

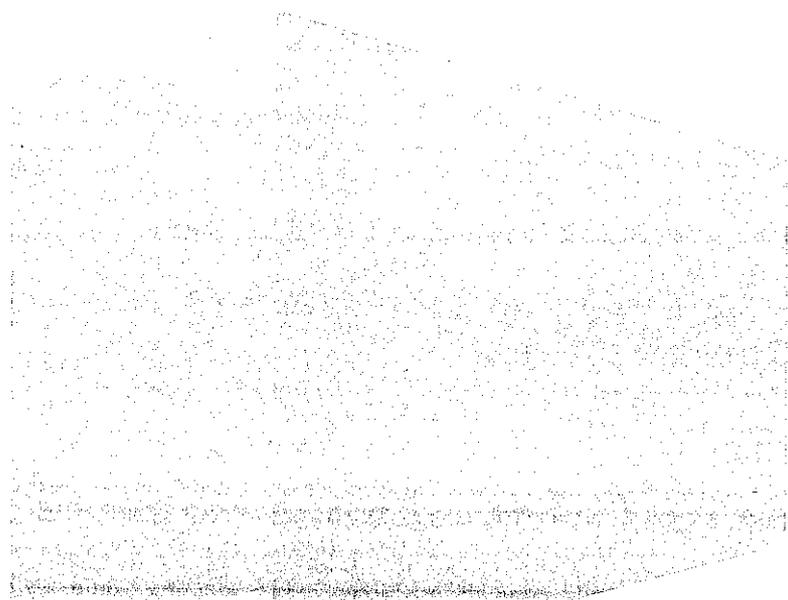


*Regione Siciliana*  
*Assessorato della Salute*

# **Indicazioni per la Diagnosi e trattamento della Sindrome fibromialgica**

**Documento di Consenso Regionale**

**2019**





Il presente documento è stato elaborato dal "Gruppo di lavoro per lo studio delle problematiche relative a "Fibromialgia (FM), Encefalomielite Mialgica Benigna (ME/CFS) e Sensibilità Chimica Multipla (MCS)" istituito con Decreto Regionale n. 1547/2018 e s.m.i. :

**Esperti esterni:**

Dr. Daniele Buttitta - Servizio 118 bacino PA-TP (n.q. nutrizionista)  
Prof. Filippo Brighina - Neurologia AOU Policlinico PA  
Dott. Sergio Chisari - AOU Policlinico CT  
Dott.ssa Giuliana Guggino - AOU Policlinico PA  
D.ssa Monica Sapio - (con delega del Dr. Seroni) Unità Terapia del Dolore Buccheri La Ferla  
Dr. Giampiero Seroni Direttore Sanitario - Buccheri La Ferla

**Rappresentanti delle Associazioni:**

Debora Borgese - Consulente AISF  
D.ssa Giuseppina Fabio - Referente regionale AISF  
D.ssa Serafina Cracchiolo- Vicepresidente Comitato Fibromialgici Uniti Italia

**Per l'Assessorato della Salute:**

D.ssa Lucia Li Sacchi - Servizio 4 - "Programmazione Ospedaliera" - DPS  
Dirigente Responsabile del Servizio 7 "Farmaceutica" - DPS  
D.ssa Claudia Minore - Funzionario del Servizio 7 "Farmaceutica" - DPS  
D.ssa Anna Maria Abbate - Funzionario Direttivo Servizio 4 - DPS

Il gruppo di lavoro ha considerato le LG nazionali e internazionali e sviluppato questo documento, teso al cambiamento delle abitudini cliniche e assistenziali to della patologia come sindrome e induce anche a considerarla, erroneamente, come malattia psicosomatica causata da:

- Scarsa dimestichezza con i criteri diagnostici proposti dall'*American College of Rheumatology*
- Scarsa conoscenza delle opzioni terapeutiche
- Variabilità tra professionisti rispetto al livello di familiarità nelle modalità di somministrazione dei trattamenti raccomandati
- Assenza di un chiaro percorso assistenziale
- Le aspettative dei pazienti rispetto ai trattamenti

Il gruppo di lavoro ha individuato le modalità assistenziali e organizzative per le persone affette da Fibromialgia in Sicilia.

I destinatari privilegiati sono tutti i professionisti di diverse discipline coinvolti quotidianamente nel trattamento della Fibromialgia, con l'obiettivo di promuovere una maggiore omogeneità e coerenza rispetto alle evidenze disponibili.

Il documento si rivolge anche a tutti quei cittadini che desiderano acquisire maggiori informazioni, migliorando il livello di conoscenza e consapevolezza della propria condizione.

Il documento non è comunque da intendersi come definitivo, ma piuttosto come un primo passo verso la realizzazione di un percorso appropriato di presa in carico integrata della Sindrome Fibromialgica da implementare in tutti i territori della regione.

Le Associazioni di pazienti possono contribuire a promuovere la diffusione del documento e facilitare l'organizzazione e la realizzazione delle risposte da parte del SSR.

## Introduzione

La Fibromialgia è una condizione clinica conosciuta da qualche tempo (già descritta da Ippocrate), ma che solo recentemente ha ricevuto una definizione scientifica e un riconoscimento formale. L'interesse scientifico internazionale e l'attenzione pubblica per la Fibromialgia sono esponenzialmente incrementati nel corso dei decenni: su PubMed nel 1981 erano disponibili 4 articoli che riportavano nel titolo "fibromyalgia" mentre nel 2016 sono diventati 423; su google nel 2009 erano disponibili circa 7.990.000 risultati con la parola chiave "fibromyalgia" e circa 18.100.000 nel gennaio 2017.

I primi criteri per la classificazione della Fibromialgia sono stati proposti nel 1990 dall'*American College of Rheumatology* (ACR) e nel 1992 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto la sindrome Fibromialgica come patologia (Dichiarazione di Copenhagen), con l'inclusione nell'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) (gennaio 1993): codice "M79.0: Reumatismo non specifico". Nella versione italiana dell'ICD-9-CM (anno 2007) la Fibromialgia è classificata con il codice "729.0: Fibromialgia e reumatismi extraarticolari diffusi non specificati". Inoltre, nel 2009 il Parlamento Europeo ha chiesto alla Commissione e al Consiglio di mettere a punto una strategia comunitaria per il suo riconoscimento come patologia, incoraggiare gli Stati membri a migliorare l'accesso alla diagnosi e ai trattamenti e promuovere la raccolta di dati. La Fibromialgia costituisce un'entità nosologica complessa e ancora controversa: quadro clinico multiforme; variabilità nella tipologia di sintomi e gravità nel corso del tempo; sovrapposizione tra differenti sindromi e sintomi; diagnosi esclusivamente clinica, con esami di laboratorio e strumentali utili ai fini della diagnosi differenziale (es. esclusione di patologie infiammatorie); assenza di un consenso sufficientemente unanime e consolidato tra gli specialisti rispetto ai criteri per la diagnosi e all'approccio terapeutico.

La conseguenza è che per una persona affetta da Fibromialgia trascorrono in media più di 2 anni prima della diagnosi, dopo almeno 3 differenti visite specialistiche e diversi esami. Il trattamento presenta altrettante criticità, con il ricorso a svariate terapie farmacologiche e non farmacologiche.

La sindrome non rientra nell'elenco delle malattie croniche individuate dal Ministero della Salute con il DPCM 12 gennaio 2018 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" per le quali è prevista l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria e non risulta definito e condiviso uno specifico percorso assistenziale.

L'obiettivo del presente documento consiste nel proporre da un lato, sintetiche indicazioni rispetto alla diagnosi e trattamento appropriati della sindrome Fibromialgica e dall'altro, un percorso per la presa in carico integrata multidisciplinare delle persone affette da Fibromialgia in Sicilia

Le indicazioni sono state formulate attraverso l'espressione di consenso tra professionisti di diverse discipline, sulla base delle più aggiornate evidenze disponibili nella letteratura internazionale e dell'esperienza clinica quotidiana, avendo come punto di riferimento ciò che già era stato fatto nelle regioni Emilia Romagna e Lombardia. L'analisi delle evidenze si è basata principalmente sulla letteratura secondaria e sulle principali Linee Guida e raccomandazioni specifiche sul trattamento della Fibromialgia, ma anche sulla pratica clinica consolidata, anche in assenza di forti evidenze scientifiche, ma in presenza di risultati clinici confermati dalla pratica quotidiana, su un grande numero di pazienti.

## La sindrome fibromialgica: sintesi delle problematiche clinico-sanitarie e prospettiva d'intervento (documento di consenso)

- ✓ La sindrome fibromialgica è un disturbo da dolore cronico diffuso che colpisce sia i muscoli e le articolazioni sia il tessuto molle o fibroso. E' caratterizzato anche da fragilità, stanchezza, sonno non ristoratore, disturbi cognitivi e dell'umore.
- ✓ I sintomi principali, riferiti dai pazienti, sono :
  - DOLORE MUSCOLO SCHELETRICO, POLIARTICOLARE, VERTEBRALE, TORACICO (con le caratteristiche dell'allodinia)
  - DISTURBI DEL SONNO (sonno notturno poco profondo e non ristoratore)
  - CEFALEA MUSCOLO TENSIVA O EMICRANICA
  - SENSAZIONE DI STANCHEZZA (astenia)
  - RIGIDITÀ MATTUTINA (specie al collo e alle spalle)
  - COLON IRRITABILE (stipsi e/o diarrea)
  - PARESTESIE (costituite da formicolii e sensazioni simili a punture)
  - BRUCIORE A URINARE (in assenza di cistite)
  - VULVODINIA
  - SENSAZIONE DI GONFIORE ALLE MANI
  - PERDITA DI MEMORIA - DISTURBI COGNITIVI
  - DIFFICOLTÀ DI CONCENTRAZIONE
  - DISTURBI DELLA SFERA AFFETTIVA E DELL'UMORE.
- ✓ Sebbene non sempre evidente in tutti i pazienti, i sintomi depressivi sono molto comuni ed esacerbati dalla sintomatologia fisica. In circa il 18% delle persone con sindrome fibromialgica si rileva la presenza di depressione maggiore, con un tasso di prevalenza nel corso della vita tra il 58% e il 69%.
- ✓ È presente altresì una dis-regolazione del sistema neuroendocrino e la sua compromissione funzionale può talvolta essere assai profonda (Wolfe, 1990).
- ✓ L'eziologia è tuttora sconosciuta sebbene molteplici fattori siano ragionevolmente coinvolti nella sua insorgenza e sviluppo: fattori biologici, genetici e ambientali (Geoffroy et al., 2012).
- ✓ La diagnosi della patologia è clinica e si basa sui criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology che includono dolore alla palpazione in particolari punti del corpo (tender points), disturbi del sonno, rigidità e tensione muscolare, disturbi cognitivi; sono comuni difficoltà di apprendimento e di memoria e disturbi dell'umore.
- ✓ Il trattamento della sindrome fibromialgica è realizzato con terapie multimodali (informazione/ psicoeducazione dei pazienti, terapie non farmacologiche, terapie farmacologiche) che ad oggi secondo le evidenze più recenti e condivise rappresentano le migliori strategie terapeutiche.
- ✓ La complessità del quadro clinico e la scarsa conoscenza della sindrome fibromialgica hanno reso finora assai spesso difficile la diagnosi della patologia, inducendo i pazienti a lunghe ed inconcludenti peregrinazioni in cerca di una terapia che può derivare solo da una corretta diagnosi e da una approfondita conoscenza della patologia.
- ✓ Dal momento che molti dei trattamenti medico-farmacologici sono risultati inefficaci, spesso per una non corretta e tempestiva diagnosi, i pazienti affetti da sindrome fibromialgica hanno a lungo sperimentato sentimenti di disperazione ed impotenza, aggravando ulteriormente la sintomatologia depressiva (Bennett, 1996).
- ✓ Tali problematiche hanno impatto rilevante anche in termini di economia sanitaria e sociale, poiché la patologia è diffusa nella popolazione con stime (seppure ancora parziali per la mancanza di studi sistematici) del 2-4% nel territorio nazionale. Non sono disponibili stime specifiche per il territorio siciliano.

✓ Il presente documento nasce proprio dall'esigenza di colmare il gap conoscitivo sugli aspetti clinico-diagnostici e sulla terapia della malattia al fine di migliorare il riconoscimento ed il trattamento della stessa sul territorio regionale lenendo la sofferenza ed il disagio dei pazienti affetti e contenendo il fenomeno della migrazione sanitaria. Ciò si inserisce anche all'interno del processo di deospedalizzazione e territorializzazione delle cure, coerentemente con quanto previsto in proposito nel Patto per la Salute 2014-2016 con l'obiettivo di mettere a disposizione dei diversi attori coinvolti uno strumento condiviso organizzativo, clinico e assistenziale, aggiornato rispetto alle evidenze scientifiche, ancora non disponibile in Sicilia.

Il documento rappresenta quindi la premessa per creare, nel contesto siciliano, anche in collegamento con quanto già esistente in altre regioni italiane (principalmente in Lombardia ed in Emilia-Romagna), una rete gestionale integrata per la cura di tale rilevante patologia e per garantire continuità diagnostico-terapeutico-assistenziale ai malati che ne sono affetti. E' quindi finalizzato ad individuare modalità operative che consentano l'integrazione tra assistenza primaria e strutture specialistiche, al fine di garantire l'appropriatezza e la continuità assistenziale dell'assistito con Sindrome Fibromialgica.

### **Diagnosi e Management della Sindrome Fibromialgica: Concetti di base**

- ✓ La sindrome fibromialgica può avere un rilevante impatto sulla qualità di vita dei pazienti
- ✓ L'approccio assistenziale maggiormente appropriato è multidisciplinare, basato su un programma individualizzato di cura che include diverse tipologie di interventi: educativi, farmacologici e non farmacologici.
- ✓ La presa in carico del paziente affetto da sindrome fibromialgica ha luogo nel setting dell'assistenza primaria:
  - il Medico di Medicina Generale formula il sospetto diagnostico e, sulla base di specifici criteri, imposta il trattamento non farmacologico e ne monitora gli esiti;
  - il reumatologo è lo specialista di riferimento e può avvalersi di ulteriori competenze specialistiche (es. fisiatra, terapeuta antalgico, neurologo, psichiatra)
  - il terapeuta del dolore può diventare lo specialista di riferimento, quando il dolore è il sintomo principale e si manifesta con intensità grave, tale da ridurre la qualità della vita del paziente. In tal caso l'Antalgologo si avvarrà della consulenza specialistica del Reumatologo in un secondo momento, dopo aver impostato la terapia farmacologica idonea a trattare il dolore grave.
- ✓ La diagnosi si basa su sintomi caratteristici, specifici criteri e sull'esclusione di altre ipotesi diagnostiche.
- ✓ Per la formulazione della diagnosi di sindrome fibromialgica devono essere soddisfatti contemporaneamente tre criteri:
  - dolore diffuso in specifiche aree e regioni del corpo;
  - presenza di sintomi caratteristici (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi, emicrania, dolore / crampi addominali, depressione) che compromettono la vita quotidiana;
  - durata della sintomatologia pari ad almeno 3 mesi.
- ✓ Gli esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale per una iniziale valutazione sono emocromo con formula, Ves , Proteina C reattiva-PCR (la sindrome fibromialgica non è una condizione infiammatoria).
- ✓ Non sono raccomandate indagini strumentali, se non per esclusione di comorbidità e/o forme secondarie

✓ Il trattamento indicato è multimodale, secondo un modello bio-psico-sociale, che indica come appropriati i seguenti percorsi non farmacologici:

- corsi educazionali per pazienti e nuclei familiari (educazione all'attività fisica, alimentare, ecc)
- corsi psicoeducazionali per i pazienti, i nuclei familiari, i care giver
- percorsi fisico-riabilitativi personalizzati (si rimanda alla sezione dedicata)
- percorsi psicoeducativi (si rimanda alla sezione dedicata)

Alcuni trattamenti farmacologici sono indicati come appropriati, secondo LG o con evidenze secondo EBM, mentre altri trattamenti farmacologici sono in fase di sperimentazione clinica, e, infine, altre terapie farmacologiche sono derivate dall'uso clinico off-label (si rimanda alla sezione dedicata), teso al miglioramento della sintomatologia secondo pratica consolidata, anche se in assenza di studi controllo su larga scala, secondo le prassi più comuni della medicina Palliativa. (Si rimanda alla sezione dedicata).

Il DOCUMENTO è rivolto ai medici/operatori della Regione Sicilia, nelle seguenti branche (in ordine alfabetico):

FISIATRIA/RIABILITAZIONE  
MEDICINA DEL LAVORO  
MEDICINA GENERALE E DI BASE  
MEDICINA LEGALE  
NEUROLOGIA  
NEUROPSICOLOGIA  
PSICOLOGIA  
REUMATOLOGIA  
TERAPIA DEL DOLORE  
TERAPIA IPERBARICA  
TERAPIA CON OSSIGENO-OZONO (GAET/PAE/Rettale)  
TERAPIE NON CONVENZIONALI  
TERAPIE NUTRIZIONALI

Gli obiettivi che si intendono perseguire con questo documento di consenso, saranno realizzati attraverso una serie di iniziative che mirano a:

- Definizione del ruolo e dei compiti dei vari attori, secondo linee guida internazionali, che sarà testato e successivamente modificato in base alle risultanze applicative
- Ampliamento dei dati epidemiologici regionali sulla patologia, con la creazione di un Osservatorio della Fibromialgia, Regione Siciliana
- Implementazione del documento ai MMG e agli specialisti, attraverso la produzione di materiale informativo e creazione di una scheda/paziente per la presa in carico dei casi sospetti e attraverso uno specifico programma di formazione obbligatoria del personale sanitario (specialisti e MMG)
- Implementazione della metodologia dell'educazione terapeutica (nei suoi principali ambiti) attraverso attività organizzate di sensibilizzazione, informazione e formazione
- Apprendimento dell'autogestione da parte degli stessi pazienti (attraverso strumenti di conoscenza della malattia, della sua evoluzione, degli stili di vita e delle possibili terapie)
- Sostegno, anche psicologico e psicoeducativo ai pazienti e ai nuclei familiari
- Informazione ai pazienti sull'esistenza del documento e sulle nuove modalità di gestione della malattia nella Regione Siciliana, attraverso la produzione di materiale informativo e la diffusione attraverso organi di stampa, in collaborazione con tutte le associazioni di pazienti .

