFMS, die die oben beschriebenen starken Beeinträchtigungen (noch) nicht aufweisen, sollten zunächst ambulant behandelt werden. Wohnortnahe ambulante oder teilstationäre Therapiemöglichkeiten mit einem umfassenden, multimodalen Programm werden für Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates in Deutschland kaum angeboten. Daher muss für die weniger stark beeinträchtigten Kinder auf Basis der in Deutschland bestehenden Versorgungsmöglichkeiten ein individuelles multimodales Therapieprogramm geplant werden (z.B. niedergelassener Kinder- und Jugendpsychotherapeut, krankengymnastische Praxis, regelmäßige kinderärztliche Konsultationen, etc.). Für die multimodale stationäre Behandlung gibt es nur wenige Zentren, weshalb oft wohnortfern behandelt werden muss, wobei es auch in Deutschland zu Zugangsbarrieren kommt, die besonders sozial schwache Familien betreffen [24,25].**

### **Allgemeine Behandlungsgrundsätze: Therapieziele**

**Klinischer Konsenspunkt: Ziele der Therapie sollten Schmerzreduktion, Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit, Reduktion von Schulfehlzeiten,**

**Auflösen sozialer Isolation, Stärkung des Selbstbewusstseins, Mobilisierung eigener Ressourcen sowie Entwicklung von Strategien zur Schmerzbewältigung sein. Wichtig sind außerdem die Einbeziehung der Familie und die Erprobung der Therapieerfolge im Alltag sowie die Therapie komorbider seelischer Störungen. Starker Konsens**

**Kommentar: Die allgemeinen Behandlungsgrundsätze sind ausführlich in prospektiven Outcome Studien sowie einem Therapiemanual formuliert worden [12,13].**

## **Patientenschulung**

**Klinischer Konsenspunkt: Patienten- und Elternschulungen sowie Informations- und Unterstützungsgruppen für Kinder, Jugendliche und ihre Eltern werden empfohlen. Starker Konsens**

**Kommentar:** Edukation ist fester Bestandteil aller multimodaler Schmerztherapieprogramme im Kindes- und Jugendalter. Als isolierte Massnahme bei Kinder und Jugendlichen mit einer leichten Ausprägung eines (sogenannten) JFMS beeinflusst die Edukation die Krankheit signifikant, aber nicht relevant. In einem multizentrischen RCT der Arbeitsgruppe um Kashikar-Zuck wurden 114 Jugendliche mit (sogenanntem) JFMS unter „stabiler Medikation“ (im Mittel 1,7 Medikamente) in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt kognitive Verhaltenstherapie (CBT) die andere Edukation. Die Diagnose JFMS wurde nach den Yunus-Kriterien gestellt, weiterhin mussten die Patienten einen Wert von mindestens „7“ im Functional Disability Inventory [FDI], Wertebereich 0-60) haben. Im Mittel lag Ausgangswert des FDI bei 20 in der Studie. In der Edukationsgruppe zeigte sich nach 6 Monaten eine geringe aber signifikante Reduktion des FDI, der Schmerzstärke und der depressiven Symptomatik. Der FDI verringerte sich in der Edukationsgruppe von im Mittel 19,2 auf 17,0 (Wertebereich 0-60), der mittlere Schmerzwert von 5,8 auf 5,3 (Wertebereich 0-10) [17].

## **Psychotherapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Kognitive Verhaltenstherapien soll nur bei leicht beeinträchtigten Patienten als isolierte Maßnahme durchgeführt werden. EL2a (Abwertung um eine Stufe), Qualität der Evidenz: Moderat. Starke Empfehlung**