## Definizione: Che cosa si intende per fibromialgia ?

La fibromialgia è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, spesso associata ad astenia, disturbi del sonno, problemi cognitivi (es. di attenzione, di memoria), problemi psichici (es. ansia, depressione) e ad un ampio insieme di sintomi somatici e neurovegetativi. L'eziologia della sindrome non è ancora stata pienamente compresa ed esiste incertezza rispetto al quadro fisiopatologico (1). L'ipotesi eziopatogenetica preminente riguarda il meccanismo della centralizzazione del dolore. La disregolazione nei meccanismi di controllo del dolore da parte del Sistema Nervoso Centrale è apparsa responsabile dell'amplificazione dello stesso, oltre che degli altri sintomi della malattia (disturbi di memoria, affaticamento e depressione). La riduzione della capacità di modulazione del dolore attraverso le vie discendenti è presente in molti pazienti affetti da fibromialgia: in particolare sembra compromessa l'attività serotoninergica-noradrenergica, elemento sostenuto dai benefici terapeutici apportati dai farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Inoltre è stato dimostrato che i pazienti fibromialgici presentano ridotta capacità di legame dei recettori oppioidi in diverse regioni note per giocare un importante ruolo di modulazione del dolore. L'attivazione delle cellule gliali partecipa alla mediazione del dolore, incluso il dolore neuropatico. Questa attivazione è sostenuta da citochine proinfiammatorie (TNF, IL-6, IL-8) ma anche oppioidi, non tramite i recettori degli oppioidi, ma attraverso l'attivazione di TLR-4, recentemente scoperto come elemento concorrente al dolore cronico. I livelli di glutammato risultano aumentati nel liquido cerebrospinale e alla risonanza magnetica spettroscopica cerebrale dei pazienti con fibromialgia, mentre i livelli di acido gamma aminobutirrico (GABA) si mostrano diminuiti: ciò trova riscontro nei benefici clinici osservati con la somministrazione di pregabalin e memantina, che agiscono sul sistema glutamatergico. L'azione della corteccia anteriore del cingolo sulla modulazione del dolore non è ancora del tutto chiarita, ma si suppone che il rilascio di neurotrasmettitori inibitori come GABA e gli oppioidi riduca l'eccitabilità dei neuroni di questa regione, i quali sono responsabili della modulazione discendente del dolore, agendo sui neuroni del midollo rostrale ventromedial. E' inoltre coinvolto il meccanismo della sommazione temporale del dolore (o "windup"), sostenuto dalla ripetitiva stimolazione delle fibre nocicettive (8, 9). Inoltre, sia studi che hanno impiegato la Tomoscintigrafia cerebrale perfusionale (SPECT) che la risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato anomalie perfusionali rispetto ai controlli, con un'attività elevata nella corteccia somatosensoriale e ridotta nella corteccia frontale, nel cingolo, nella corteccia temporale e cerebellare. Le ipotesi finora descritte supportano il principio per il quale vi sarebbe un'alterazione dei pathways del dolore nel SNC, mentre secondo altri studi la fibromialgia sarebbe sostenuta da una disfunzione flogistica delle piccole fibre periferiche ed in tal senso è certo rilevante l'alterazione strutturale delle piccole fibre riscontrata dal gruppo della Sommering all'esame istologico di campioni cutanei. E' vero tuttavia che questa interpretazione non rende conto del fatto che la fibromialgia si manifesta più frequentemente nei pazienti che hanno subito traumi cranici, è però comunque ipotizzabile che la malattia richieda, per manifestarsi, il concorso di disfunzioni sia dell'input che del processing nocicettivo con coinvolgimento dei livelli periferici e centrali del sistema nocicettivo.

Le ipotesi finora descritte supportano il principio per il quale vi sarebbe un'alterazione dei pathways del dolore nel SNC, mentre secondo altri studi la fibromialgia sarebbe

sostenuta da un'infiammazione delle piccole fibre periferiche; tuttavia questa idea non spiega le ragioni per cui la fibromialgia si manifesta più frequentemente nei pazienti che hanno subito traumi cranici.

In sintesi, si distingue una forma primaria di fibromialgia ed una associata ad altre condizioni. Nonostante la presenza di dolore in corrispondenza dei tessuti molli, muscoli, legamenti e tendini, la fibromialgia si caratterizza per l'assenza di infiammazione dei tessuti. Una caratteristica chiave della fibromialgia primaria consiste nel fatto che il dolore non è motivato dalla presenza di un'altra patologia reumatica o sistemica.

## **Epidemiologia: Quali sono l'incidenza e la prevalenza della fibromialgia?**

A livello internazionale si stima che la prevalenza sia compresa tra il 2-3% e l'8% e l'incidenza tra 7-11 casi annui per 1.000 persone (1,16). Tale proporzione varia a seconda dei criteri utilizzati per l'identificazione (*case definition*). Ad esempio, si stima che la prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale sia pari al 1,7% utilizzando i criteri dell'*American College of Rheumatology (ACR)* del 1990 e, invece, pari al 5,4% utilizzando la versione modificata dei criteri ACR del 2010 (17).

La fibromialgia è più frequente nelle donne rispetto agli uomini, e può svilupparsi a qualsiasi età.

Nella letteratura internazionale sono disponibili poche stime relative all'incidenza. Ad esempio, Weir et al (2006) hanno stimato una incidenza annua nei maschi pari a 7 casi per 1.000 persone e nelle femmine pari a 11 casi (18). Le stime di incidenza sono state prodotte attraverso uno studio retrospettivo di coorte, relativo al periodo 1997-2002, basato sulla banca dati di una compagnia assicurativa (con 62 mila nuovi assicurati per anno), e utilizzando per l'identificazione dei casi l'*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*, codice 729.1: mialgia e miosite non specificate.

A livello nazionale, sono disponibili diverse stime sulla prevalenza della fibromialgia:

- secondo Branco et al. (2010) è pari al 3,7% della popolazione generale di età  $\geq 15$  anni. I casi sono stati identificati combinando il *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire* e i criteri dell'ACR del 1990 (19);
- secondo Salaffi et al. (2005) è pari al 2,2% della popolazione generale di età  $\geq 18$  anni. I casi sono stati identificati attraverso i criteri dell'*American College of Rheumatology (ACR)* del 1990 (20);
- secondo il Consiglio Superiore di Sanità (2015) è pari all'1,5-2% della popolazione generale, circa 900 mila persone (21);
- secondo Campo e Mastrosimone (2015) è pari all'1,1%

I casi sono stati identificati attraverso l'*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*, codice 729.0: fibromialgia e reumatismi extrarticolari diffusi non specificati (22).

In Sicilia non sono disponibili stime sulla prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale. Proiettando le stime fornite dal Consiglio Superiore di Sanità (1,5%-2% della popolazione generale), la popolazione Siciliana (totale 5.082 milioni) affetta da fibromialgia risulterebbe essere compresa tra i 76.250 e 1102.00 abitanti. La popolazione affetta potrebbe, comunque, essere superiore qualora si applicassero le stime internazionali (fino all' 8% della popolazione

generale).

## Presenza in carico

Qual' è il setting assistenziale ottimale per la presa in carico del paziente con fibromialgia?

La significativa prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale (2%-8%) e la complessità clinica della diagnosi e trattamento possono avere un rilevante impatto organizzativo ed economico sui sistemi sanitari, in particolare a copertura universale. Sulla base di tale premessa la comunità scientifica e professionale internazionale si interroga da tempo rispetto a quale setting assistenziale sia maggiormente appropriato, in termini di costo-efficacia, per la presa in carico del paziente affetto da fibromialgia: assistenza specialistica (reumatologia) vs assistenza primaria. Storicamente la diagnosi e il trattamento della fibromialgia sono state competenza del setting specialistico reumatologico.

Attualmente i reumatologi e molti altri specialisti sono concordi nel raccomandare che l'iniziale presa in carico del paziente affetto da fibromialgia avvenga nel setting dell'Assistenza Primaria, da parte del Medico di medicina generale, nell'ambito di un team multiprofessionale e interdisciplinare, come già avviene per la presa in carico di altre cronicità. Da più parti si evidenzia necessità di collaborazione tra varie branche specialistiche nel campo della Medicina, anche di recente acquisizione come la Medicina Narrativa e la Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) come in ambiti artistici e occupazionali, nell'ottica di una moderna visione transdisciplinare.

MMG	SPECIALISTA REUMATOLOGO/ALGOLOGO
Prescrizione esami di primo livello IPOTESI diagnosi SF e impostazione terapeutica non farmacologica Invio del paziente con dubbio diagnostico per esclusione forme secondarie	Valutazione rapida del paziente Diagnostica differenziale Prescrizione accertamenti di secondo livello Definizione di un programma terapeutico e di follow-up Lettere informative al MMG

L'invio al reumatologo / algologo di riferimento dovrebbe essere previsto:

- nei casi di incertezza della diagnosi
- di refrattarietà al trattamento di 1° livello e per escludere forme secondarie

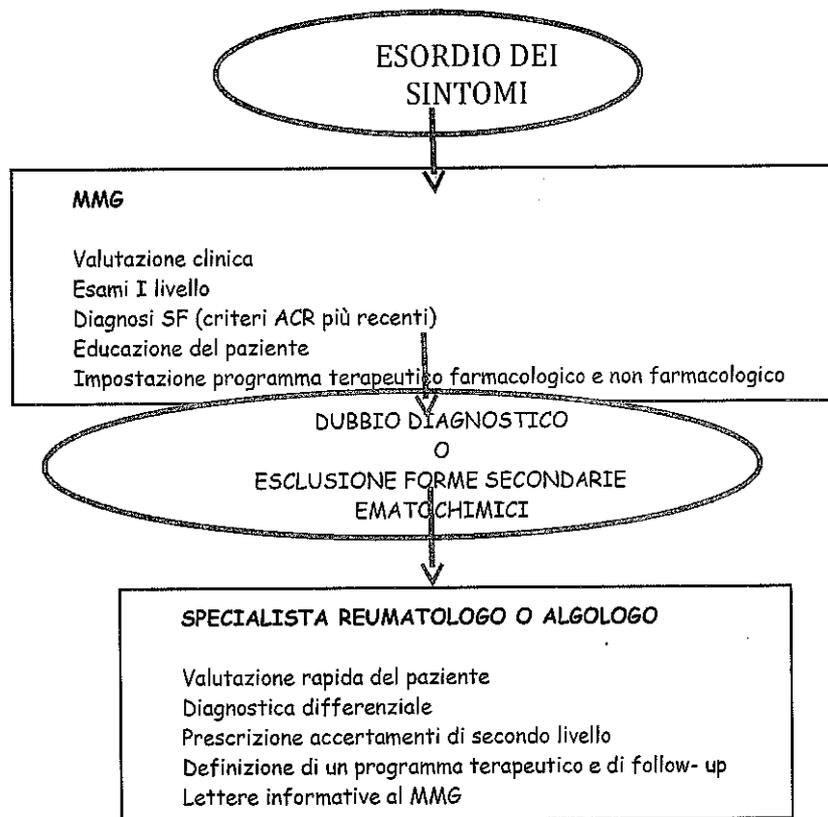
Nei casi di maggiore complessità, in particolare in presenza di rilevanti comorbidità, può essere previsto l'invio ad altri specialisti (neurologo, psichiatra, psicologo, altri).

E' necessario identificare un percorso integrato MMG/Specialisti di riferimento per la gestione delle comorbidità associate durante il follow-up dei pazienti

Obiettivi generali sono la corretta diagnosi, il trattamento adeguato alla gravità dei sintomi, il monitoraggio delle terapie e la gestione delle comorbidità associate, per cui si rende necessario l'invio a specialisti di riferimento.

Per garantire una efficace presa in carico delle persone affette da Fibromialgia da parte dei professionisti operanti a livello dell'assistenza primaria devono, tuttavia, essere affrontate diverse criticità, come emerge dalla recente revisione sistematica curata da Arnold et al (2016): Sempre Arnold et al (2016) affermano che la formazione dei professionisti e l'educazione del paziente sono tra le principali strategie per un'efficace gestione delle persone affette da Fibromialgia nel setting dell'assistenza primaria.

## PRIMA FASE



All'esordio di una sintomatologia muscolo-scheletrica il paziente si rivolge al MMG.

Il MMG, dopo esame obiettivo ed esecuzione di esami di I livello, potrà in base ai criteri ACR più recenti, porre diagnosi di SF ed impostare un programma terapeutico di 1° livello.

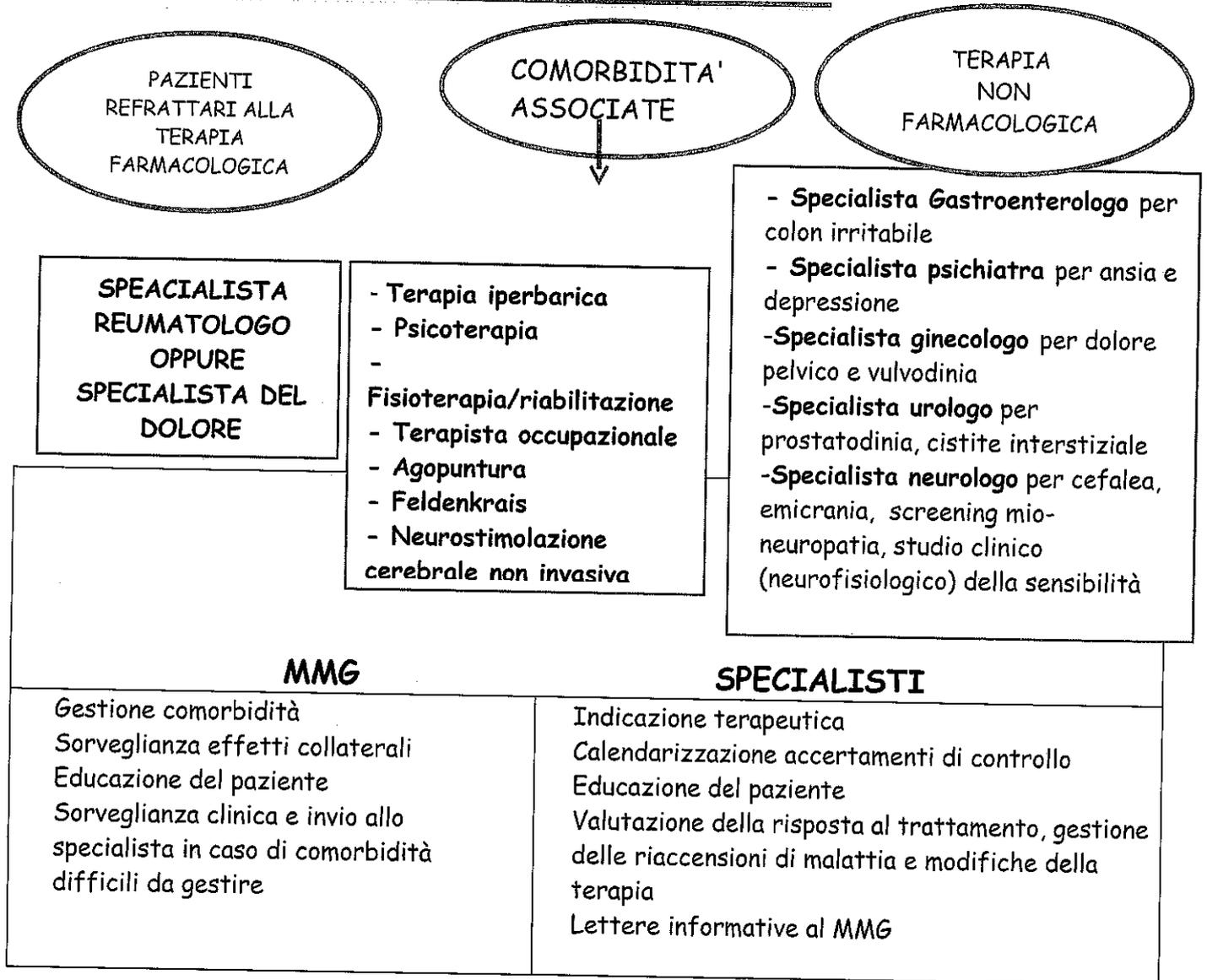
In caso di dubbio diagnostico o alterazione degli esami ematochimici, il MMG invierà il paziente allo Specialista Reumatologo per escludere forme secondarie.

Il reumatologo o il terapeuta del dolore effettuerà una valutazione clinica e prescriverà l'esecuzione di accertamenti di secondo livello o terapie specialistiche

La diagnosi di SF rimane essenzialmente clinica non essendo disponibile un gold standard diagnostico, specialmente nelle fasi precoci di malattia.

## SECONDA FASE

Dopo aver impostato un programma terapeutico personalizzato in collaborazione eventualmente con altri specialisti, il MMG gestisce il paziente nel follow up.



Per garantire una efficace presa in carico delle persone affette da fibromialgia da parte dei professionisti operanti a livello dell'assistenza primaria **devono, tuttavia, essere affrontate diverse criticità**, come emerge dalla recente revisione sistematica curata da Arnold et al (2016)(25). Sempre Arnold et al (2016) affermano che:

la formazione dei professionisti e l'educazione del paziente sono tra le principali strategie per una efficace gestione delle persone affette da fibromialgia nel setting dell'assistenza primaria.

## CRITICITA' NEL CAMBIAMENTO

- insufficiente formazione/competenze nella diagnosi
- scarsa dimestichezza con i criteri diagnostici proposti dall'*American College of Rheumatology*
- scarsa conoscenza delle opzioni terapeutiche
- variabilità tra professionisti rispetto al livello di familiarità nelle modalità di somministrazione dei trattamenti raccomandati
- assenza di un chiaro percorso assistenziale
- le aspettative dei pazienti rispetto ai trattamenti

## Diagnosi

### **Quali criteri diagnostici e cut off di gravità è appropriato utilizzare?**

Sono state sollevate perplessità da parte della comunità scientifica riguardo all'utilità di formulare la diagnosi di Fibromialgia, a fronte sia dell'assenza di segni documentabili (es. attraverso esame di laboratorio e/o di diagnostica strumentale) sia del possibile rischio di allarmare ulteriormente il paziente con il conseguente incremento nel ricorso ad indagini e cure. Diversi studi documentano, tuttavia, come la formulazione della diagnosi di Fibromialgia migliori la soddisfazione del paziente e la sua percezione dello stato di salute, comportando una riduzione (e non un incremento) nel ricorso all'assistenza sanitaria, con una conseguente riduzione dei relativi costi.

La letteratura scientifica internazionale è concorde nel ritenere la diagnosi di Fibromialgia come una diagnosi che deve essere basata su sintomi caratteristici e specifici criteri e sull'esclusione di altre ipotesi diagnostiche.

Dall'analisi della letteratura scientifica internazionale emerge come la sintomatologia caratterizzante la Fibromialgia possa variare nel corso del tempo e anche di giorno in giorno, sia come tipologia di sintomi sia come gravità; emerge, inoltre, come non sia identificabile un quadro sintomatologico specifico per l'esordio.

Secondo i risultati di un'indagine realizzata su un campione di 800 pazienti, affetti da Fibromialgia di

8 Paesi diversi (tra cui l'Italia) (*European Network of Fibromyalgia Associations e Pfizer Inc, 2008*) il numero medio di sintomi riferiti è compreso tra 6 (nel Regno Unito e in Olanda) e 11 (in Messico) (tabella 1).

Dai risultati emerge, inoltre, come per almeno il 50% dei pazienti i sintomi abbiano un impatto sulla qualità della vita valutato "estremamente" o "molto" negativo.

L'elenco dei sintomi riferiti dai pazienti comprende:

- affaticamento
- dolore diffuso
- cefalea
- dolore facciale
- estrema sensibilità al tatto / allodinia
- difficoltà nella concentrazione
- sensazione di intorpidimento/formicolio

- ansia
- depressione
- lombalgia
- dolore articolare
- rigidità muscolare
- crampi alle gambe
- dolore cronico diffuso
- problemi riguardanti il sonno

NUMBER OF FIBROMYALGIA SYMPTOMS EXPERIENCED								
Base = All Patients	UK	France	Germany	Italy	Spain	Netherlands	Mexico	S. Korea
Mean number of symptoms	6	7	7	7	8	6	11	8

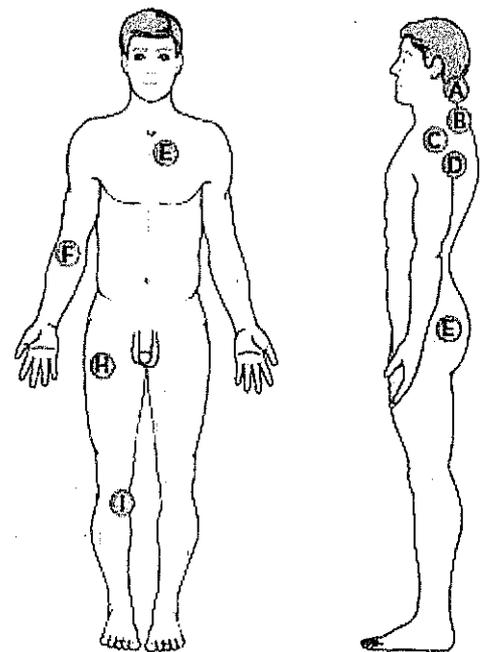
Tabella 1. Numero di sintomi riferiti dalle persone affette da fibromialgia Fonte: Harris Interactive, 2000

Secondo la letteratura scientifica i sintomi essenziali e caratteristici sono 4:

- dolore
- affaticamento
- disturbi del sonno
- disturbi cognitivi

A. Dolore: cronico, diffuso, descritto come bruciante, pungente, tirante, pruriginoso, compressivo, tensivo-muscolare. Varia in relazione ai momenti della giornata, ai livelli di attività, alle condizioni atmosferiche, allo stress, ai ritmi del sonno.

- A. **Occipite:** bilaterale, all'inserzione del muscolo sub-occipitale
- B. **Cervicale:** bilaterale, superficie anteriore dei legamenti intertrasversari C5-C7
- C. **Trapezio:** bilaterale, al punto medio del bordo superiore
- D. **Sovraspinato:** bilaterale, all'origine del muscolo sovraspinato, al di sopra della spina della scapolare, in prossimità del bordo mediale della scapola
- E. **Seconda Costa:** bilaterale, a livello della seconda articolazione costo-condrale
- F. **Epicondilo-laterale:** bilaterale, 2 cm distalmente all'epicondilo
- G. **Gluteo:** bilaterale, sul quadrante supero-esterno del grande gluteo
- H. **Grande trocantere:** bilaterale, posteriormente alla prominenza trocanterica
- I. **Ginocchio:** bilaterale, a livello del cuscinetto adiposo mediale, prossimalmente all'interlinea articolare



mappa dei tender points

La Fibromialgia (FMS) rappresenta il paradigma del dolore cronico non neoplastico e si presenta come un dolore cronico diffuso (CWP). Esiste una sovrapposizione con altre patologie croniche tra cui la sindrome da fatica cronica (CFS) denominata anche encefalite mialgica (ME). La Fibromialgia fu individuata nel 1970 da Hugh Smythe in un gruppo di pazienti nei quali il dolore costituiva la caratteristica principale ma con modeste o nulle evidenze oggettive in grado di motivarne la persistenza e il carattere angosciante.

Nelle società sviluppate la prevalenza del dolore cronico diffuso supera il 10 % mentre quella della Fibromialgia il 2%. Il dolore cronico diffuso costituisce l'elemento cardine della Fibromialgia.

Il dolore cronico diffuso viene definito come "dolore presente da più di tre mesi, bilaterale, localizzato sia sopra che sotto la linea vita e che include alcune parti dello scheletro assiale". Nella Sindrome Fibromiologica esistono infinite varianti nell'espressione della patologia, in quanto a distribuzione e intensità del sintomo dolore.

Sono stati ipotizzati ipereccitabilità del sistema nervoso centrale e periferico, cambiamenti funzionali dei recettori del dolore, alterata percezione del dolore e somatizzazione. Le immagini di risonanza magnetica funzionale evidenziano un'alterata elaborazione del dolore nella Fibromialgia, situazione osservata anche nei soggetti normali ma solo dopo stimolazione dolorosa molto intensa. Nella Fibromialgia alcuni sintomi possono derivare da anomalie del sistema nervoso autonomo e possono contribuire alla genesi di vertigini, palpitazioni ed insonnia. Molti pazienti descrivono una causa scatenante dei sintomi quali un infortunio, una malattia virale o uno stress lavorativo o familiare.

I pazienti fibromiologici, come molti pazienti dolorosi cronici, lamentano condizioni di isolamento sociale od impossibilità di esternare la propria condizione dolorosa possono esacerbare i sintomi. Ansia e depressione comunemente associate diventano parte di un circolo vizioso. I pazienti con dolore cronico sono spesso afflitti dalla mancanza di comprensione e di attivazione simpatetica da parte dei familiari, degli amici e del personale sanitario. Riconoscere il dolore cronico, dare un nome alla malattia Fibromialgia e sfatare il dubbio sulla "immaterialità" della patologia e riconoscerla come malattia estranea alla sfera delle malattie psicosomatiche, contribuisce non poco alla risoluzione di una parte del disagio: la dignità della persona malata. Tutto il resto, pur necessario, viene dopo.

**B. Affaticamento:** è presente nel 90% dei casi con ridotta resistenza alla fatica anche per sforzi minimi.

**C. Disturbi del sonno:** frequenti risvegli notturni e sonno non ristoratore, con conseguente facile affaticabilità e sensazione di non aver riposato affatto. È considerata specifica della Fibromialgia la cosiddetta "anomalia alfa-delta": non appena viene raggiunto il sonno "profondo" (caratterizzato da onde delta all'elettroencefalogramma) si ha un brusco ritorno verso il sonno "superficiale" (caratterizzato da onde alfa). La mancanza di sonno profondo, fase nella quale i muscoli si rilassano e recuperano la stanchezza accumulata durante il giorno, spiega molti dei sintomi della Fibromialgia (stanchezza persistente, risvegli notturni, sonno non ristoratore)

**D. Disturbi cognitivi ("fibro-fog"):** sono presenti nella maggioranza dei pazienti, riguardano la difficoltà a concentrarsi sul lavoro o sullo studio, la perdita di memoria

a breve termine.

I pazienti con Fibromialgia, spesso soffrono di dimenticanze, riferiscono difficoltà di memoria e di apprendimento e, in generale, lamentano un indebolimento globale delle funzioni cognitive (nebulosità mentale). Numerosi sono gli studi neuropsicologici che hanno tentato di descrivere il funzionamento cognitivo nei pazienti con Fibromialgia. La metodologia utilizzata nella maggior parte degli studi è di affiancare una batteria di test neuropsicologici a scale di valutazione del dolore di tipo numerico (NRS) e /o visiva analogica (VAS).

I pazienti con Fibromialgia riportano difficoltà cognitive più marcate rispetto ai pazienti con altri disturbi reumatologici. Rispetto a questi ultimi con i sintomi cognitivi sono 2,5 volte più frequente nei pazienti con Fibromialgia, ben il 76,4-82,5% delle persone con Fibromialgia in uno studio di reumatologia lamenta difficoltà cognitive, e più del 50% uno stato di generale " confusione mentale"(Katz, 2004). Recenti studi condotti attraverso l'utilizzo delle neuroimaging e dei tracciati EEG hanno rivelato nei pazienti con patologia fibromialgica una disfunzione cerebrale, evidenziando nello specifico, una significativa diminuzione di volume encefalico, una riduzione della sostanza grigia rispetto ai controlli (Smallwood, 2013) e una ridotta attività a livello presinaptico della dopamina (Patrick., Wood, 2007). Questo spiegherebbe non solo i deficit cognitivi ma anche la presenza, nella maggior parte dei casi osservati, di comorbidità per patologia ansiosa depressiva (Arnold, 2006). La "disfunzione" nei pazienti con Fibromialgia è stata identificata in cinque domini cognitivi: funzioni esecutive, memoria di lavoro, memoria semantica, memoria episodica, e attenzione (Kratz, 2015)

**Attenzione:** I deficit in termini di prestazioni sono stati particolarmente evidenti sui compiti di attenzione alternata e di attenzione con interferenza (Eccleston, Crombez, 1999; Grisart, Van der Linden, 2001). L'ipotesi è che lo stimolo doloroso possa interferire con i meccanismi di controllo attentivi che filtrano gli stimoli irrilevanti, normalmente soppressi, durante l'esecuzione di un compito (Legrain et al., 2009) In uno studio abbastanza recente, Cherry ha comparato le prestazioni di un campione di 50 donne affette da Fibromialgia con un gruppo di controllo di pari numero evidenziando differenze di prestazione nelle prove di attenzione e di working memory (Cherry, 2014).

**Memoria e apprendimento:** I pazienti con Fibromialgia hanno riportato punteggi inferiori ai controlli nelle prove di memoria spaziale e verbale. nella memoria di riconoscimento e a lungo termine (Glass, 2009).

Anche i punteggi nelle prove di screening (MMSE) nei pazienti fibromialgici risultano deficitari e nettamente più bassi rispetto ai pazienti con una diagnosi di dolore neuropatico o misto (Osterman, 2010).

**Tempi di reazione e velocità nel processamento dell'informazione:** I pazienti con sindrome fibromialgica cronico mostrano tempi di reazione più lenti rispetto ai controlli in una serie di test cognitivi standardizzati, in particolare sui test relativi alla capacità psicomotorie (Dinges & Powell, 1985, Bell et al, 2018).

**Funzioni esecutive:** Numerosi studi, condotti su pazienti fibromialgici, hanno dimostrato una correlazione tra dolore e alterate funzioni esecutive (Glass, 2011)

### E. Disturbi del tono dell'umore

Vista l'elevata percentuale di pazienti fibromialgici affetti da disturbi dell'umore e disregolazione emotiva, primitiva o secondaria al dolore cronico, è consigliabile che la prima valutazione della eventuale presenza di ansia e depressione sia effettuata già dal medico di medicina generale attraverso la somministrazione del questionario HADS (allegato).

La *Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS* è una scala molto semplice di auto-somministrazione, composta da 14 item che esplorano tanto l'ansia generalizzata che la depressione, mantenendo divisi i due punteggi. La caratteristica principale della scala è che esclude dalla valutazione la sintomatologia somatica concentrando invece l'attenzione, per la depressione, sulla riduzione delle capacità edoniche, considerate gli indicatori più sensibili di questo disturbo (Il valore di cut-off è di 15, da 12 a 15 è da tenere in considerazione). Se il paziente prende un punteggio  $\geq 12-15$  è consigliabile l'invio presso specialista per una valutazione più approfondita che dovrà includere colloquio clinico ed eventualmente somministrazione di ulteriori strumenti di valutazione per valutare la presenza concomitante di disturbi dell'umore clinicamente significativi che andranno trattati con psicoterapia ed eventualmente ulteriore invio presso specialista psichiatra per adeguato trattamento farmacologico.

### **GOLD STANDARD**

Rispetto ai criteri diagnostici Wolfe et al. (2016) evidenziano come, ad oggi, non sia disponibile un *gold standard*, sebbene l'*American College of Rheumatology (ACR)* abbia formulato una serie di proposte negli anni 1990, 2010, 2011

I criteri sviluppati dall'ACR nel 1990 e nel 2010 richiedono la valutazione del paziente da parte del medico (*physician-based*), mentre quelli del 2011 sono autosomministrati al paziente (*self-report*).

Secondo Wolfe et al. (2016) i criteri *physician-based* sono validi per la diagnosi di Fibromialgia nella pratica clinica, mentre i criteri *self-report* sono validi per la classificazione delle persone nell'ambito della ricerca scientifica, in particolare per studi epidemiologici, presentando, tra i vantaggi, quello di ridurre il carico di lavoro del ricercatore nella raccolta delle informazioni.

Wolfe et al. (2016) propongono una revisione dei criteri dell'*American College of Rheumatology (ACR)*, basata sulla integrazione dei criteri ACR dell'anno 2010 (*physician-based*) e dell'anno 2011 (*self-report*), ai fini della diagnosi di Fibromialgia. In particolare, per la formulazione di una diagnosi di fibromialgia devono essere soddisfatti contemporaneamente 3 criteri:

1. dolore diffuso in specifiche aree e regioni del corpo;
2. presenza di sintomi caratteristici (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi, emicrania, dolore / crampi addominali, depressione) che compromettono la vita quotidiana;
3. durata della sintomatologia pari ad almeno 3 mesi.

La sintomatologia caratterizzante la fibromialgia viene misurata attraverso un indice, *Fibromyalgia Severity Scale* (nota anche come *Polysymptomatic Distress Scale*), il cui

punteggio è la somma dei punteggi conseguiti a 2 sotto-indici di:

- diffusione del dolore, *Widespread Pain Index (WPI)*,
- gravità dei sintomi, *Symptom Severity Scale (SSS)*.

Riferimenti bibliografici dei criteri dell'*American College of Rheumatology* :

- **versione 1990**: Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 1990; 33(2): 160-72;
- **versione 2010**: Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62 (5): 600-610;
- **versione 2011**: Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2011; 38(6): 1113-22.

**Il punteggio finale dell'indice di diffusione del dolore (Widespread Pain Index - WPI)** corrisponde alla somma delle aree dolorose presenti (da 0 a 19). In aggiunta, il livello di diffusione del dolore viene misurato come regioni dolorose presenti (aggregato di aree) (da 0 a 5). Si evidenzia come non venga misurata l'intensità del dolore. Il punteggio massimo è 19.

**Il punteggio finale dell'indice di gravità dei sintomi (SS)** corrisponde alla somma dei livelli di gravità di 3 sintomi (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi), misurati con una scala:

- da 0 (nessun problema nella vita quotidiana) a 3 (gravi problemi),
- alla presenza/assenza di altri 3 sintomi (emicrania, dolore / crampi addominali, depressione), misurati con una scala compresa tra 0 (sintomo assente) e 1 (presente). Il punteggio massimo è 12.

### Indice di gravità dei sintomi

**Punteggio: \_\_\_ su 12**

**Indicare il livello di gravità dei 3 sintomi (A,B,C) nell'ultima settimana**

	Nessun problema <b>0</b>	Problema lieve <b>1</b>	Problema moderato <b>2</b>	Problema grave <b>3</b>
A. Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Sonno non ristoratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Indicare la presenza o la assenza dei 3 sintomi (D,E,F) negli ultimi 6 mesi**

	Assente <b>0</b>	Presente <b>1</b>
D. Emicrania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Dolore o crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Depressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sono stati attribuiti dei valori cut-off sia all'indice complessivo, *Fibromyalgia Severity Scale*, che ai 2 sotto-indici specifici, al di sopra dei quali è possibile attestare la diagnosi di fibromialgia o il soddisfacimento di un determinato criterio. In particolare, una persona può essere diagnostica come affetta da fibromialgia in presenza di un punteggio  $\geq 12$  della *Fibromyalgia Severity Scale*, che corrisponde alla somma dei punteggi:

- $\geq 7$  dell'indice di diffusione del dolore e  $\geq 5$  dell'indice di gravità dei sintomi;
- oppure 4-6 dell'indice di diffusione del dolore e  $\geq 9$  dell'indice di gravità dei sintomi.

Wolfe et al. (2016) (31) affermano, inoltre, che la diagnosi di fibromialgia deve essere ritenuta valida indipendentemente da altre diagnosi e che essa non esclude la presenza di altri disturbi clinicamente rilevanti.

Il dolore cronico e la fibromialgia costituiscono una sfida per i pazienti e per chi si occupa di loro. Un approccio positivo, multidisciplinare, risulta appropriato ed aiuta alcuni ma non tutti i pazienti. I farmaci per controllare il dolore e assicurare il miglioramento del riposo notturno sono a volte utili. L'attività fisica deve essere incoraggiata e la psicoterapia (finora è stata testata soprattutto la terapia cognitivo comportamentale) può essere utile. Certamente un intervento precoce è in grado di ridurre l'impatto a lungo termine nei pazienti in cui la malattia diviene invalidante e compromette la qualità della vita. Riconoscere i soggetti a rischio e trattarli adeguatamente rimane una sfida per gli operatori sanitari ed i sistemi di assistenza sanitaria

**Diagnosi differenziale: Quali sono le principali patologie rispetto a cui effettuare la diagnosi differenziale e le indagini diagnostiche (di laboratorio e strumentali) raccomandate?**

**La diagnosi di fibromialgia si basa essenzialmente sulla valutazione clinica del paziente, sul soddisfacimento di specifici criteri e sull'esclusione di altre ipotesi diagnostiche.**

La diagnosi differenziale si presenta complessa, a fronte dell'ampio numero di patologie e sindromiche, assieme ad altri segni e sintomi, possono presentare una sintomatologia fibromialgica.

L'esclusione di altre patologie e sindromi può essere ottenuta sulla base di una anamnesi

accurata, dell'esame obiettivo, e di un set limitato di esami di laboratorio, dal momento che la fibromialgia non è caratterizzata da anomalie di laboratorio o strumentali (es. radiografici).

Gli esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale (I livello) per un'iniziale valutazione sono:

- emocromo con formula
  - proteina c reattiva (pcr)
  - ves
  - protidogramma
  - tsh, ft3, ft4
  - ast/alt, creatininemia
  - cpk
  - livello di vit d nel siero (ipovitaminosi d presente spesso nel dolore cronico)
  - valutazione e monitoraggio pth

Non sono disponibili sufficienti evidenze rispetto all'utilità routinaria nella diagnosi di fibromialgia di: ANA Reflex ed esame del fattore reumatoide (FR).

Non sono disponibili sufficienti evidenze riguardo all'utilità della analisi degli anticorpi anti HCV / EBV e dei livelli di vitamina D. Bassi livelli di vitamina D sono, peraltro, comuni nelle persone affette da dolore cronico.

Esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale (II livello) per una valutazione successiva

- ANA
- Fattore Reumatoide
- Anti-CCP
- Elettromiografia ed elettroencefalografia
- RMN colonna e bacino

Rispetto agli esami strumentali la letteratura internazionale non fornisce alcun suggerimento.