Kommentar: In einem Update eines Cochrane Review zu kognitiven Verhaltenstherapien beim Erwachsenen mit FMS wurden 2 RCTs mit 139 Kindern und Jugendlichen mit (sogenanntem) juvenilem FMS nach den Yunus Kriterien eingeschlossen. Der Grad der Evidenz wurde wegen der unzureichenden Qualität der Evidenz um eine Stufe abgewertet. Das Verzerrungsrisiko beider Studien war gering. Traditionelle kognitive Verhaltenstherapie war den Kontrollen am Therapieende in der Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0.41 (-0.74 bis -0.07) überlegen, nicht jedoch bei der 6-monatige Kontrolle (1 Studie mit 112 Patienten). Die Effekte auf Schlaf, Müdigkeit und Beeinträchtigungserleben waren am Therapieende und bei der Kontrolluntersuchung nicht signifikant [4]. In die beiden Studien wurden PatientInnen mit einer geringen Beeinträchtigung eingeschlossen. In den beiden RCTs lag der Durchschnittswert des FDI bei 20 bzw. 21 bei einem Wertebereich von 0-60. Ein FDI ist definitionsgemäß eine leichte Beeinträchtigung. Der FDI verringerte sich in einer Studie in der 6 Monate Nachbeobachtung von 21,4 auf 13,4. Auch der Schmerzwert verringerte sich von 5,7 auf 4,9 (Wertebereich 0-10), sowie der Depressionswerte von 13,3 auf 8,7. Die subjektiv empfundene Schlafqualität veränderte sich nicht. Bei mehr als 10% der Patientinnen wurde während der Studienzeit die Medikation geändert, wobei n=9 Patientinnen neu Antidepressiva erhielten [17].

**Klinischer Konsenspunkt: Es wird empfohlen, dass auch andere wissenschaftlich anerkannte Psychotherapieverfahren außer der kognitiven Verhaltenstherapie für Kinder und Jugendliche mit (sogenanntem) JFMS im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie eingesetzt werden. Starker Konsens**

Kommentar: Die Autoren sind der Meinung, dass nach Expertenmeinung und Studienlage zur multimodalen Schmerztherapie wissenschaftlich anerkannte Psychotherapieverfahren (kognitive Verhaltenstherapie, Traumatherapie, systemische Familientherapie, analytische Therapie) bei Kindern mit (sogenanntem) JFMS ausschließlich im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie oder zur

Therapie einer psychischen Ko-Morbidität zum Einsatz kommen sollten. Die Inhalte sollten individuell auf die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen bezogen sein. Eine ambulante Psychotherapie am Heimatort sollte von Fall zu Fall erwogen werden.

## **Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Therapie**

**Evidenzbasierte Empfehlung: Physiotherapeutische Verfahren. Ergotherapie und physikalische Therapie werden im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie empfohlen. EL3b, Qualität der Evidenz gering. Starker Konsens**

Kommentar: In einer Beobachtungsstudie wurden 64 Jugendliche mit (sogenanntem) JFMS (American College of Rheumatology 2010 Kriterien) über durchschnittlich 23 Tage mit 5-6 Stunden physikalischer Therapie/Beschäftigungstherapie täglich, psychologischer Einzeltherapie (CBT), 3-4 Stunden psychosozialer Unterstützung pro Woche sowie mindestens wöchentlichen familientherapeutischen Sitzungen behandelt. Die Medikation der Patienten wurde bei Therapiebeginn beendet. Bei einer Nachuntersuchung 12 Monate nach Therapieende hatte sich der durchschnittliche Schmerzwert reduzierte sich von 66 auf 25 (Wertebereich 0-100), alle Tests der Funktionalität hatten sich signifikant verbessert und der FDI verringerte sich von im Durchschnitt 26 (Spanne 20-33) auf 5 (Spanne 2-18; Wertebereich 0-60). 33% der Betroffenen gaben an, keine Schmerzen mehr zu haben. Kritisch muss angemerkt werden, dass es sich um ein „convenient sample“ gehandelt hat, aus dem von vorneherein bestimmte problematische Patienten ausgeschlossen wurden. Die Patienten wurden von 2008 bis 2011 rekrutiert, sollen aber alle die Kriterien erfüllt haben, die 2010 publiziert wurden. Ein Vergleichskollektiv lag nicht vor [28].

## **Medikamentöse Therapie**

**Klinischer Konsensuspunkt: Es wird empfohlen, keine medikamentöse Therapie bei Kindern mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen oder (sogenanntem) JFMS durchzuführen. Eine leitlinienkonforme Behandlung von Komorbiditäten (z.B. Depression im Jugendalter) wird empfohlen. Starker Konsens**

**Kommentar:** Eine RCT mit EERW Design mit Milnacipran bei Jugendlichen mit (sogenanntem) JFMS (Yunus bzw. ACR 1990) Kriterien wurde vorzeitig wegen zu niedriger Rekrutierungsrate abgebrochen. 116 Patienten wurden in die open-label Phase und 57 in die open label extension Phase aufgenommen. Während beider Phasen wurden Verbesserungen in Schmerzerleben, allgemeinen Empfinden und gesundheitsbezogener Lebensqualität beschrieben [1].