Le principali patologie con cui effettuare diagnosi differenziale sono: connettiviti, vasculiti e malattie infiammatorie croniche articolari ipo / iperpara - tiroidismo, neuropatia

Sospetto di diagnosi differenziali
Tender Point >11/18 o WPI (Widespread Pain Index) > 3 / SS (Severity Scale) > 5
Segni di infiammazione articolare (tumefazione, rubor, calor)
Febbre
Fotosensibilità, rash, aftosi, alopecia, fenomeno di raynaud, xerostomia, xeroftalmia, porpora
Uso concomitante di statine
Alterazioni agli esami ematochimici
Segni o sintomi neurologici focali (es. parestesie, debolezza muscolare)

Arnold LM et al. Mayo Clin Proc. 2011;86(5):457-464

Diagnosi differenziale:	Nella fibromialgia NON sono presenti
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonfiore delle articolazioni</li> <li>• Elevati valori di VES e PCR</li> </ul>
Lupus sistemico eritematoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash cutaneo</li> <li>• Segni/sintomi multisistemici (febbre, interessamento di reni, cuore, polmoni e cervello)</li> </ul>
Polimialgia reumatica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impotenza funzionale cingolo scapolare e/o pelvico</li> <li>• Elevati valori di VES e PCR</li> </ul>
Polimiosite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debolezza muscolare</li> <li>• Elevati valori di CPK</li> <li>• Anormalità elettromiografiche</li> </ul>
Spondiloartrite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonfiore delle articolazioni periferiche</li> <li>• Lombalgia infiammatoria</li> <li>• Ridotta mobilità della colonna vertebrale</li> <li>• Elevati valori di VES o PCR</li> </ul>
Ipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalità nei valori di funzionalità tiroidea</li> </ul>
Iperparatiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipercalcemia</li> </ul>
Neuropatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit sensitivi o motori</li> <li>• Anormalità dei test elettrofisiologici</li> </ul>

La diagnosi differenziale della fibromialgia Fonte: adattamento Goldenberg DL, 2016

(1,15)

Elenco delle patologie da cui differenziare la Sindrome Fibromialgica

- dolore miofasciale
- sindrome da stanchezza cronica
- sindrome dell'intestino irritabile
- cefalea/emicrania
- disturbi cronici pelvici e vescicali
- disturbi temporomandibolari
- malattie metaboliche (ad es., ipotiroidismo)
- malattie infettive e neurologiche
- artrosi e malattie reumatiche (ad es. artrite reumatoide, LES, osteoartrosi, sindrome di Sjögren)
- mialgie e altre malattie muscolari (ad es. miopatie infiammatorie e metaboliche)
- disturbi dell'umore e d'ansia
- disturbi del sonno (ad es. apnea del sonno, s. delle gambe senza riposo)
- disturbi neurologici e/o psichiatrici maggiori
- farmaci: mialgie indotte da statina , iperalgesia indotta da oppioidi

## Identificazione della Patologia e diagnosi appropriata

Ai fini della certificazione della condizione di malattia nonché della prescrizione delle prestazioni specialistiche per pazienti affetti da fibromialgia, la sindrome va identificata con il codice ICD-9CM-729.0 (Fibromialgia e reumatismi extrarticolari non specificati).

Se, quindi, il Riconoscimento della Fibromialgia come diagnosi appropriata è indispensabile ai fini della tutela del soggetto sul lavoro, si profila, altresì, come necessario, definire i CRITERI DI APPROPRIATEZZA per l'identificazione delle prestazioni indicate per confermare la diagnosi di Fibromialgia ed escludere comorbidità o secondarietà del quadro clinico.

### 1) Valutazioni di I° livello

- visita specialistica anestesiologicala per terapia del dolore e successivi controlli
  - visita specialistica reumatologica e successivi controlli
  - visita specialistica fisiatrica e successivi controlli
  - visita specialistica neurologica e successivi controlli
  - visita specialistica allergologica e/o gastroenterologica per intolleranze alimentari e successivi controlli
  - valutazione specialistica psicologica (esame psicodiagnostico) e successivi controlli
  - valutazione specialistica con nutrizionista e successivi controlli
  - esami ematici di primo livello :
- emocromo con formula
    - proteina c reattiva (pcr)
    - ves
    - protidopgramma
    - tsh, ft3, ft4
    - ast/alt, creatininemia
    - cpk
    - livello di vit d nel siero (ipovitaminosi d presente spesso nel dolore cronico)
    - valutazione e monitoraggio pth
    - esame delle urine

### 2) Esami di secondo livello, prescritti da uno specialista esperto in fibromialgia, con la finalità di definire la Fibromialgia come secondaria o primitiva, :

- ANA ed ENA Pattern
- Fattore Reumatoide
- Anti-CCP
- Elettromiografia ed elettroencefalografia
- RMN colonna e bacino



2. La Terapia\Approccio cognitivo-comportamentale costituisce uno dei pochi interventi non farmacologici rispetto a cui è sufficientemente documentata l'efficacia nel trattamento della sintomatologia fibromialgica oltre all'attività fisica (**vedi appendice**).
3. Altri approcci terapeutici non farmacologici con evidenze di efficacia, seppure non definitive, sono rappresentati da (**vedi appendice**):
  - a. Terapia con ossigeno iperbarico
  - b. Ossigeno-Ozono terapia
  - c. Stimolazione elettrica o magnetica transcranica
  - d. Nutrizionistica, nell'accezione più ampia includente sia l'adozione di appropriati regimi dietetici e l'impiego di integratori, nutraceutici (sostanze nutritive con proprietà terapeutiche) quali vit B, Coenzima Q10, magnesio ecc,

### **C. Trattamenti farmacologici (si rimanda all'Appendice)**

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato in integrazione con trattamenti non farmacologici, e in particolare a fronte di una refrattarietà ai soli trattamenti non farmacologici (che rimangono di prima scelta) o in presenza di sintomi che hanno un impatto rilevante sulla qualità di vita della persona (es. dolore cronico e intenso, gravi problemi nel sonno, depressione). Le classi di farmaci e i principi attivi ritenuti appropriati secondo la letteratura sono: analgesici, antidepressivi e/o anticonvulsivanti.

Tali trattamenti, pur preziosi in molti casi, hanno dimostrato la loro inefficacia, da soli, a gestire la Fibromialgia Primaria.

Fra i trattamenti farmacologici emersi dall'analisi della letteratura internazionale e delle linee guida per il trattamento della Fibromialgia Primaria emerge anche l'utilizzo dei cannabinoidi per scopi terapeutici. In Italia la prescrizione di Cannabinoidi a scopo terapeutico avviene secondo la Legge 94/98 in regime di dispensazione off label\* (quindi a totale carico del paziente). Si rinvia alla sezione dedicata nell'appendice.

*(\*Si definisce off-label l'impiego di "un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già stata approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale").*

Pertanto in singoli casi il medico può, sotto la propria responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso informato dello stesso, impiegare un medicinale off label.

### **Management clinico dei pazienti con fibromialgia:**

Si raccomanda che l'iniziale presa in carico del paziente affetto da sindrome fibromialgica avvenga nel setting dell'Assistenza Primaria, da parte del Medico di Famiglia, nell'ambito di un team multiprofessionale e interdisciplinare, come già avviene per la presa in carico di altre cronicità (v. Appendice).

Da più parti si evidenzia la necessità di collaborazione tra varie branche specialistiche nel campo della Medicina, anche di recente acquisizione come la Medicina Narrativa e la Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) come in ambiti artistici e occupazionali, nell'ottica di una moderna visione transdisciplinare.

La presa in carico da parte del MMG è di fondamentale importanza al fine di garantire una pronta accoglienza e una diagnosi. Il MMG, espressa una diagnosi di sospetto ed escluse altre patologie di pertinenza non solo reumatologica (si rinvia all'appendice) inizierà il trattamento primario (educazionale, non farmacologico e farmacologico di primo livello) e si avvarrà delle consulenze specialistiche necessarie ad una diagnosi definitiva e al trattamento. Il MMG sarà il Medico di riferimento per il monitoraggio dell'efficacia della terapia e dell'evoluzione del quadro clinico, come per altre cronicità.

## Trattamento

**Quali sono i trattamenti, farmacologici e non, di prima scelta all'esordio della malattia?**

La letteratura internazionale evidenzia come in molte persone affette da fibromialgia il dolore e la stanchezza tendano a diventare cronici.

La proporzione di persone con fibromialgia che si dichiarano inabili all'attività lavorativa è compresa tra il 10% e il 30%, proporzione superiore rispetto a quella di altri gruppi di persone affette da dolore cronico.

Il trattamento della fibromialgia è finalizzato principalmente a ridurre o attenuare la gravità dei sintomi caratteristici (dolore cronico diffuso, affaticamento, disturbi del sonno, sintomi cognitivi).

A oggi, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, non si rileva un trattamento efficace nella remissione completa dei sintomi caratterizzanti la fibromialgia (24). Tuttavia, a fronte della costellazione di sintomi caratterizzanti la fibromialgia, è ampiamente condiviso come l'approccio terapeutico maggiormente appropriato debba essere multidisciplinare, basato su un programma individualizzato di cura che includa diverse tipologie di interventi, farmacologici e non farmacologici.

Secondo le recenti raccomandazioni dell'*European League Against Rheumatism* (2017) l'approccio dovrebbe essere graduale:

1. dapprima educazione e psicoeducazione del paziente
2. se insufficiente nella gestione della sintomatologia, l'integrazione con trattamenti non farmacologici
  - a. (in primis attività fisica)
3. se ancora insufficiente, l'integrazione va fatta anche anche con il trattamento farmacologico

Nei pazienti in cui è presente refrattarietà ai trattamenti, la letteratura internazionale raccomanda di proseguire con un approccio multidisciplinare (farmacologico e non farmacologico) coordinato dal Reumatologo o dallo specialista del Dolore, in funzione della prevalenza dei sintomi, che sulla base della specifica sintomatologia invierà il paziente agli specialisti di riferimento (terapista del dolore, reumatologo, fisiatra, e altri).

Diversi fattori possono limitare il livello di miglioramento della sintomatologia, tra cui:

- la non aderenza al trattamento da parte del paziente
- la presenza di comorbidità.

In particolare, la scarsa adesione alle indicazioni terapeutiche è comune tra le persone affette da fibromialgia e dovrebbe essere valutata come una delle potenziali cause di non miglioramento della sintomatologia.

#### **A. EDUCAZIONE E PSICOEDUCAZIONE**

La letteratura internazionale documenta come **l'educazione e la psicoeducazione del paziente** sia di per sé un trattamento efficace nella fibromialgia.

Sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati di confronto tra educazione del paziente e assenza di trattamento o attività fisica in cui è stato dimostrato come l'intervento educativo migliorava uno o più sintomi della fibromialgia tra cui la percezione del dolore, i disturbi del sonno, e l'astenia; tali cambiamenti si mantenevano per un periodo di tempo compreso tra i 3 e i 12 mesi. Gli interventi educativi valutati erano di solito rivolti a gruppi, e prevedevano letture, materiale informativo, dimostrazioni, discussioni, per una durata compresa tra 6 e 17 sedute. Sono stati ottenuti miglioramenti nella sintomatologia della fibromialgia anche con interventi educativi di durata inferiore (1 giorno e  $\frac{1}{2}$ ).

**Gli aspetti chiave su cui dovrebbe orientarsi l'educazione del paziente sono:**

- la condivisione rispetto alla presenza di un "reale" e "non immaginario" problema di salute;
- l'assenza di evidenze cliniche d'infiammazione;
- il ruolo dello stress e dei problemi legati all'umore;
- il ruolo del sonno e dei relativi disturbi;
- il ruolo dell'attività fisica;
- la prognosi;
- la capacità di adattarsi a problemi cronici di salute e le strategie di "coping" da mettere in atto
- il ruolo dell'alimentazione

L'attività educativa può essere svolta da qualsiasi professionista dell'ambito sanitario, adeguatamente formato, coinvolto nella gestione della fibromialgia (es. medico di medicina generale, medico specialista, infermiere, fisioterapista, psicoterapeuta, ecc) nei diversi setting e luoghi in cui si verifica la presa in carico.

L'attività educativa può realizzarsi attraverso colloqui, singoli e di gruppo, e con il supporto di materiale informativo.

**Le associazioni di pazienti e familiari hanno un ruolo attivo nel promuovere e realizzare attività educative e di supporto** (es. gruppi di auto-mutuo-aiuto, materiale

informativo).

## LA PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE E LA PSICO-EDUCAZIONE

### I. Psicoterapia ad Approccio cognitivo-comportamentale

La Psicoterapia ad approccio cognitivo-comportamentale costituisce uno dei pochi interventi non farmacologici rispetto a cui è sufficientemente documentata l'efficacia nel trattamento della sintomatologia fibromialgica oltre all'attività fisica. Secondo la revisione condotta da Bernardy et al. (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013) la terapia cognitivo-comportamentale ha dimostrato una efficacia superiore rispetto ai gruppi di controllo, nella riduzione del dolore, dell'umore depresso e del livello di disabilità al termine del trattamento e 6 mesi dopo. Non sono emerse differenze statisticamente significative nel tasso di dropout, per qualsiasi ragione, tra terapia cognitivo-comportamentale e gruppi di controllo. L'approccio cognitivo-comportamentale può attuarsi in setting individuale e/o di gruppo.

Attraverso l'approccio cognitivo-comportamentale i pazienti affetti da sindrome fibromialgica possono acquisire competenze necessarie per fronteggiare in maniera ottimale la propria condizione sviluppando un'attitudine differente nei confronti del dolore e nella gestione dei sentimenti negativi. L'approccio CC fornisce inoltre un utile supporto nella conversione del pensiero pessimistico.

In un recente studio pilota su adolescenti affetti da sindrome fibromialgica, i ricercatori hanno dimostrato che attraverso una combinazione terapeutica di approccio cognitivo-comportamentale ed un programma personalizzato di esercizi fisici è possibile ottenere miglioramenti considerevoli nella funzionalità fisica e la riduzione della paura del movimento dopo l'intervento.

Ulteriori studi in corso stanno valutando l'efficacia di un approccio psico-educazionale (che sottolinei l'importanza dell'attività fisica regolare, della cura dell'alimentazione, della consapevolezza ed accettazione della prognosi, dell'evitamento della "deresponsabilizzazione" e delega allo specialista e/o ai farmaci della "guarigione" dalla malattia, della concomitanza dei disturbi del sonno e dell'umore, del ruolo dello "stress", etc.) da effettuare prevalentemente in setting gruppale e protocolli di mindfulness (MBCT: Mindfulness Based Cognitive Therapy) che aiutino i pazienti ad accettare la malattia e le sue conseguenze e a migliorare la qualità di vita suggerendo adeguate strategie di "coping". Il trattamento psico-terapeutico dovrebbe mirare ad aiutare il paziente ad affrontare la propria condizione di "cronicità" del dolore con un atteggiamento più "adattivo" e a gestire gli atteggiamenti "negativi" e la tendenza alla "catastrofizzazione" in modo più adeguato (conversione del pensiero "pessimistico").

### II. La psicoeducazione

Dal lavoro svolto dal gruppo degli operatori del Buccheri La Ferla si è visto che l'intervento educativo risulta ancora più efficace se ad esso viene affiancata la possibilità di un percorso psico-terapeutico in cui viene data al paziente e ai suoi familiari la possibilità di prendere coscienza delle proprie modalità comportamentali disfunzionali rispetto al rapporto con gli altri e alle erronee strategie di coping messe

in atto per fronteggiare la patologia. Obiettivo del percorso era il raggiungimento di una maggiore consapevolezza e accettazione dei propri limiti, ma anche una presa di coscienza delle proprie risorse interne funzionali ad un migliore adattamento alla malattia e alle conseguenze che questa comporta.

Principio alla base della psico-educazione è infatti, non solo informare e incrementare la consapevolezza del proprio disturbo nel paziente, ma anche agire a livello comportamentale rendendolo responsabile del proprio benessere entro un percorso di cura che lo veda soggetto attivo nel collaborare per la miglior riuscita del trattamento.

**Gli obiettivi della psico-educazione sono:**

- promuovere un'adeguata (veritiera e completa) conoscenza della malattia
  - riconoscere precocemente i sintomi
  - migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico e non farmacologico
  - favorire l'accettazione della malattia
  - responsabilizzare il paziente in modo costruttivo e propositivo
  - favorire la gestione dello stress e la regolarizzazione dello stile di vita
  - ridurre lo stigma e il senso di colpa; Le difficoltà legate al disturbo possono essere contestualizzate e ricondotte ad esso, ma anche normalizzate e rese più gestibili, con ricadute positive sui vissuti di vergogna spesso sperimentati dal paziente. Il disturbo può quindi essere più facilmente considerato dal paziente come un aspetto della propria esperienza di vita da condividere anche con le persone del suo contesto sociale e familiare di appartenenza superando in questo modo il timore dello stigma sociale.
  - ridurre il senso di isolamento;
  - aumentare l'autostima e il benessere generale
- facilitare la comunicazione col medico e la costruzione di un clima improntato alla maggiore collaborazione in famiglia. Un effetto di grande rilevanza è rappresentato da un miglioramento della qualità della relazione tra il paziente e i suoi familiari. Va sottolineato che i familiari sono i soggetti più direttamente e intensamente coinvolti nella gestione del disturbo del loro congiunto, sia da un punto di vista emotivo sia, spesso, da un punto di vista economico. Le conoscenze e le strategie per gestire il disturbo, se condivise dal paziente con il suo ambiente familiare, possono facilitare la comunicazione e la costruzione di un clima emotivo improntato alla collaborazione. La psico-educazione ha inoltre un impatto positivo sull'aspetto psicosociale di vita del paziente. La migliore consapevolezza e gestione del disturbo, oltre a ridurre il tempo di malattia, contribuisce a migliorare il rendimento, l'interesse e la partecipazione dei pazienti nelle loro attività quotidiane (sul lavoro, a scuola, nelle autonomie personali e nel tempo libero) e nelle relazioni sociali.

### **Aspetti chiave delle differenze tra intervento "educativo" e "psicoeducativo"**

Mentre l'attività educativa può essere svolta da qualsiasi professionista (adeguatamente formato) dell'ambito sanitario coinvolto nella gestione della sindrome fibromialgica (es. medico di medicina generale, medico specialista, infermiere, fisioterapista, psicoterapeuta, ecc) nei diversi setting e luoghi in cui si verifica la presa in carico, la **psico-educazione** invece è di esclusiva competenza dello psicologo clinico (meglio se anche psicoterapeuta), in quanto occorre non solo conoscere, ma anche saper gestire eventuali disturbi di personalità, non sempre evidenti ad un primo

colloquio. E' inoltre importante che il terapeuta sia in grado di gestire eventuali problematiche che possono emergere dalle dinamiche relazionali all'interno del gruppo e che potrebbero compromettere il buon esito dell'intervento.

Ci si avvale a tal fine della seguente **metodologia**:

- tecniche di apprendimento teorico e pratico sulla *comunicazione efficace*,
- giochi psicologici, role-playing,
- tecniche di mindfulness,
- tecniche di ACT (Acceptance and Commitment Therapy, modello cognitivo-comportamentale),
- esercizi di problem-solving

L'attività può realizzarsi attraverso colloqui, singoli e/o di gruppo, della durata di un'ora o due a seconda del setting (individuale o di gruppo), può essere rivolta sia al paziente che anche il suo care-giver, con cadenza settimanale, da un minimo di 5 ad un massimo di 12 incontri, consigliabile avvalersi di materiale informativo da condividere con i partecipanti.

Infine, laddove si riscontrasse una comorbidità psichiatrica (come la presenza di "disturbi dell'umore" clinicamente significativi), inviare il paziente ad un percorso individualizzato di presa in carico psichiatrica per la prescrizione di un eventuale trattamento farmacologico.

#### **B. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO (studi di efficacia in corso)**

I trattamenti non farmacologici sono importanti nella gestione iniziale della persona affetta da fibromialgia, e in alcuni pazienti possono evitare il ricorso al trattamento farmacologico.

##### **Attività fisica**

Secondo le indicazioni internazionali il trattamento di prima scelta nella gestione iniziale della fibromialgia è rappresentato dall'attività fisica, di documentata efficacia nel miglioramento della sintomatologia.

Il beneficio di un'**attività aerobica regolare** (camminata veloce, bicicletta, nuoto ma anche ballo e altre attività fisiche aerobiche in acqua) è stato dimostrato da molti studi.

L'attività fisica:

- migliora la performance personale,
- rende il muscolo meno vulnerabile a stimoli esterni ambientali.
- migliora la tolleranza allo sforzo,
- migliora la ricezione (o percezione) centrale del dolore
- aumenta il rilascio di endorfine che inibiscono il dolore.

Dalla letteratura emerge, inoltre, come nella pratica sia difficile mantenere un elevato livello di adesione dei pazienti affetti da fibromialgia per tutta la durata del programma di esercizio fisico, in quanto all'inizio del programma è frequente percepire un peggioramento dei sintomi dolorosi e dell'astenia.

E', pertanto, importante una **appropriata educazione del paziente sui principi, metodi ed effetti del programma.**

Il settore della riabilitazione ha cercato di trattare la fibromialgia attraverso numerosi interventi mediante agenti fisici (calore, ultrasuoni, elettroterapia antalgica, etc) nonché attraverso numerose tecniche di esercizi riabilitativi comprensive di diverse tecniche di massaggio, ricavandone scarsi risultati e benefici. La fibromialgia presenta numerose difficoltà nell'approccio riabilitativo perché il trattamento in palestra non personalizzato non soddisfa le necessità e può portare a riacutizzazioni dolorose. Pertanto si sono sviluppate attività in acqua calda che hanno portato ad un miglioramento del quadro funzionale.

Lo scopo di un intervento attraverso *l'acqua calda* è quello di ridurre il peso corporeo, il dolore, alleviare lo spasmo muscolare e migliorare la forza muscolare e la mobilità con un lavoro antigravitazionale dei muscoli.

Le evidenze sono concordi nel raccomandare programmi di esercizio fisico personalizzato, sia a secco sia in acqua (32 gradi C), di bassa o media intensità, e comunque tali da non incrementare il dolore nella fase post-esercizio, articolati in 2 / 3 volte la settimana.

Nel 2007 Busch *et al.* (2007) hanno condotto una revisione sistematica di 34 studi, riguardanti 47 tipologie diverse di esercizio fisico, e un totale di 2276 soggetti, di cui 1264 arruolati in programmi di esercizio fisico. Nelle persone arruolate in programmi di esercizio fisico a confronto con i non arruolati si era ridotta la percezione della sensazione dolorosa, e doveva essere applicata una pressione fisica maggiore sui punti algogeni (*tender point*) affinché venisse percepito il dolore.

#### Trattamenti di stimolazione elettrica e magnetica transcranica:

La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) per via transcranica può essere praticata tramite correnti elettriche (stimolazione elettrica transcranica (tES) che magnetiche (Stimolazione magnetica transcranica: TMS) Ambedue le metodiche, hanno dimostrato di modulare in modo significativo e plastico (con effetti che permangono oltre la stimolazione) la percezione tattile e sensoriale dolorosa.

La TMS con stimoli ripetitiva (rTMS), per la capacità di indurre effetti di modulazione facilitatoria o inibitoria con carattere plastico, è stata la prima tecnica NIBS impiegata nel trattamento della fibromialgia. La maggioranza degli studi effettuati ha documentato un'efficacia significativa e consistente di tale approccio terapeutico nel contenimento dei sintomi della malattia tanto da ricevere raccomandazioni di tipo B. Più in particolare la stimolazione dell'area motoria risultava efficace sul dolore, mentre quella della Corteccia Dorsolaterale Prefrontale (DLPFC) aveva maggiore effetto sui disturbi dell'affettività e sui sintomi cognitivi.

La NIBS con tES è subentrata invece più recentemente per l'indubbio vantaggio pratico della tecnica che richiede apparecchiature assai più economiche, maneggevoli sia per dimensioni sia per facilità d'impiego rispetto alla rTMS, tanto da farne prevedere un auto-impiego da parte del paziente al proprio domicilio. Nel La prima evidenza è del 2006 con uno studio di Fregni e coll. Studio che ha evidenziato che la tDCS anodica applicata sulla corteccia motoria di sinistra (M1) era fosse in grado di migliorare il dolore e la qualità della vita nei pazienti affetti da fibromialgia. L'effetto era rilevante e significativo rispetto al placebo (58% vs 30%) e perdurava per 3 settimane dalla fine del trattamento. Di contro, la stimolazione della DLPFC della Corteccia Dorsolaterale Prefrontale (DLPFC), pur non mostrando mostrava una significativa efficacia nel trattamento del dolore, diversamente anche dalla rTMS, era

in grado di produrre solo un maggiore modesto (anche se non significativo, ma persistente) effetto sulla depressione. In un ulteriore studio, Roizenblatt e collaboratori (2007), utilizzando lo stesso disegno sperimentale, ne hanno valutato gli effetti sui disturbi del sonno, evidenziando, anche attraverso l'utilizzo dei tracciati elettroencefalografici (EEG) gli effetti sul sonno in termini di durata e qualità. Successivamente la maggior parte delle ricerche su M1 hanno generalmente confermato effetti positivi sul dolore e sulla qualità della vita.

Un nuovo approccio di grande interesse è quello che prevede l'utilizzo di trattamenti combinati. Nello Studio di Riberto (Riberto et al., 2011) che prevedeva l'utilizzo di un protocollo integrato integrato (in cui la stimolazione anodica M1 era associata a trattamento riabilitativo (Riberto et al 2011) o effettuata l'esercizio fisico (Mendonca et al., 2016), hanno dimostrato effetti terapeutici più consistenti e duraturi. I risultati hanno mostrato un maggiore effetto sul controllo della sensazione dolorosa.

Uno studio molto recente (Mendonca et al., 2016) ha dimostrato, inoltre, che la stimolazione anodica M1 è maggiormente efficace, se applicata durante l'esercizio fisico. Il nostro gruppo di ricerca ha ottenuto risultati significativi attraverso l'applicazione di una nuova metodica di neurostimolazione Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS), in grado di migliorare le condizioni cliniche del paziente con fibromialgia, agendo sul dolore, sull'umore e sulle alterazioni cognitive (Curatolo et al., 2017). Per una rassegna sulle evidenze più recenti con stimolazione elettrica transcranica nella sindrome fibromialgica si veda Brighina et al, 2019,

## **Nutrizione:**

Fattori connessi alla nutrizione si sono rilevati utile nell'approccio terapeutico non farmacologico della sindrome fibromialgica, sia per quanto attiene specifici regimi dietetici che l'impiego diretto di alcuni nutrienti, definiti per tale ragione nutraceutici, in terapia.

### ***II.i.1.a.i.1. Regimi dietetici;***

In letteratura numerosi studi dimostrano una elevata percentuale di obesità e sovrappeso nei pazienti affetti da fibromialgia (FM) con una diretta correlazione tra BMI e aumentata sensibilità al dolore, peggioramento dell'affaticabilità, della qualità del sonno, del tono dell'umore, tutto ciò incide negativamente sulla qualità della vita. Non è chiaro se l'elevato peso corporeo sia causa o effetto della Fibromialgia, diversi meccanismi sono stati ipotizzati per esporre il cosiddetto 'hidden link', sicuramente la riduzione dell'attività fisica, i disturbi del sonno, la depressione, le disfunzioni della ghiandola tiroidea (ad es tiroidite autoimmune con ipotiroidismo), alterazione dell'asse GH/IGF1 possono giocare un ruolo importante nella genesi dell'aumento ponderale. Non da ultimi possono essere implicati fattori pro infiammatori come alcune citochine (ad es. IL 6 e IL8) ed il coinvolgimento del sistema oppioide, ma questi aspetti sono ancora fonte di approfondimenti scientifici.

L'elevato BMI e l'inattività fisica inoltre, sono determinanti nella genesi della sindrome metabolica che andrebbero a complicare il quadro clinico in atto con peggioramento dei sintomi e alterazioni metaboliche come ad es. ipertensione, diabete.

Pertanto, il controllo del peso corporeo con un corretto stile alimentare e un adeguato

esercizio fisico risultano indispensabili al fine di migliorare la sintomatologia clinica di questi pazienti. In particolare il controllo delle calorie introdotte, la riduzione dei grassi saturi con preferenza di cibi ricchi in vegetali (frutta e verdura) e l'introduzione di cereali preferibilmente integrali sembrerebbe migliorare il pattern metabolico. Inoltre, qualsiasi prescrizione dietetica non può prescindere dalla realizzazione di un ragionevole deficit energetico che rispetti il più possibile l'equilibrio complessivo dei nutrienti e tuteli sia il bilancio azotato sia la massa magra mediante un congruo apporto proteico. Oltre il ruolo del BMI altri più specifici fattori relati agli aspetti energetici ed alla componente infiammatoria sono stati individuati anche grazie agli studi sulle comorbidità. Una relazione è stata documentata tra colon irritabile e disturbi somatoformi e cognitivi (Hausteiner-Wiehle et al, 2014). Oltre il 40% dei pazienti Fibromialgici lamentano disturbi gastroenterici, colon irritabile, gonfiore addominale e alvo alterno (Kurland et al. 2006). Oltre il 20% di questi pazienti presenta intolleranza al glutine, lieviti e lattosio (Pimentel et al. 2004). Un altro 11% è affetto da celiachia. Altre evidenze circa la rilevanza di approcci dietetici vengono inoltre da dati riguardanti altri fattori connessi con la fisiopatologia del dolore cronico quali: stress ossidativo e glutamato. Su tali basi sono stati sperimentati alcuni approcci dietetici e più in particolare:

- A. diete ad alto contenuto di antiossidanti
- B. diete disintossicanti
- C. diete gluten free

#### **Diete ad alto contenuto di Antiossidanti**

Diversi studi, in letteratura, hanno dimostrato che i radicali superossidi inducono un'alterazione dei nocicettori attraverso una sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e periferico e sono implicati nell'attivazione di diverse citochine come TNF alfa, IL 1 beta coinvolte nel dolore mediato dall'infiammazione. L'aumento dei Reacting Oxygen Species (ROS) con gli antiossidanti potrebbe offrire una soluzione al dolore cronico di questi pazienti. Gli studi con dieta vegetariana e vegana sono effettuati su un ridotto campione di pazienti pertanto suscettibili di ulteriori approfondimenti scientifici (Donaldson et al 2001). In ogni caso la scelta di una dieta di questo tipo deve essere sempre supportata da personale specializzato.

#### **Excitotoxin diet**

Tra le varie diete testate negli ultimi anni c'è la excitotoxin elimination diet. In particolare il glutammato è un diffuso neurotrasmettitore eccitatore per il Sistema Nervoso Centrale, diversi autori hanno ipotizzato che una esclusione di questa componente, in forma libera come in forma combinata, insieme all'esclusione dell'aspartame (potente eccitante mediante la regolazione del recettore NMDA) potesse ridurre i sintomi soprattutto legati al dolore della FIBROMIALGIA (Holton et al. 2012). Per contro, Vellisca et al, nel 2014 non hanno trovato questa diretta correlazione e questo settore risulta ancora ambito di studio. Gli alimenti in cui si fa largo uso di glutammato monosodico sono dadi da brodo, carne e verdure in scatola, salumi, prodotti congelati e liofilizzati e alcuni piatti pronti. Spesso l'utilizzo di quest'additivo viene mascherato dalle sigle che vanno da E620 a E625. Un'attenta lettura delle etichette ci può aiutare in questo senso. L'Aspartame: si trova in molti dolcificanti del commercio.

### **gluten free.**

È ben noto che i pazienti affetti da FM hanno spesso sintomi gastrointestinali; in particolare in letteratura è nota la correlazione tra FM e sindrome del colon irritabile (IBS), inoltre sempre più pazienti che soffrono di celiachia o di gluten sensitivity sono affetti da FM. Il suo utilizzo nei pazienti francamente celiaci con FM sembra migliorare la sintomatologia e il pattern infiammatorio di entrambe le patologie (Rodrigo et al. 2013; Isasi et al. 2014).

Benché dati interessanti siano emersi circa il possibile ruolo terapeutico di tali approcci, l'esiguità delle casistiche e la scarsa omogeneità degli studi clinici non consentono conclusioni o raccomandazioni definitive

Ad oggi non è pertanto disponibile una dieta definita per i pazienti con fibromialgia.

Sulla base delle evidenze più consistenti emergenti dalla letteratura, si possono comunque indicare le seguenti raccomandazioni dietetiche generali:

- Effettuare 5 pasti al giorno
- Limitare gli zuccheri semplici
- Preferire i carboidrati complessi ricchi di fibra
- Limitare il consumo di carne rossa e preferire altre fonti di proteine animali (pesce, pollame, coniglio, uova, latticini e formaggi se non si hanno intolleranze al lattosio o colesterolo alto)
- Ridurre l'utilizzo del sale e curare una corretta idratazione per evitare i ristagni e gli edemi frequenti
- Evitare i superalcolici
- Aumentare il consumo di cibi naturalmente ricchi di anti-ossidanti, ad esempio mangiare molta frutta e verdura fresca di stagione
- Utilizzare olio d'oliva (per la presenza di vitamine e acidi grassi insaturi)
- Limitare l'uso di caffè e tè; preferire il tè verde (ricco di antiossidanti) e l'orzo o il malto Per approfondimenti.

### **II.i.1.a.i.2. Nutraceutici:**

L'uso di alcune sostanze nutritive è stato dimostrato potere esercitare un ruolo terapeutico in diverse sindromi dolorose e discrete evidenze di efficacia per tale approccio sono disponibili anche per la sindrome fibromialgica. Diverse sono le sostanze con tali proprietà. Tra queste vanno senz'altro menzionate il magnesio, le vit del gruppo B, il coenzima Q10, il triptofano, la vit. D, gli acidi grassi liberi ecc.

*Magnesio:* Il magnesio ha un ruolo importante come modulatore inibitorio della trasmissione glutamatergica che è iperattivata nei processi di cronicizzazione del dolore. Diverse evidenze mostrano che tale nutraceutico può avere un ruolo nella terapia di sindromi dolorose croniche come emicrania e fibromialgia (Banerjee S, Jones S., 2017; Ferreira et al, 2019).

*Vit del gruppo B e coenzima Q10:* il gruppo vitaminico B, in particolare la vit. B2, il coenzima Q10, trovano il loro razionale d'impiego terapeutico nella sindrome fibromialgica perché secondo alcune ipotesi andrebbero a colmare un deficit energetico che è presente e documentato in molte condizioni dolorose croniche, inibendo il possibile ruolo patogeno giocato da un incremento dello stress ossidativo. In accordo con tale premessa l'utilizzo di tali sostanze si è rilevato efficace nell'attenuare i disturbi della malattia e principalmente il dolore, in alcuni

studi clinici (Park et al, 2000, Ernster et al., 1995; de Carvalho et al 2016).

*Triptofano:* Altre evidenze, riguardano le potenzialità terapeutiche dell'implementazione dietetica con triptofano, precursore della serotonina, in associazione all'esercizio fisico o a terapie farmacologiche. Il rationale d'impiego è legato all'evidenza di ridotta efficienza del sistema serotoninergico nelle sindromi da dolore cronico ed al ruolo della serotonina nel controllo inibitorio del dolore e nell'umore. (Lattanzio, 2017; Menzies et al 2019; Rezende et al, 2019).

*Vit. D.:* al di là delle importanti proprietà e del ruolo critico svolto nel metabolismo del calcio, la vit. D. secondo evidenze recenti, sembra avere una parte rilevante anche come fattore anti-infiammatorio ed anti-nocicettivo. Inoltre, in accordo con tale rilievo, condizioni di ipovitaminosi D, si riscontrano in molte patologie infiammatorie e dolorose e carenza di tale principio istaminico è stata documentata anche nella sindrome fibromialgica e correla anche con la gravità clinica (Plotnikoff et al. 2003, Tandeter et al, 2009). Diversi studi hanno sperimentato la supplementazione di vit D, specie nei pazienti con bassi livelli sierici di vitamina, dimostrando un discreto effetto terapeutico non solo sul dolore ma anche sui sintomi cognitivi. Tuttavia, la maggior parte dei trials clinici effettuati sono in aperto e mostrano notevoli disomogeneità metodologiche il che li rende difficilmente valutabili ai fini dei criteri di efficacia dettati dalla EBM (Karras et al. 2016).

*Acidi grassi liberi:* diverse evidenze mettono in risalto il ruolo favorente dello stress ossidativo nei meccanismi patogenetici che sottendono le sindromi da dolore cronico e la fibromialgia. Ciò ha favorito l'impiego di sostanze con proprietà antiossidante nell'intento di contenere gli effetti dell'ossidazione e dei ROS per il trattamento della sindrome fibromialgica. Evidenze seppure assolutamente preliminari, sembrano dimostrare che l'assunzione di acidi grassi insaturi omega3 è in grado di attenuare i sintomi della patologia fibromialgica, esercitando un effetto terapeutico sul dolore e sugli altri sintomi della malattia. (Ozgoçmen et al 2000, 2006).

### **Terapia Iperbarica**

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è stata recentemente proposta come ulteriore trattamento della fibromialgia. Essa utilizza ossigeno puro al 100% a pressione maggiore di quella atmosferica e diversi studi hanno dimostrato come possa concorrere al meccanismo rigenerativo in seguito ad un insulto cerebrale. L'effetto dell'esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno è proprio quello di garantire un maggiore afflusso di ossigeno al cervello, che sarebbe in grado di indurre fenomeni di neuroplasticità e conseguente miglioramento delle funzioni cerebrali, garantendo una migliore qualità della vita in pazienti post-ictus o con lievi lesioni cerebrali traumatiche. Il miglioramento clinico è confermato dai risultati della SPECT cerebrale perfusionale. Numerosi lavori su modelli animali hanno confermato la riduzione del dolore e dell'infiammazione nell'artrite, evidenziando un effetto simile all'acido acetilsalicilico nei pazienti trattati con ossigenoterapia iperbarica. Ad oggi sono stati eseguiti due trials per testare l'efficacia della OTI nel trattamento della fibromialgia. Nello studio di Yildiz et al. 26 pazienti sono stati trattati con 15

sessioni da 90 minuti ciascuna di ossigenoterapia iperbarica a 2, 4 atmosfere assolute (ATA), in seguito alle quali si è riscontrata una significativa riduzione della soglia del dolore e del numero di tender points rispetto al gruppo di controllo. Nello studio di Efrati et al., un trial prospettico, randomizzato, cross-over, 48 pazienti sono stati sottoposti a 40 sessioni di 90 minuti ciascuna di OTI a 2 ATA, conseguendo un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa, della stanchezza e della qualità di vita. Inoltre la SPECT mostrava un miglioramento della funzione cerebrale rispetto all'imaging antecedente l'inizio del trattamento: si è rinvenuto come l'OTI sia in grado di migliorare l'anomala attività cerebrale, riducendo l'iperattività di alcune regioni (specialmente le aree frontali). E' inoltre plausibile che le alte concentrazioni di ossigeno impiegate nell'OTI modificano non solo il metabolismo cerebrale, ma anche la funzione gliale, che risulta alterata in questa patologia, come già descritto. I ricercatori hanno inoltre osservato come l'assunzione di farmaci sia in grado di alleviare il dolore, ma non agisca sui meccanismi alla base, a differenza dell'OTI. Va tuttavia sottolineato come un significativo numero dei pazienti coinvolti in questo studio abbia fatto esperienza di una modifica o di un incremento della sensazione dolorosa nelle prime 10-20 sedute, successivamente scomparsa, per lasciare spazio ai benefici clinici di cui si è già discusso. Questo iniziale peggioramento dei sintomi può essere spiegato da uno stadio intermedio del processo di riparazione, caratterizzato da anomalie del metabolismo e dei circuiti nervosi, anche se tuttavia si richiedono ulteriori studi ~~e~~ per esaminare a fondo la questione.