In einer 15-wöchigen RCT wurden 107 Jugendliche mit (sogenanntem) juvenilen FMS (nach den Yunus Kriterien) entweder mit Pregabalin (flexible Dosis zwischen 75 und 450 mg/d) oder Placebo behandelt. Bzgl. des primären Endpunktes (durchschnittliche Schmerzintensität) fand sich am Therapieende kein signifikanter Unterschied zwischen Pregabalin und Placebo [Differenz -0.66 (-1.51, 0.18), P = 0.12]. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in den Abbruchraten wegen Nebenwirkungen (7.4% vs. 7.5%) [2].

Eine geplante RCT beim juvenilen FMS mit Duloxetine wurde wegen geringer Rekrutierungsrate abgebrochen (Firma Eli Lilly, persönliche Mitteilung).

Trizyklische Antidepressiva sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen. Auch für den Einsatz von SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) liegt in Deutschland bisher keine Zulassung für Kinder und Jugendliche vor (Off-label-Therapie). Die klinische Erfahrung zeigt, dass die medikamentöse Therapie zur Behandlung von Komorbiditäten Teil des individuellen multimodalen Therapiekonzepts sein kann. Eine Fokussierung auf Medikamente ist unbedingt zu vermeiden. Die potentiellen Risiken der medikamentösen Therapie, der fehlende Zulassungsstatus der meisten dort eingesetzten Medikamente sowie der fehlende Nachweis eines individuellen Nutzens für den Patienten, rechtfertigen nach Meinung der Autoren eine Empfehlung gegen eine medikamentöse Therapie. Die FDA hat eine Black Box Warning zum Gebrauch von SSRI bei Kindern und Jugendlichen herausgegeben [8].

## Multimodale Therapie

**Klinischer Konsenspunkt: Bei Patienten mit (sogenanntem) JFMS wird eine multimodale Schmerztherapie empfohlen. Bei leichter Beeinträchtigung wird zunächst eine ambulante Durchführung empfohlen. Bei schwerer Beeinträchtigung oder vorausgegangenem frustrierten ambulanten Therapieversuchen wird empfohlen, diese stationär durchzuführen. Starker Konsens**

Kommentar: Als multimodale Schmerztherapie wird in dieser Leitlinie, wie von der AG Multimodale Therapie beschrieben, die Behandlung unter Kombination von mindestens einem aktivierenden Verfahren der Physiotherapie mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren verstanden [26]. Bei der ambulanten multimodalen Schmerztherapie übernimmt der Kinderrheumatologe oder Kinderschmerztherapeut koordinierende und therapiesteuernde Aufgaben. Maßgaben der stationären multimodalen Kinderschmerztherapie sind in Deutschland in der OPS Ziffer 8-918.x. beschrieben.

Es liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit multimodaler Therapien bei sogenanntem JFMS vor. Die Wirksamkeit einer multimodalen intensiven stationären Schmerztherapie ist im Rahmen eines RCT sowie mehrerer kontrollierter Studien für gemischte Stichproben von Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen primären Schmerzarten belegt [12,13]. Subanalysen des RCT zeigen, dass Kinder mit muskuloskelettalen Schmerzen den gleichen Therapieoutcome haben wie Kinder und Jugendliche mit anderen Hauptschmerzarten. Im Langzeitverlauf nach 1 und 4 Jahren zeigten mehr als 60% der Patienten eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des kombinierten primären Endpunktes, der sich aus Schmerzstärke, Schulfehlzeiten sowie schmerzbedingter Beeinträchtigung zusammengesetzt hat. Auch alle Ausprägungen der Einzelmasse (Schmerzstärke, funktionelle Beeinträchtigung, Schulfehlzeiten, Depressivität, Ängstlichkeit, finanzielle Belastung durch die Schmerzerkrankung) reduzierten sich signifikant.

Kontraindikationen für eine multimodale stationäre Schmerztherapie sind schwere psychiatrische Erkrankungen wie das Vorliegen einer Psychose oder einer Anorexia nervosa. Suizidgedanken sind bei Jugendlichen mit chronischen Schmerzen oder Depression – einer häufigen Ko-Morbidität bei Kindern mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen - beschrieben. Daher sollte die Diagnostik und Therapie

S3-Leitlinie Fibromyalgiesyndrom  
Langfassung, 2. Aktualisierung, 2017  
von Kindern und Jugendlichen mit sogenanntem JFMS immer im multidisziplinären Team unter Einbeziehung von Kinder- und Jugendpsychologen bzw. Kinder- und Jugendpsychiatern erfolgen [38].

### **Komplementäre und alternative Therapieverfahren**

**Evidenzbasierte Feststellung: Auf Grund fehlender Studien ist weder eine positive noch eine negative Empfehlung für komplementäre/alternative Verfahren möglich. Starker Konsens**

Kommentar: Den Autoren sind keine Studien zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wie Akupunktur, Homöopathie, meditative Bewegungstherapie / Kampfkunst-gestützte Therapie, tiergestützte Therapie oder funktionale Integration nach Feldenkrais bei Kindern und Jugendlichen mit (sogenanntem) juvenilem FMS bekannt.

## Literatur

1. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, Clair A, Chew ML, Scavone J; Pregabalin Adolescent Fibromyalgia Study Group (2016) Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J* 14:46.
2. Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y (2015) Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J* 13:27.
3. Basch MC, Chow ET, Logan DE, Schechter NL, Simons LE (2015) Perspectives on the clinical significance of functional pain syndromes in children. *J Pain Res* 8:675-86
4. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W (2013) Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9: CD009796.
5. Cunningham NR, Tran ST, Lynch-Jordan AM, Ting TV, Sil S, Strotman D, Noll JG, Powers SW, Arnold LM, Kashikar-Zuck S (2015) Psychiatric Disorders in Young Adults Diagnosed with Juvenile Fibromyalgia in Adolescence. *J Rheumatol* 2015 42:2427-33
6. Dick BD, Pillai Riddell R (2010) Cognitive and school functioning in children and adolescents with chronic pain: a critical review. *Pain Res Manag* 15:238-44

7. Durmaz Y, Alayli G, Canbaz S, Zahiroglu Y, Bilgici A, Ilhanli I, Kuru O (2013) Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome in an urban population of Turkish adolescents: impact on depressive symptoms, quality of life and school performance. *Chin Med J (Engl)* 126:3705-11.
8. Food and Drug Administration. Antidepressant Medications for Children and Adolescents: Information for Parents and Caregivers.  
<http://www.nimh.nih.gov/health/topics/child-and-adolescent-mental-health/antidepressant-medications-for-children-and-adolescents-information-for-parents-and-caregivers.shtml>. Zugriff 01.05.2016
9. Häuser W, Nothacker M (2017) Leitlinienreport. *Schmerz* 31: im Druck
10. Hechler T, Kosfelder J, Denecke H, Dobe M, Hübner B, Martin A, Menke A, Schroeder S, Marbach S, Zernikow B (2008) Schmerzbezogene Copingstrategien von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen - Überprüfung einer deutschen Fassung der Paediatric Pain Coping Inventory (PPCI). *Schmerz* 22: 442-457
11. Hechler T, Wager J, Zernikow B (2014) Chronic pain treatment in children and adolescents: less is good, more is sometimes better. *BMC Pediatr* 13;14:262
12. Hechler T, Ruhe AK, Schmidt P, Hirsch J, Wager J, Dobe M, Krummenauer F, Zernikow B (2014) Inpatient-based intensive interdisciplinary pain treatment for highly impaired children with severe chronic pain: randomized controlled trial of efficacy and economic effects. *Pain* 155:118-28
13. Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, Simons LE, Wicksell R, Hirschfeld G, Zernikow B (2015) Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children

14. Hoffart CM, Sherry DD (2016) Fibromyalgia--Toward a Definition in Children. J

Pediatr 2016;169:9-10

15. Hübner B, Hechler T, Dobe M, Damschen U, Kosfelder J, Denecke H, Schroeder

S, Zernikow B (2009) Schmerzbezogene Beeinträchtigung bei Jugendlichen mit

chronischen Schmerzen - Erste Überprüfung des Pediatric Pain Disability Index (P-

PDI). Schmerz 23: 20-32

16. Kanstrup M, Holmström L, Ringström R, Wicksell RK (2014) Insomnia in paediat

ric chronic pain and its impact on depression and functional disability. Eur J Pain.