**Certamente ancora non si può considerare l'ossigenoterapia iperbarica un trattamento standard per la fibromialgia.** Sono necessari ulteriori studi che possano replicare i precedenti risultati e che possano indagare gli effetti diretti dell'OTI sui livelli di neurotrasmettitori e sulla neuroplasticità cerebrale. Uno studio sull'uso della OTI nella Fibromialgia è stato condotto lo scorso anno, nell'ambito della "Rete per la Fibromialgia", presso il Policlinico di Palermo e pubblicato sulla rivista di rilevanza internazionale *Clinical Experimental Rheumatology*

### **Terapia con Ossigeno-Ozono**

Tenendo in considerazione che i trattamenti farmacologici standard non sono quasi mai efficaci nella Sindrome fibromialgica, a meno che non ci si trovi nel caso di gravi comorbilità con dolore cronico da malattia cronico-degenerativa, tra le tecniche/metodiche adjuvanti e/o di medicina non convenzionale, è stata utilizzata l'Ossigeno-Ozono (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) terapia per via endovenosa (GAET). In particolare nel 2018 è stato condotto dal Prof. Tirelli (Pordenone) uno studio su 65 pazienti affetti da Sindrome fibromialgica. L'ozono è un gas instabile che deriva dall'ossigeno e che ha notevoli proprietà antinfiammatorie, antidolorifiche ed energetiche, che si somministra a questi pazienti per via endovenosa e che ha già dato risultati importanti nella fatigue correlata ai tumori (Tirelli et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018).

Per la valutazione del dolore è stata utilizzata la Numeric Rating Scale (NRS): una scala a punti in cui il paziente sceglie un valore che va da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore). Per valutare l'entità della fatica, la scala utilizzata è la Fatigue Severity Scale.

Dei 65 pazienti valutabili per risultati, è stato riscontrato un miglioramento

sintomatologico (sia dolori che fatica) significativo (>50%) in 45 pazienti (70%) senza alcun effetto collaterale al trattamento. Tali risultati sono i migliori ottenuti nella Sindrome fibromialgica, anche in considerazione della assoluta assenza di effetti collaterali, se la tecnica viene opportunamente utilizzata da un ozonoterapeuta esperto.

#### **Altri trattamenti**

Rispetto ad altre tipologie di interventi non farmacologici (es. tecniche di meditazione, tai chi, yoga) non sono disponibili sufficienti evidenze di efficacia.

#### **C. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Attraverso la ricerca bibliografica, sono state trovate due Linee Guida specifiche sul trattamento della fibromialgia pubblicate negli ultimi 5 anni (dal 2012 al 2017): quella della Società canadese dei reumatologi pubblicata nel 2012 e quella della Società europea dei reumatologi (LG EULAR 32) pubblicata nel 2017. È stata inoltre considerata una terza Linea guida pubblicata nel 2013 dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network che, pur essendo sul trattamento del dolore cronico non oncologico, contiene raccomandazioni specifiche sull'uso dei farmaci nel trattamento della fibromialgia.

Tutte le LG sono concordi nel raccomandare che nella gestione della strategia terapeutica della fibromialgia, la terapia farmacologica venga presa in considerazione nell'ambito di un approccio multidisciplinare, in particolare quando i segni/sintomi non sono migliorati dalle strategie non farmacologiche (es. approccio educativo, attività fisica).

Rispetto alle raccomandazioni formulate riguardo le singole classi di farmaci le raccomandazioni delle linee guida considerate presentano invece differenze.

Nella *Tabella* sono riportate schematicamente e confrontate le raccomandazioni formulate in ciascuna delle tre LG considerate.

#### **In particolare:**

- nelle **LG EULAR**, nelle quali le raccomandazioni sono state elaborate utilizzando il metodo **GRADE**, è stata formulata:
  - ✓ una raccomandazione positiva debole per duloxetina, pregabalin, tramadolo (da solo o associato a paracetamolo), amitriptilina e ciclobenzaprina, un miorilassante strutturalmente correlato agli antidepressivi triciclici. Nella raccomandazione si afferma, inoltre, che la scelta del principio attivo dovrebbe avvenire tenendo conto del profilo di eventi avversi del singolo farmaco e delle caratteristiche del quadro clinico del paziente, delle alterazioni del sonno e della relativa intensità. Viene inoltre formulata una raccomandazione positiva debole per il milnacipran, un antidepressivo della classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), non disponibile in UE, per il parere negativo alla commercializzazione della Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).
  - ✓ una raccomandazione negativa debole rispetto all'uso di **FANS/COXIB, MAOI e SSRI**. Per queste classi di farmaci le prove di efficacia disponibili indicano un effetto minimo in termini di miglioramento dei sintomi/segni associati alla fibromialgia;
  - ✓ una raccomandazione negativa forte rispetto all'uso di **GH, sodio oxibato, oppioidi maggiori e corticosteroidi** in quanto le prove disponibili dimostrano l'assenza di efficacia ed un rischio elevato di eventi avversi.
  - ✓ per quanto riguarda i cannabinoidi, la LG riporta che non sono disponibili revisioni

sistematiche che ne abbiano valutato l'uso nella fibromialgia per cui non è stata formulata una raccomandazione d'uso.

- ✓ nelle LG Canadian Rheumatology Association, viene raccomandato di individuare i sintomi principali che creano disagio e sofferenza al paziente, in modo da definire la strategia terapeutica che meglio consente di controllarli. Si raccomanda, inoltre, di utilizzare associazioni di farmaci in modo da poter raggiungere l'obiettivo di cura con dosi basse di ciascun principio attivo al fine di ridurre gli eventi avversi e favorire l'aderenza alla terapia. Si raccomanda infine di rivalutare la terapia periodicamente rispetto all'efficacia e alla tollerabilità. In particolare:
  - ✓ tra gli analgesici/antinfiammatori non steroidei, la LG riporta che l'uso di paracetamolo, con attenzione al rispetto della posologia, può essere utile in alcuni pazienti con dolore lieve. Per quanto riguarda i FANS ne raccomanda l'uso in particolare quando è presente in concomitanza osteoartrosi utilizzandoli alla dose minima efficace e per il tempo più breve possibile;
  - ✓ per quanto riguarda gli antidepressivi (tutte le classi: TCA, SSRI e SNRI) e gli antiepilettici (gabapentin e pregabalin) la LG non definisce la popolazione di pazienti candidabili al trattamento con l'una o l'altra classe di farmaci, ma ne raccomanda l'uso per il trattamento del dolore e degli altri sintomi associati alla fibromialgia e sottolinea l'importanza di fornire al paziente una informazione adeguata relativamente all'effetto miorilassante di tali farmaci in modo che il paziente non ne attribuisca l'uso ad un problema di altra origine (psicologico/epilessia);
  - ✓ per quanto riguarda gli oppioidi, viene raccomandato un tentativo con un oppioide minore (es. tramadolo) in presenza di dolore moderato/grave che non ha risposto agli altri trattamenti, mentre gli oppioidi maggiori non sono raccomandati. Si raccomanda comunque di rivalutare periodicamente il mantenimento del beneficio clinico e la comparsa di eventi avversi, inclusi quelli comportamentali;
  - ✓ le LG canadesi sono le uniche a formulare una raccomandazione specifica rispetto all'uso dei cannabinoidi nel trattamento della fibromialgia, considerando la possibilità di un tentativo in particolare nei pazienti con gravi alterazioni del sonno.
  - ✓ le LG SIGN nell'ambito più generale della terapia del dolore cronico non oncologico formulano specifiche raccomandazioni riguardo all'uso di singoli farmaci nella fibromialgia. In particolare:
    - ✓ è raccomandato il pregabalin come farmaco di scelta, mentre devono essere presi in considerazione gli antidepressivi duloxetina e fluoxetina o amitriptilina;
  - ✓ per quanto riguarda FANS/paracetamolo e oppioidi si raccomanda di considerarli in altre forme di dolore cronico, mentre non è riportata alcuna raccomandazione rispetto all'uso nella fibromialgia;
  - ✓ non sono presi in considerazione e non è formulata alcuna raccomandazione d'uso per cannabinoidi, miorilassanti e corticosteroidi.

Classi di farmaci indicate nelle LG selezionate sulla fibromialgia. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG.

Classi di farmaci o singoli	LG EULAR 2017S	LG CRA 2012	LG SIGN 2013
paracetamolo	Raccomandato SOLO in associazione con tramadolo se presente dolore grave	1° scelta	Non considerato
FANS / COXIB	NO	1° scelta#	NO
SSRI / SNRI	Duloxetina (se presente dolore grave)  NO SSRI	2° scelta (sia SSRI che SNRI)	2° scelta Duloxetina Fluoxetina
antiepilettici	Pregabalin (se presente dolore grave o gravi alterazioni del sonno)	2° scelta (gabapentin, pregabalin)	1° scelta (pregabalin)
corticosteroidi sistemici	NO	Non riportata alcuna racc.	Non considerati
antidepressivi triciclici (TCA)	Amitriptilina a basse dosi (se presenti gravi alterazioni del sonno)	2° scelta	2° scelta Amitriptilina 25-125mg/die
oppioidi minori	Tramadolo da solo o in associazione con paracetamolo (se presente dolore grave)	2° scelta Tramadolo (se dolore moderato/ grave, non responsivo alle altre opzi)	NO
oppioidi maggiori	NO	NO	NO
cannabinoidi	NO	3° scelta Cannabinoidi (se presenti importanti alterazioni del sonno)	Non considerati
miorilassanti	Ciclobenzaprina (se presenti gravi alterazioni del sonno)	Non riportata alcuna raccomandazione	NO

In neretto le raccomandazioni delle LG specifiche sul trattamento della fibromialgia

SSRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina, SNRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina

#se presente in concomitanza dolore cronico osteoarticolare, alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile

\*pur essendo in questa LG citata tra gli antidepressivi come farmaco a prevalente azione miorilassante, la ciclobenzaprina non viene considerata nella formulazione della raccomandazione d'uso.

## Farmaci oggetto di raccomandazione nel trattamento della fibromialgia: indicazioni autorizzate e rimborsabilità SSN

Tra i farmaci considerati dalle principali linee guida prese in esame, solo la ciclobenzaprina è registrata in Italia per il trattamento della fibromialgia, ma per tale indicazione non è rimborsata dal SSN.

Da questo si evince facilmente che la maggior parte della terapia in uso per il trattamento, se ci si trova in un caso di Fibromialgia Primitiva, viene prescritta secondo un uso OFF LABEL (vedi paragrafo dedicato), cioè si può soltanto utilizzare una terapia palliativa, secondo le LG e la pratica clinica della Terapia Del Dolore, in considerazione delle non complete conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e del fatto che non è ancora nota una terapia specifica. Nei casi di Sindrome Fibromialgica (cioè secondaria ad altra patologia) si utilizzerà, anche con un buono o discreto effetto clinico, la terapia specifica per la malattia primitiva cui la Sindrome Fibromialgica si accompagna.

Per quanto riguarda **duloxetina e pregabalin**, farmaci registrati in Europa mediante procedura centralizzata, la Ditta titolare AIC ha presentato ad EMA richiesta di estensione delle indicazioni al trattamento di questa patologia ma l'Agenzia regolatoria dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza presentate a supporto della registrazione, ha deciso di non autorizzare tale estensione, ritenendo le prove presentate non sufficienti a dimostrare una differenza clinicamente rilevante rispetto al placebo, con cui i farmaci sono stati confrontati, in termini di sollievo dal dolore e miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Inoltre, il profilo di sicurezza è stato considerato critico tenuto conto degli eventi avversi osservati e dell'uso potenzialmente prolungato nel tempo che l'indicazione implica. La commercializzazione di milnacipran con tale indicazione terapeutica è stata rifiutata sulla base di analoghe considerazioni (EPAR Impulsor).

Per **amitriptilina** non è mai stata richiesta la registrazione nel trattamento della fibromialgia, mentre relativamente di recente le indicazioni d'uso sono state allargate al trattamento delle cefalee e del dolore neuropatico periferico nell'adulto.

Pertanto il trattamento della fibromialgia, si configura per tutti questi farmaci come un utilizzo off label.

Gli **analgesici e anti-infiammatori non steroidei** (paracetamolo e FANS) possiedono solo una indicazione generica nel trattamento sintomatico del dolore / del dolore di origine muscolo- scheletrica ed a tale indicazione (per quanto riguarda in particolare i FANS) è riconducibile l'utilizzo nel trattamento della fibromialgia (in particolare se presente concomitante dolore cronico osteo- articolare, come riportato dalle LG CRA 2012) - Non a carico del SSN secondo nota AIFA

Analoghe considerazioni possono essere fatte per gli **oppioidi**. In particolare, tra gli oppioidi minori il tramadolo è indicato nel trattamento del dolore di media o grave intensità.

Per quanto riguarda i **cannabinoidi**, in questo momento nel nostro Paese, sono disponibili:

- una specialità medicinale con indicazione nel trattamento del dolore da spasticità in pazienti con sclerosi multipla;

- Agenzia Italiana del Farmaco. Fibromialgia, controversie e uso off-label. Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF), 2009; XVI, 2: 56-60.

-I cannabinoidi rientrano tra le sostanze ad azione stupefacente e psicotropa. Il loro utilizzo è normato dalla Legge Di Bella (94/98), dal DPR 309/1990 e successive modificazioni, del D.L. n. 36 del 20 marzo 2014, dell'articolo 18 quater del DL 148/2017, e del successivo DL 25.06.2018 (aggiornamento dell'allegato III-bis (sostanze stupefacenti e psicotrope) del DL DPR 309/1990.

➤ preparati botanici contenenti inflorescenze di Cannabis sativa (d'importazione o forniti dall'Istituto farmaceutico militare) a diverso contenuto di cannabinoidi il cui utilizzo deve avvenire in accordo con quanto stabilito nel Decreto del Ministro della Salute del 9/11/2015 (uso nel dolore cronico)

Il Decreto Ministeriale del 9/11/2015 contiene un allegato tecnico che riporta una disamina della letteratura disponibile a supporto dell'uso medico della Cannabis concludendo che attualmente, non esistono chiare evidenze scientifiche sul profilo rischio/beneficio della cannabis a uso medico a causa della scarsa qualità metodologica degli studi disponibili.

Per tale motivo, viene precisato che "l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali".

Il decreto ha comunque individuato nello stesso allegato tecnico gli ambiti terapeutici per cui è utilizzabile la cannabis:

- spasticità associata a dolore resistente nella sclerosi multipla o lesioni del midollo spinale;
- dolore neurogeno cronico resistente a FANS, corticosteroidi o oppioidi;
- trattamento di nausea e vomito in corso di chemioterapia, radioterapia, farmaci anti-HIV non responsivo ai trattamenti convenzionali;
- stimolazione dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- glaucoma resistente ad altri trattamenti;
- sindrome di Gilles de la Tourette.

## Esiti di salute

La Sindrome Fibromialgica a causa della sintomatologia algica persistente che la caratterizza ha un rilevante impatto profondo sulla qualità di vita dei pazienti, è associata a un elevato utilizzo di risorse sanitarie e a un aumentato rischio di astensione dall'attività lavorativa (56). Il grado di disabilità percepita dai pazienti affetti da FM è anche superiore a quello riportato da pazienti con artrite reumatoide (57,58).

La letteratura scientifica concorda sul fatto che sia di grande importanza, per una corretta valutazione del paziente FM, definire un insieme di domini da utilizzare sia negli studi clinici sia nella pratica clinica quotidiana, capaci di individuare la molteplicità di aspetti che traducono la complessa fenomenologia clinica di questa condizione.

L'Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) FM working group, ha effettuato una revisione della letteratura sugli endpoints e relativi strumenti di misurazione, utilizzati nei trials randomizzati controllati (RCTs) finalizzati a valutare l'efficacia di alcune strategie terapeutiche nella FM e ha definito un insieme di domini di base da utilizzare sia negli RCTs che negli studi osservazionali longitudinali, individuando quelli ritenuti più clinicamente rilevanti:

- dolore
- valutazione globale da parte del paziente
- stanchezza
- qualità della vita correlata alla salute
- funzione multidimensionale
- sonno
- depressione
- funzione fisica
- dolorabilità (punti dolenti)
- disfunzione cognitiva
- ansia

Molti dei questionari selezionati come strumento di misurazione si sono rivelati troppo complessi e "time-consuming" per essere utilizzati nell'attività clinica quotidiana, e per alcuni domini la quantificazione e valutazione della risposta terapeutica nel corso del follow up (es. disturbo cognitivo) risulta particolarmente complessa.

Tra gli strumenti più appropriati per la valutazione dell'impatto della fibromialgia sulla salute e sulla qualità di vita delle persone, sia al baseline (1° visita) che nel corso del follow up, si evidenziano:

a. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ);

b. European Quality of Life (EQ-5D).

È stato dimostrato come la misurazione della qualità di vita (QoL) tramite questionari validati (es. Health-related quality of life - HR-QoL) sia una delle aree chiave per quantificare il grado di disabilità, venendo considerata per questo essenziale proprio dalle stesse agenzie regolatorie in fase di approvazione di farmaci per lo stato di dolore cronico.

Gli strumenti utilizzati per misurare la funzione fisica e lo stato di salute sono generalmente suddivisi in misure generiche e specifiche: mentre le prime forniscono un'ampia visione dello stato di salute in una serie di condizioni, le seconde sono più sensibili nella valutazione del disturbo specifico, avendo quindi maggiori probabilità di riflettere cambiamenti clinicamente importanti (sensitivity to change).

Il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) e la sua versione più recentemente rivista (FIQ-R) sono le misure più specifiche per la FM proprio per la loro capacità di intercettare pressoché l'intero spettro (domini) dei problemi legati alla malattia e

risposta al trattamento. La versione modificata (FIQ-R) permette inoltre di inserire altri parametri di rilievo nella valutazione del paziente FM (es. valutazione delle funzioni cognitive, problemi di equilibrio, ecc..), assenti nella versione originale. A ciò si aggiunge la possibilità di usufruire di una forma tradotta e validata in lingua italiana.

### **Follow-up**

Il follow-up del paziente da parte del Medico di Medicina Generale avviene generalmente ogni 3 o 6 mesi, a seconda dello specifico caso. Qualora non vengano rilevati miglioramenti negli esiti di salute il MMG invia il paziente al reumatologo.