18:1094-102.

17. Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, Passo

MH, Schikler KN, Hashkes PJ, Spalding S, Lynch-Jordan AM, Banez G, Richards

MM, Lovell DJ (2012) Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile

fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial.

Arthritis Rheum 64:297-305.

18. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, Bromberg MH, Lynch-Jordan AM,

Strotman D, Peugh J, Noll J, Ting TV, Powers SW, Lovell DJ, Arnold LM (2014)

Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adult

hood. Pediatrics 133:e592-600.

19. Kashikar-Zuck S, King C, Ting TV, Arnold LM (2016) Juvenile Fibromyalgia:

Different from the Adult Chronic Pain Syndrome? Curr Rheumatol Rep 18:19.

20. Logan DE, Sieberg CB, Conroy C, Smith K, Odell S, Sethna N (2015) Changes in sleep habits in adolescents during intensive interdisciplinary pediatric pain rehabilitation. *J Youth Adolesc* 44:543-55
21. Petzke F, Brückle W, Eidmann U, Heldmann P, Köllner V, Kühn T, Kühn-Becker H, Strunk-Richter M, Schiltenswolf M, Settan M, Wachter M, Weigl M, Häuser W (2017) Leitlinie und systematische Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten: Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 31: im Druck
22. Ravens Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Power M, Duer W, Auquier P, Cloetta B, Czemy L (2008) The KIDSCREEN 52 Quality of Life Measure for Children and Adolescents: Psychometric Results from a Cross Cultural Survey in 13 European Countries. *Val Health* 11: 645-658
23. Rief W, Zenz M, Schweiger U, Rüdell H, Henningsen P, Nilges P (2008) Redefining (somatoform) pain disorder in ICD-10: A compromise of different interest groups in Germany. *Curr Opin Psychiatr* 21: 178-181
24. Ruhe A, Wager J, Schmidt P, Zernikow B (2013) [Economic effects of chronic pain in childhood and adolescence: self-assessment of health care costs for affected families before and after a multidisciplinary inpatient pain therapy]. *Schmerz*;27:577-87
25. Ruhe AK, Wager J, Hirschfeld G, Zernikow B (2016) Household income determines access to specialized pediatric chronic pain treatment in Germany. *BMC Health Serv Res* 16:140

26. Schiltenswolf M, Eidmann U, Kühn T, Köllner V, Offenbächer M, Petzke F, Sarholz , Weigl M, Wolf B, Häuser W (2017) Leitlinie und systematische Übersicht von systematischen Übersichten: Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 31: in press
27. Schroeder S, Hechler T, Denecke H, Müller-Busch M, Martin A, Menke A, Zernikow B (2010) Deutscher Schmerzfragebogen für Kinder, Jugendliche und deren Eltern (DSF-KJ) - Ein multimodaler Fragebogen zur Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzen im Kindes- und Jugendalter. Schmerz 24: 23-37
28. Sherry DD, Brake L, Tress JL, Sherker J, Fash K, Ferry K, Weiss PF. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. J Pediatr 167:731-7.
29. Sil S, Thomas S, DiCesare C, Strotman D, Ting TV, Myer G, Kashikar-Zuck S (2015) Preliminary evidence of altered biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia. Arthritis Care Res (Hoboken) 67:102-11.
30. Ting TV, Hashkes PJ, Schikler K, Desai AM, Spalding S, Kashikar-Zuck S (2012) The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. Pediatr Rheumatol Online J 15;10:16.
31. Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, Whitacre C, Henrickson M, Kashikar-Zuck S (2016) 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. J Pediatr 169:181-187.
32. Wager J, Hechler T, Darlington AS, Hirschfeld G, Vocks S, Zernikow B (2013) Classifying the severity of paediatric chronic pain - an application of the chronic pain grading. Eur J Pain 17:1393-402
33. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL,

Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al (1990) The American College of

Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-72.

34. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB (2010) The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 62: 600-610

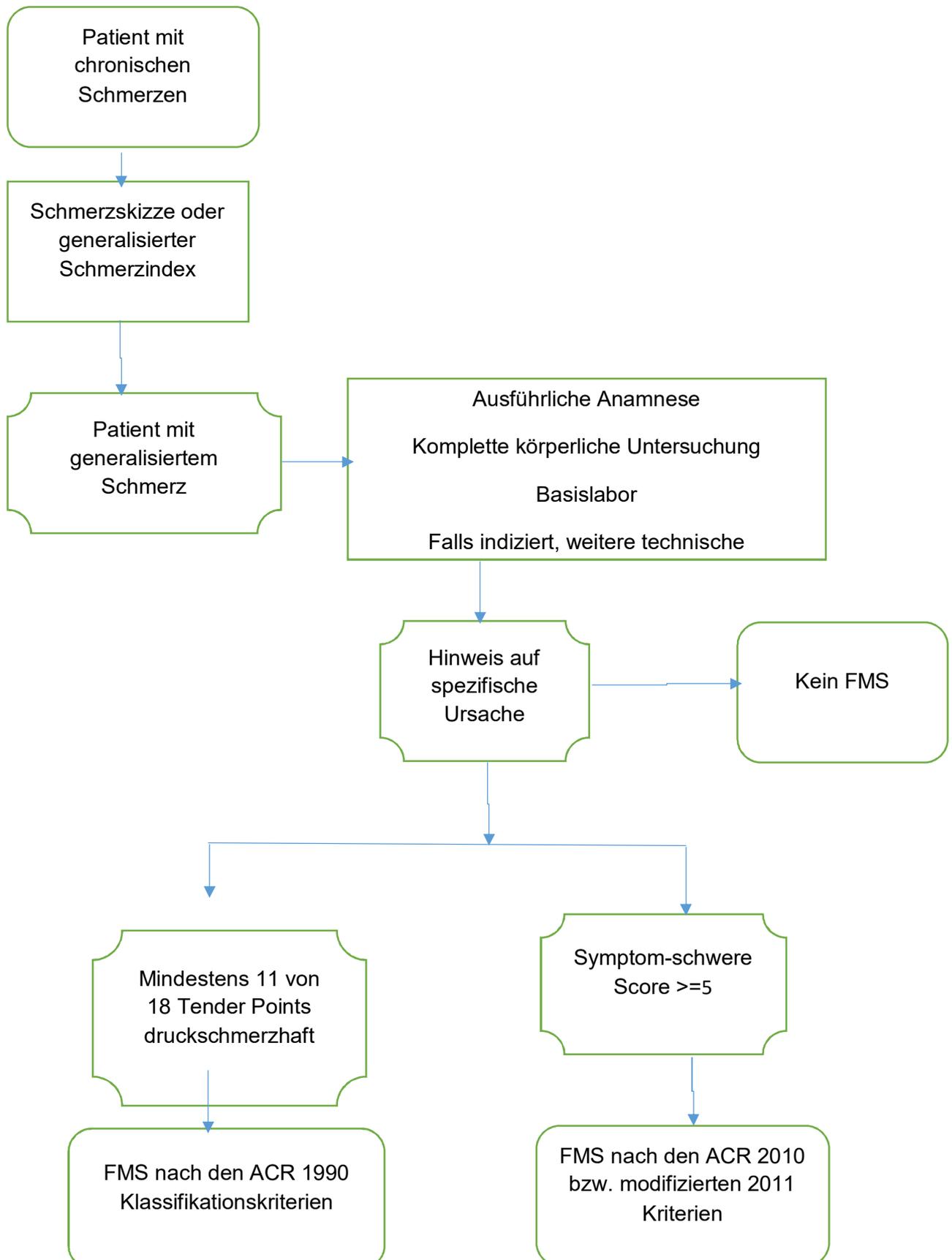
35. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB (2011) Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38:1113-22

36. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W (2013) Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:777-85