Tra i principali strumenti utili al monitoraggio degli esiti del paziente, il panel di esperti ha ritenuto che il Fibromyalgia Impact Questionnaire Revisioned (FIQ-R) sia il più appropriato. Il FIQ-R valuta 3 dimensioni: la condizione fisica, lo stato di salute generale e la sintomatologia specifica (vedi traduzione italiana, in appendice). La compilazione del questionario dovrebbe avvenire da parte del medico di medicina generale sulla base di quanto riferito dal paziente.

# APPENDICE I

## Scale di valutazione

### SCALA DI GRAVITA' (SS)

**Indice di gravità dei sintomi**

**Punteggio: \_\_\_ su 12**

**Indicare il livello di gravità dei 3 sintomi (A,B,C) nell'ultima settimana**

	Nessun problema <b>0</b>	Problema lieve <b>1</b>	Problema moderato <b>2</b>	Problema grave <b>3</b>
A. Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Sonno non ristoratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Indicare la presenza o la assenza dei 3 sintomi (D,E,F) negli ultimi 6 mesi**

	Assente <b>0</b>	Presente <b>1</b>
D. Emicrania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Dolore o crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Depressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Indice di dolore diffuso**

Indicare le aree in cui il paziente ha riferito dolore nell'ultima settimana Punteggio: \_\_\_ su 19 aree

**Dolore generalizzato**

Indicare le regioni Punteggio: \_\_\_ su 5 regioni

Aree	Regione	Presenza
Cingolo scapolare	Superiore sinistra	<input type="checkbox"/>
Braccio		<input type="checkbox"/>
Avambraccio		<input type="checkbox"/>
Cingolo scapolare	Superiore destra	<input type="checkbox"/>
Braccio		<input type="checkbox"/>
Avambraccio		<input type="checkbox"/>
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore sinistra	<input type="checkbox"/>
Coscia		<input type="checkbox"/>
Gamba		<input type="checkbox"/>
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore destra	<input type="checkbox"/>
Coscia		<input type="checkbox"/>
Gamba		<input type="checkbox"/>
Collo	Assiale	<input type="checkbox"/>
Area dorsale		<input type="checkbox"/>
Area Lombare		<input type="checkbox"/>

# VERSIONE ITALIANA DEL REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (ITALIAN-FIQR)

Nome: \_\_\_\_\_

Età: \_\_\_\_\_

Cognome: \_\_\_\_\_

Durata dei sintomi (anni): \_\_\_\_\_

## DOMINIO 1 - FUNZIONE FISICA

Per ognuna delle seguenti NOVE domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, nel compiere ciascuna delle attività elencate, a causa della fibromialgia: *(scegliere un solo numero)*.

### 1. SPAZZOLARE O PETTINARE I CAPELLI

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 2. CAMMINARE ININTERROTTAMENTE PER 20 MINUTI

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 3. PREPARARE I PASTI

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 4. PASSARE L'ASPIRAPOLVERE E LAVARE I PAVIMENTI

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 5. SOLLEVARE E PORTARE LE BORSE DELLA SPESA

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 6. SALIRE UN PIANO DI SCALE

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 7. CAMBIARE LE LENZUOLA DEL LETTO

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 8. STARE SEDUTO SU UNA SEDIA PER ALMENO 45 MINUTI

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

### 9. ANDARE A FARE LA SPESA

Nessuna difficoltà  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Estrema difficoltà

DOMINIO 1 - SUBTOTALE: \_\_\_\_\_

## DOMINIO 2 - STATO DI SALUTE GENERALE

Per ognuna delle seguenti DUE domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, nel compiere ciascuna delle attività elencate, a causa della fibromialgia: *(scegliere un solo numero)*.

### 10. LA FIBROMIALGIA MI HA IMPEDITO DI PORTARE A TERMINE I LAVORI/COMPITI DELLA SETTIMANA

Mal  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Sempre

### 11. SONO STATO/A COMPLETAMENTE SOPRAFFATTO/A DAI SINTOMI DELLA FIBROMIALGIA

Mal  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Sempre

DOMINIO 2 - SUBTOTALE: \_\_\_\_\_

Fibromyalgia Impact Questionnaire

**DOMINIO 3 - SINTOMI**

Per ognuna delle seguenti DIECI domande, segni la casella che meglio indica il grado di severità del sintomo da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, a causa della fibromialgia: *(scegliere un solo numero)*.

<b>12. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORE</b>												
Nessun dolore	<input type="checkbox"/>	Estremo dolore										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>13. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI STANCHEZZA</b>												
Nessuna stanchezza	<input type="checkbox"/>	Estrema stanchezza										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>14. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI RIGIDITA'</b>												
Nessuna rigidità	<input type="checkbox"/>	Estrema rigidità										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>15. ASSEGNI UN PUNTEGGIO ALLA QUALITA' DEL SUO SONNO</b>												
Ben riposato/a al risveglio	<input type="checkbox"/>	Estremamente stanco/a al risveglio										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>16. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI DEPRESSIONE</b>												
Per nulla depresso/a	<input type="checkbox"/>	Estremamente depresso/a										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>17. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AI SUOI PROBLEMI DI MEMORIA</b>												
Buona memoria	<input type="checkbox"/>	Scarsissima memoria										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>18. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI ANSIA</b>												
Per nulla ansioso/a	<input type="checkbox"/>	Estremamente ansioso/a										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>19. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORABILITA' (dolore percepito al tatto)</b>												
Nessuna dolorabilità	<input type="checkbox"/>	Estrema dolorabilità										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>20. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AI SUOI DISTURBI DI EQUILIBRIO</b>												
Nessun problema di equilibrio	<input type="checkbox"/>	Scarsissimo equilibrio										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>21. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL LIVELLO DELLE SUA SENSIBILITA' AI RUMORI, ALLE LUCI, AGLI ODORI ED AL FREDDO</b>												
Nessuna sensibilità	<input type="checkbox"/>	Estrema sensibilità										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

DOMINIO 3 - SUBTOTALE: \_\_\_\_\_

**PUNTEGGIO:**

1. Sommare i punteggi di ogni singolo item per i tre domini (funzione fisica, stato di salute generale e sintomi);
2. Dividere per 3 il punteggio relativo al dominio FUNZIONE FISICA, lasciare il punteggio inalterato per il dominio STATO GENERALE DI SALUTE e dividere per 2 il punteggio del dominio SINTOMI
3. Sommare i risultanti punteggi dei 3 domini per ottenere il totale

PUNTEGGIO TOTALE FIQR

Fonte: Salaffi F., Franchignoni F., Giordano A. et al. Psychometric characteristics of the Italian version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire using classical test theory and Rasch analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl. 79): S41-S49.

QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELLO STATO EMOTIVO DEL PAZIENTE IN DEGENZA

I medici sono consapevoli del fatto che le emozioni rivestono un importante ruolo in molte malattie. Se il Suo medico comprende le Sue emozioni sarà per lui più facile aiutarLa.

Questo questionario si propone di aiutare il Suo medico a conoscere come Lei si sente. Legga ciascuna domanda e segni con un trattino la risposta che più si avvicina a come Lei si è sentito/a nel corso dell'ultima settimana.

Risponda alle domande senza pensarci troppo: la Sua reazione immediata a ciascuna domanda sarà probabilmente quella più precisa.

1. Mi sono sentito teso e molto nervoso:

- a.  Per la maggior parte del tempo
- b.  Per molto tempo
- c.  A volte
- d.  Mai

2. Sono riuscito ancora a provare piacere per le cose che ho sempre fatto volentieri:

- a.  Proprio come una volta
- b.  Non proprio come una volta
- c.  Solo in parte
- d.  Per niente

3. Ho provato un sentimento di paura, come se potesse accadere qualcosa di terribile:

- a.  Sicuramente ed in maniera intensa
- b.  Sì, ma in maniera non troppo intensa
- c.  Un po', ma non da preoccupare
- d.  Per niente

4. Sono riuscito a ridere e a vedere il lato divertente delle cose:

- a.  Proprio come ho sempre fatto
- b.  Non proprio come un tempo
- c.  Sicuramente non come un tempo
- d.  Per niente

5. Mi sono venuti in mente pensieri preoccupanti:

- a.  Per la maggior parte del tempo
- b.  Per molto tempo
- c.  A volte, ma non molto spesso
- d.  Solo in qualche occasione

6. Mi sono sentito di buon umore:

- a.  Mai
- b.  Raramente
- c.  A volte
- d.  Per la maggior parte del tempo

7. Ho potuto sedermi sentendomi rilassato ed a mio agio:

- a.  Sempre
- b.  Spesso
- c.  Qualche volta
- d.  Mai

8. Mi sono sentito rallentato:

- a.  Quasi sempre
- b.  Molto spesso
- c.  A volte
- d.  Mai

9. Mi sono sentito nervoso, come un senso di tensione allo stomaco:

- a.  Mai
- b.  A volte
- c.  Piuttosto spesso
- d.  Molto spesso

10. Ho perso interesse per il mio aspetto fisico

- a.  Completamente
- b.  Non me ne prendo cura quanto dovrei
- c.  Forse non me ne prendo cura abbastanza
- d.  Me ne prendo cura come al solito

11. Mi sono sentito irrequieto ed incapace di star fermo

- a.  Moltissimo
- b.  Molto
- c.  Non molto
- d.  Per niente

12. Ho pensato al futuro con ottimismo:

- a.  Così come ho sempre fatto
- b.  Un po' meno di una volta
- c.  Sicuramente meno di una volta
- d.  Per niente

13. Mi sono venute improvvise crisi di panico:

- a.  Molto spesso
- b.  Piuttosto spesso
- c.  Non molto spesso
- d.  Mai

14. Ho provato piacere leggendo un buon libro o seguendo la radio o la televisione:

- a.  Spesso
- b.  A volte
- c.  Non di frequente
- d.  Molto raramente

NOME: \_\_\_\_\_

età \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sesso:  M

F

## APPENDICE II

### Farmaci e fibromialgia: le prove di efficacia

#### Revisioni della letteratura/metanalisi

La terapia della fibromialgia è stata oggetto di numerose revisioni sistematiche, che hanno riguardato sia la terapia farmacologica che le opzioni non farmacologiche con lo scopo di valutarne l'efficacia e la sicurezza.

Di seguito si riporta una sintesi delle principali Revisioni Sistematiche selezionate sulla terapia farmacologica che hanno:

- valutato specificamente classi di farmaci per i quali le LG hanno prodotto raccomandazioni per il trattamento della fibromialgia e che sono in commercio nel nostro Paese;
- incluso solamente studi randomizzati controllati;
- una data di pubblicazione entro gli ultimi 5 anni;

Il Cochrane Musculoskeletal Group ha pubblicato tra il 2013 e il 2017 numerose revisioni sistematiche che rispondono ai criteri sopra descritti e che, inoltre, hanno utilizzato il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove.

Di seguito se ne riportano in sintesi le principali conclusioni. Dove sono state reperite più RS che hanno valutato gli stessi farmaci, si è considerata la più recente; inoltre, per le RS che presentavano aggiornamenti è stata considerato l'aggiornamento più recente.

- Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS). Una RS pubblicata nel 2017 ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza dei FANS orali nel trattamento del dolore associato a fibromialgia (81). La revisione ha incluso 6 RCT (Randomized Controlled Trial) per un totale di 292 pazienti (età media tra 39 e 50 anni, 89-100% donne, con una intensità del dolore valutata mediante NRS (Numerical Rating Scale) di 7/10) durati tra 3 e 8 settimane. I FANS valutati erano: etoricoxib 90 mg/die, ibuprofene 2400 mg/die, naproxene 1.000 mg/die e tenoxicam 20 mg/die (non in commercio in Italia). Il comparator era rappresentato dal placebo.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra FANS e placebo nella percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del punteggio del dolore di almeno:

- ✓ il 50% (differenza assoluta: -0,07, 95% CI da -0,18 a +0,04) (2 RCT, 146 pazienti)
- ✓ il 30% (differenza assoluta: -0,04, 95% CI da -0,16 a +0,08) (3 RCT, 192 pazienti);
- ✓ nelle interruzioni per eventi avversi (differenza assoluta 0,04, 95% CI da -0,02 a +0,09) (4 RCT, 230 pazienti);
- ✓ nella percentuale di pazienti che ha avuto reazioni avverse (differenza assoluta 0,08, 95% CI da -0,03 a +0,19) (4 RCT, 230 pazienti);
- ✓ nelle interruzioni per qualunque causa (differenza assoluta 0,03, 95% CI da -0,07 a +0,14) (3 RCT, 192 pazienti).

La qualità delle prove è stata considerata molto bassa per la scarsa numerosità campionaria.

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Una RS pubblicata nel 2015 ne ha valutato efficacia e sicurezza nel trattamento dei sintomi della fibromialgia (82). La RS ha incluso 7 RCT per un totale di 383 pazienti in cui citalopram (2 RCT), fluoxetina (3 RCT) o paroxetina (2 RCT) sono stati confrontati con placebo.

La differenza rispetto al placebo nella percentuale di pazienti che otteneva una riduzione di almeno il 30% (minima riduzione considerata clinicamente percepibile) del punteggio del dolore è risultata piccola (10% in più di pazienti) e un numero elevato di pazienti ha ottenuto un beneficio dalla assunzione del solo placebo (22,8% dei pazienti vs 32,6% con l'SSRI).

L'NNT (cioè il numero di persone da trattare per ottenere che in una in più si ottenga una riduzione del dolore di almeno il 30% con la terapia farmacologica rispetto al placebo) è risultato pari a 10. Gli SSRI non hanno ridotto in modo statisticamente significativo altri sintomi come la stanchezza, le alterazioni del sonno, mentre sono risultati superiori al placebo nel migliorare i sintomi depressivi. Non si sono osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo nella frequenza degli eventi avversi gravi. Va comunque considerato che gli studi inclusi hanno avuto una durata breve (4-16 settimane, con una mediana di 8 settimane). Complessivamente la qualità delle evidenze è stata considerata molto bassa per la scarsa numerosità campionaria degli studi e per problemi legati alla selezione della popolazione studiata che rendono incerta la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica;

- Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Una RS pubblicata nel 2013 ha valutato efficacia e sicurezza degli SNRI rispetto al placebo nel trattamento del dolore associato alla fibromialgia (83). La revisione ha incluso 10 RCT per un totale di 6.038 partecipanti; di questi 5 hanno confrontato duloxetina e 5 milnacipran (non disponibile in UE) con placebo.

La differenza assoluta tra gli SNRI e placebo sulla riduzione del punteggio del dolore vs baseline è risultata piccola (-0,23 punti; 95% CI da -0,29 a -0,18). Il 19,2% dei pazienti con placebo e il 28% dei pazienti con l'SNRI ha avuto una riduzione del punteggio del dolore pari ad almeno il 50% (Risk ratio 1,49, 95% CI 1,35 a 1,64), con un NNT di 11.

Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di effetto sulla qualità

del sonno, sull'astenia o sulla qualità di vita.

La percentuale d'interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata significativamente maggiore con gli SNRI (19,6% dei pazienti vs 10,7% con placebo, RR 1,83, 95% CI 1,53 a 2,18), mentre non è risultata significativamente diversa la frequenza di eventi avversi gravi (RR 0,78, 95% CI 0,55 a 1,12).

La qualità delle prove è stata considerata alta per la efficacia fatta eccezione per gli effetti sul sonno, dove è stata considerata bassa perché non tutti gli studi riportavano questo outcome e in uno studio l'intervallo di confidenza del dato comprendeva la non differenza;

per quanto riguarda la valutazione degli eventi avversi è stata considerata alta o moderata.

- **Amitriptilina.** Una RS pubblicata nel 2015 ha valutato efficacia e sicurezza di amitriptilina nel controllo del dolore associato a fibromialgia. La RS ha incluso 9 RCT per un totale di 649 pazienti. Tutti gli studi hanno confrontato amitriptilina (dosi di mantenimento tra 25 mg e 50 mg/die; alcuni studi prevedevano un periodo iniziale di titolazione) con placebo per una durata di 6-24 settimane.

Amitriptilina è risultata superiore a placebo nel ridurre di almeno il 50% il punteggio relativo al dolore con un RR pari a 3,0 (95% CI da 1,7 a 4,9) ed un NNT di 4,1 (cioè ogni 4 pazienti, circa, trattati, un paziente in più con amitriptilina ha ottenuto un dimezzamento del punteggio del dolore).

Non si è osservato alcun beneficio rispetto agli altri sintomi (es. astenia, scarsa qualità del sonno, numero di punti dolenti).

Un maggior numero di pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi con amitriptilina rispetto a placebo (78% vs 47%, RR 1,5, 95% CI da 1,3 a 1,8), ma le interruzioni per eventi avversi o complessive non sono risultate significativamente diverse.

Le interruzioni per inefficacia del trattamento sono risultate significativamente più frequenti col placebo (12% vs 5% con amitriptilina; RR 0,42, 95% CI da 0,19 a 0,95).

Tuttavia la qualità delle prove è stata considerata molto bassa per la scarsa numerosità campionaria, l'assenza di una adeguata descrizione del metodo di randomizzazione (5/9 studi), il reporting incompleto dei risultati (7/9 studi).

- **Gabapentin e pregabalin.** I due farmaci sono stati oggetto di RS separate, recentemente pubblicate, in particolare una RS pubblicata nel 2016 ha valutato l'efficacia e sicurezza di pregabalin nel controllo del dolore associato a fibromialgia. Sono stati inclusi 8 RCT di durata uguale o superiore ad 8 settimane, condotti su un totale di 4.952 pazienti. Di questi, 5 (totale 3.283 pazienti) erano controllati con placebo e prevedevano l'assegnazione dei pazienti a una di quattro dosi fisse di pregabalin (150, 300, 450, o 600 mg die), uno (177 pazienti) ha confrontato la somministrazione serale del farmaco con quella bigiornaliera e due (1.492 pazienti inizialmente arruolati) prevedevano che solo i pazienti che avevano ottenuto un buon controllo del dolore durante la fase iniziale di titolazione della dose, fossero randomizzati in doppio cieco (randomizzati 687/1.492 pazienti, il 46% del totale arruolato) a continuare con la dose efficace del farmaco (300-600 mg die) oppure a ricevere il placebo per 13-26 settimane dopo un breve periodo di down titration. Complessivamente negli RCT di confronto con placebo il 39-43% dei pazienti trattati con pregabalin (300 mg o 600 mg die) ha ottenuto una riduzione di almeno il 30% del punteggio relativo al dolore, rispetto al 28% con placebo.

Negli studi di confronto tra le 2 modalità di somministrazione non sono emerse differenze di efficacia; mentre negli studi che hanno confrontato, nei pazienti che ne avevano tratto beneficio, la prosecuzione del trattamento con pregabalin con la sua interruzione, mediante riduzione progressiva della dose, il 40% dei pazienti che hanno proseguito la terapia ha mantenuto il beneficio clinico in termini di controllo del dolore rispetto al 20% dei pazienti passati al placebo.

Alcuni specifici eventi avversi sono risultati più frequenti con pregabalin rispetto al placebo, in particolare vertigini, sonnolenza, aumento di peso e comparsa di edemi periferici; gli eventi avversi hanno comportato la interruzione del trattamento nel 10% in più di pazienti con pregabalin vs placebo, mentre si sono ridotte del 6% le interruzioni per inefficacia. La qualità delle prove è stata considerata alta.