37. Yunus MB, Masi AT (1985) Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 28: 138-145

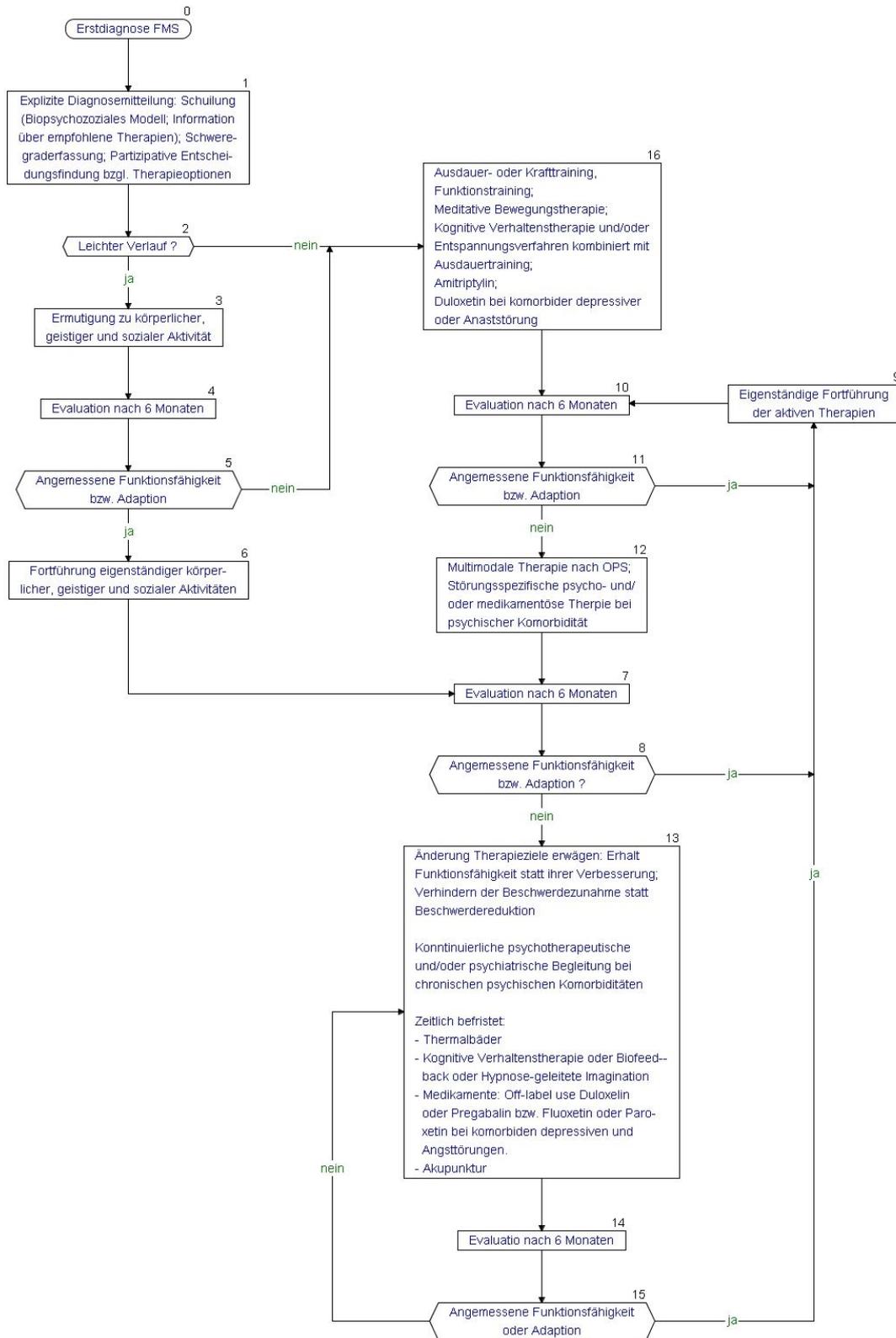
38. Zernikow B, Gerhold K, Bürk G, Häuser W, Hinze CH, Hospach T, Illhardt A, Mönkemöller K, Richter M, Schnöbel-Müller E, Häfner R; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) [Definition, diagnosis and therapy of chronic widespread pain and so-called fibromyalgia syndrome in children and adolescents. Systematic literature review and guideline]. *Schmerz*. 26:318-30.

## 2. Algorithmus zur Diagnose des FMS



### 3. Algorithmus zur Therapie des FMS

Algorithmus zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms (FMS)



**Erstellungsdatum:** 03/2008

**Überarbeitung von:** 03/2017

**Nächste Überprüfung geplant:** 03/2022

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Schmerzgesellschaft

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**