Una RS pubblicata nel 2017 ha valutato l'efficacia e sicurezza di gabapentin nella fibromialgia (86). La revisione è l'aggiornamento di una precedente che però aveva valutato l'uso del farmaco oltre che nella fibromialgia anche nel dolore neuropatico. E' stato incluso un unico RCT, già precedentemente considerato, condotto su 150 pazienti con fibromialgia, durato 12 settimane, in cui gabapentin (dose massima 2.400 mg die) è stato confrontato con placebo. Il 49% dei pazienti con gabapentin ed il 31% dei pazienti con placebo ha ottenuto una riduzione di almeno il 30% del punteggio relativo al dolore; nessuno studio ha valutato la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione di almeno il 50% del punteggio del dolore.

Diciannove pazienti hanno interrotto per gli eventi avversi, di cui 12 (16%) nel braccio gabapentin e 7 (9%) nel braccio placebo.

La qualità delle prove è stata considerata molto bassa in quanto basate sui risultati di un unico studio di piccole dimensioni con importanti limiti metodologici (non adeguatamente descritto il metodo di randomizzazione; report incompleto dei risultati).

- **Oppioidi.** Una RS pubblicata nel 2016 ha valutato efficacia e safety di ossicodone nel trattamento del dolore associato a fibromialgia (87). Gli autori non hanno individuato alcun RCT della durata di almeno 8 settimane che avesse valutato il farmaco (da solo o in associazione fissa con naloxone) nel trattamento della fibromialgia (criteri di inclusione predefiniti).

Pertanto, gli autori hanno concluso che non sono disponibili prove derivanti da studi randomizzati controllati che consentano di definire il ruolo di ossicodone nel controllo del dolore da fibromialgia.

Per quanto riguarda il tramadolo, non sono state reperite RS pubblicate negli ultimi 5 anni. La LG EULAR ne ha considerate 2, pubblicate nel 2011 ed in particolare la RS di Roskell et al.

che ha incluso un solo RCT che ha valutato tramadolo in associazione con paracetamolo rispetto al placebo. Nello studio la probabilità di avere una riduzione del punteggio del dolore di almeno il 30% è risultata significativamente maggiore nel braccio randomizzato al trattamento attivo (41,7% dei pazienti con tramadolo/paracetamolo vs 23,6% con placebo, con una differenza assoluta pari al 18%; RR 1,77, 95% CI 1,26 to 2,48).

- **Cannabinoidi.** Una RS Cochrane recente ha valutato l'efficacia, tollerabilità e sicurezza

dei cannabinoidi nel trattamento dei sintomi della fibromialgia nell'adulto. Sono stati inclusi gli RCT durati almeno 4 settimane, indipendentemente dal tipo di cannabinoide utilizzato (N = 2 RCT per un totale di 72 pazienti, durata 4 e 6 settimane, rispettivamente).

In entrambi gli studi il cannabinoide utilizzato era il nabilone (1 mg QD per bocca al momento di coricarsi) che è stato confrontato con placebo in uno studio e amitriptilina nell'altro. Gli esiti primari valutati erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che riferiva una riduzione di almeno il 50% del punteggio relativo al dolore oppure un punteggio di "migliorato" o "molto migliorato" sulla scala PGIC (Patient Global Impression of Change), la percentuale di interruzioni per eventi avversi (tollerabilità) e per eventi avversi gravi (sicurezza). Nessuno dei due studi ha valutato la percentuale di pazienti in cui il punteggio del dolore si è ridotto di almeno il 30% o il 50%. Nello studio di confronto con placebo Nabilone ha prodotto

una maggior riduzione del punteggio relativo al dolore mentre non ci sono state differenze statisticamente significative rispetto al punteggio relativo alla astenia o alla depressione.

Nello studio di confronto con amitriptilina, nabilone ha migliorato il punteggio relativo alla qualità del sonno maggiormente rispetto all'antidepressivo tricyclico. Il cannabinoide si è associato a percentuali maggiori di interruzione della terapia per eventi avversi (principali: vertigini, nausea, intontimento, bocca secca).

La qualità degli studi inclusi è stata giudicata molto bassa per la presenza delle seguenti criticità: problemi di trasferibilità, imprecisione delle stime e potenziale distorsione nel reporting.

Pertanto gli autori hanno concluso che le prove attualmente disponibili non consentono di stabilire se nabilone sia utile per il trattamento della fibromialgia, mentre la tollerabilità del farmaco è risultata bassa.

Una revisione sistematica non Cochrane pubblicata nel 2012 è stata condotta con l'obiettivo di valutare il contributo dell'effetto placebo all'efficacia sul dolore della terapia farmacologica nei pazienti con fibromialgia, tenuto conto del fatto che sulla base delle revisioni sistematiche finora pubblicate emerge un vantaggio marginale dei farmaci rispetto al placebo (89). Allo scopo sono stati inclusi gli RCT che hanno confrontato con placebo i farmaci che, in altri paesi, hanno ottenuto l'approvazione dell'indicazione nel trattamento della fibromialgia (duloxetina, milnacipran, pregabalin e sodio oxibato), in totale 18 studi (10.135 partecipanti).

L'efficacia è stata valutata in termini di percentuale di pazienti che otteneva una riduzione del punteggio relativo al dolore di almeno il 50%, esito considerato rilevante in quanto percepibile clinicamente dai pazienti.

Per tutti i farmaci considerati la differenza relativa rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa, con un risk ratio tra 1,45 (milnacipran) e 2,02 (sodio oxibato). Tuttavia se si considera la differenza assoluta rispetto al placebo è pari all'11% circa e una percentuale relativamente elevata di pazienti risulta rispondere al placebo (20% circa del totale). Tale risultato è coerente con quanto emerso dalle altre RS prese in esame.

### **Studi osservazionali**

Nella pratica clinica quotidiana il trattamento farmacologico della fibromialgia presenta una particolare complessità, come dimostrano i risultati di uno studio retrospettivo di coorte condotto su più di 15 milioni di assicurati di una compagnia assicurativa americana (90). Rispetto alla popolazione totale di assicurati, nel periodo 2007-2009 gli studiosi avevano identificato 74.378 con diagnosi di fibromialgia (ICD-9-CM, cod. 729.1x), a cui erano stati prescritti per la prima volta amitriptilina (13.404 pazienti) o duloxetina (18.420 pz.) o gabapentin (23.268 pz.) o pregabalin (19.286 pz.), farmaci ritenuti di prima scelta nel trattamento della fibromialgia. Dallo studio è emerso come:

- la maggioranza dei pazienti avesse già assunto un ampio numero di farmaci, tra gli 8 e i 10, in prevalenza oppioidi, benzodiazepine, inibitori della COX II, anti-infiammatori non steroidei, steroidi orali, gastroprotettori;
- la maggioranza dei pazienti aveva assunto la terapia farmacologica (amitriptilina o duloxetina o gabapentin o pregabalin) per un periodo di tempo inferiore a 1 anno; nella maggioranza dei pazienti non erano state apportate nel corso dei mesi modifiche ai dosaggi iniziali, di norma più bassi rispetto agli standard di letteratura.

## Bibliografia

Lavori scientifici:

Ablin J, Efrati S, Buskila D. Building up the pressure on chronic pain. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016. *Healthcare Improvement Scotland, SIGN 136 Management of chronic pain*, 2013.

Annemans L, Wessely S, Spaepen E et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 895-902.

Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. Concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (5): 457-64.

Arnold LM, Gebke KB, Choy EHS. Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. Systematic review. *IntJ Clin Pract*, February 2016; 70 (2): 99-112.

Arnold LM., Gebke KB., Choy EHS., Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. Systematic Review. *Int J Clin Pract*, February 2016; 70 (2): 99-112;

Banerjee S, Jones S. Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr 20. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475794/> PubMed PMID: 29334449.

Basch E, Beyond the FDA PRO guidance: steps toward integrating meaningful patient-reported outcomes into regulatory trials and US drug labels, *Value Health*. 2012 May;15(3):401-3.

Bennet RM et al .An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007 8:27.

Kim CH et al Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 22-28

Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; Issue 9. Art. No.: CD009796

Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; 10, No.:CD011336.

Branco J, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 39: 448-53.

Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*, 2005; 23: 819-28.

Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, De Tommaso M, Battaglia G, Sarzi-Puttini PC, Guggino G, Fierro B. Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2019 Feb 11;13:40. doi:10.3389/fnhum.2019.00040.

Burckhardt CS Clark SR, Bennett RM, Bennet et al, The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation *Rheumatol. Arthritis Res Ther* 1991 May;18(5):728-33.

Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 4, No.: CD003786.

Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 12, No.: CD010884.

Campo S, Mastrosimone G. Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2015; n. 5.

Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, et al. Which kind of exercise is best in fibromyalgiatherapeutic programmes? A practical review. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 28(Suppl.63): S117-24.

Clauw DJ. Fibromyalgia. *A Clinical Review. JAMA*, 2014; 311(15):1547-1555,

Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1 Art. No.: CD012188.

Curatolo M, La Bianca G, Cosentino G, Baschi R, Salemi G, Talotta R, Romano M, Triolo G, De Tommaso M, Fierro B, Brighina F. Motor cortex tRNS improves pain, affective and cognitive impairment in patients with fibromyalgia: preliminary results of a randomised sham-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):100-105.

De Carvalho JF, Silva DN. Serum levels of vitamin B12 (cobalamin) in fibromyalgia. *Rheumatology Int*. 2016 May;36(5):741-2. doi: 10.1007/s00296-016-3454-y. Epub 2016 Mar 1

Delgado, M.P, Postigo, J.M.L., (2013). Effectiveness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomised Trial. *Cognitive Therapy Research*, DOI 10.1007/s10608-013-9538-z

Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; Issue 5. Art. No.: CD007070.

Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA, Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults, *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 29;9:CD011790.

Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, Moore RA, Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 27;3:CD012332.

Donaldson MS. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement altern Med* 2001; 1:7

Dworkin RH et al, Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):105-21.

Efrati S. Reverse ageing (Internet); 2015. Podcast. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=1TEYTNI9UEo>

Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients--randomized, prospective trial. *PLoS One*. 2013;8(1):e53716.

Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome--prospective clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127012.

Ernster L, Dallner G (1995). "Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function". *Biochimica et Biophysica Acta* 1271 (1): 195-204.

Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, Passamonti L, Zampogna G, Pedrabissi F, Malavolta N, Leonardi M. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Oct;32(9):1585-90. doi: 10.3174/ajnr.A2550. Epub 2011 Jul 28

Ferreira I, Ortigoza Á, Moore P. Magnesium and malic acid supplement for fibromyalgia. *Medwave.* 2019 May 28;19(4):e7633. doi: 10.5867/medwave.2019.04.7632. Spanish, English. PubMed PMID: 31150373

Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. August 2012. *Canadian Rheumatology Association*

Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):579-83.

Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C, Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults, *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23;(6):CD010692.

Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Differential diagnosis of fibromyalgia. Literature review. UpToDate, aggiornamento al 12 settembre 2016.

Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. Literature review. UpToDate, aggiornamento al 14 settembre 2016.

Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of fibromyalgia in adults. Literature review. UpToDate, aggiornamento al 15 aprile 2016.

Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, et al. Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *Pain.* 2010; 151: 280-295.

Luciano JV, D'Amico F, Cerdà-Lafont M, et al. Cost-utility of cognitive behavioral therapy versus U.S. Food and Drug Administration recommended drugs and usual care in the treatment of patients with fibromyalgia: an economic evaluation alongside a 6-month randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy.* 2014, 16:45

Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Treatment of fibromyalgia in adults not responsive to initial therapies. Literature review. UpToDate, aggiornamento al 2 gennaio 2016.

Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of fibromyalgia in adults. Literature review. UpToDate, aggiornamento al 15 aprile 2016;

Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-43.

Guedj E, Taieb D, Camilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(1):130-4.

Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci.* 2007;27(37):10000-6.

Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3146-52.

Harris Interactive. *Fibromyalgia Global Impact Survey. Advancing Understanding, Aiding Diagnosis. Final Report.* Paris, France, 12 June 2008.

Harris R. (2009). *ACT Made simple.* New Harbinger Publications New York - Booktrailer (Introduzione + primi 2 capitoli)

Harris R. (2011). *Fare ACT.* Franco Angeli: Milano

Hayes, S.C. & Strosahl, K.D. (2010). *A Practical Guide to Acceptance and Commitment Therapy.* Springer: New York.

Häuser W, Klose P, Langhorst J, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): R79.

Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 1. England 2015. p. 15022.

Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):639-48.

Häuser W, Sarzi-Puttini P, Tölle TR, Wolfe F. 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.* 2012 Nov-Dec;30(6 Suppl 74):78-87

Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD010292

Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol.* 2014 May 28;20(20):6024-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6024.

Holton K et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30 (suppl 74), 10-17

Hughes G, Martinez C, Myon E, et al. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 177-83.

Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI, Castro MJ, Villa LF. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014 Nov;34(11):1607-12. doi: 10.1007/s00296-014-2990-6.

Jones GT, Atzeni F, Beasley M, et al. The Prevalence of Fibromyalgia in the General Population. A Comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and Modified 2010 Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatology.* 2015; 67 (2): 568-575.

Kaartinen K et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 308-313.

Donaldson MS. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med* 2001; 1:7

Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol*. 2012;242(1-2):33-8.

Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay Nutrients. 2016 Jun 4;8(6). pii:E343. doi: 10.3390/nu8060343.

Kim SC, Landon JE, Solomon DH. Clinical Characteristics and Medication Uses Among Fibromyalgia Patients Newly Prescribed Amitriptyline, Duloxetine, Gabapentin, or Pregabalin. *Arthritis Care & Research*, 2013; 65 (11): 1813-1819

Kurland JE et al. Prevalence of Irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig.Dis Sci* 2006; 51: 545- 460.

Lattanzio SM. Fibromyalgia Syndrome: A Metabolic Approach Grounded in Biochemistry for the Remission of Symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Nov 13;4:198. doi: 10.3389/fmed.2017.00198. eCollection 2017. PubMed PMID: 29250522;

PubMed Central PMCID: PMC5715322

Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.

*Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 318-328.

Menzies V, Starkweather A, Yao Y, Thacker LR 2nd, Garrett TJ, Swift-Scanlan T, Lynch Kelly D, Patel P, Lyon DE. Metabolomic Differentials in Women with and without Fibromyalgia. *Clin Transl Sci*. 2019 Aug 14. doi: 10.1111/cts.12679. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31411365.

Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011824.

Ofluoglu D, Berker N, Güven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O, Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*. 2005 Sep;24(5):490-2.

Ozgoçmen S, Catal SA, Ardicoglu O, Kamanli A. Effect of omega-3 fatty acids in the management of fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000 Jul;38(7):362-3.

Ozgoçmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int*. 2006 May;26(7):598-603.

Park, J.H., Niermann, K.J., and Olsen, N. Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:131-140

Penrod, J.R. Bernatsky, S. Adam, V. et al. (2004). Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 31: 1391-1398.

Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):450-2.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40.

Pfeiffer A, Thompson JM, Nelson A, et al. Effects of a 1.5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 2003; 82: 186-191.

Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.* 2003;78:1463-1470. doi: 10.4065/78.12.1463.

Rezende RM, Gouveia Pelúzio MDC, de Jesus Silva F, Della Lucia EM, Silva Campos Favarato L, Stampini Duarte Martino H, Natali AJ. Does aerobic exercise associated with tryptophan supplementation attenuates hyperalgesia and inflammation in female rats with experimental fibromyalgia? *PLoS One*. 2019 Feb 20;14(2):e0211824. doi: 10.1371/journal.pone.0211824. eCollection 2019. PubMed PMID: 30785911; PubMed Central PMCID: PMC6382124.

Rodrigo et al. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013 Nov 9;13:157.

Roskell NS1, Beard SM, Zhao Y, Le TK, A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia, *Pain Pract*. 2011 Nov-Dec;11(6):516-27.

Rossi A. et al. Fibromyalgia and Nutrition : what news? *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(suppl 88): S117-S125

Rossy, L.A., Buckelew, S.P., Dorr, N. et al. (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicine*, 21: 180-191.

Salaffi F, Gasparini S, Grassi W, The use of computer touch-screen technology for the collection of patient-reported outcome data in rheumatoid arthritis: comparison with standardized paper questionnaires, *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27: 459-468.

Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W, (suppl. 56) Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey, *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):S67-74.

Salaffi F, Franchignoni F, Giordano A, Ciapetti A, Sarzi-Puttini P, Ottonello M, Psychometric characteristics of the Italian version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire using classical test theory and Rasch analysis, *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6 Suppl 79):S41-9.

Segal, Z.V., Williams, J.M., Teasdale, J.D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression. A new approach for preventing relapse.* New York: Guilford Press.

Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? *Pain Pract*. 2016;16(5):620-8.

Tandeter H., Grynbaum M., Zuili I., Shany S., Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Israel Med. Assoc J*. 2009;11:339-342.

Testa MA & Simonson DC, Assessment of quality-of-life outcomes, *N Engl J Med*. 1996 Mar 28;334(13):835-40.

Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Feb;23(4):1786-1788. doi: 10.26355/eurrev\_201902\_17141.

Tran ST1 Guite JW2, Pantaleao A3, Pfeiffer M4, Myer GD5, Sil S6, Thomas SM4, Ting TV7, Williams SE7, Edelhait B2, Ounpuu S2, Rodriguez-MacClintic J3, Zemel L2, Zempsky W2, Kashikar-Zuck S7, Preliminary Outcomes of a

*Cross-Site Cognitive-Behavioral and Neuromuscular Integrative Training Intervention for Juvenile Fibromyalgia; Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Mar;69(3):413-420.*

*Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. Brain. 2013;136(Pt 6):1857-67.*

*Ursini et al. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. Rheumatol Int 2011; 31: 1403-1408.*

*Vellisca MY et al. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. 2014; 34 (7): 1011-1013*

*Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The "toll" of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(11):581-91.*

*Weir P, Harlan G, Nkoy F, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. J Clin Rheumatol, 2006; 12: 124-8.*

*White KP, Nielson WR, Harth M, et al. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. Arthritis Rheum, 2002; 47(3): 260-265.*

*Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum, 2016; 46(3): 319-329*

*XIAO et al Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. Rheumatol Int 2013, 33: 1259-1264).*

*Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. J Int Med Res. 2004;32(3):263-7.*

#### **Altri documenti:**

*Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari. Percorso diagnostico terapeutico per fibromialgia. Ottobre 2012.*

*Consiglio Superiore di Sanità: parere reso al Ministero della Salute dal, in data 14 settembre 2015, a seguito della interrogazione di Paola Boldrini (5-07313) rispetto all'inserimento della fibromialgia nei livelli essenziali di assistenza.*

*Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, seduta del 10 febbraio 2011. Piano d'indirizzo per la Riabilitazione. Rep. Atti 30/ESR del 10 febbraio 2011.*

*FARMACI OFF-LABEL IN CURE PALLIATIVE (CP) PER LA POPOLAZIONE ADULTA - Tavolo Tecnico di Lavoro sull'uso dei farmaci per le Cure Palliative off-label Composto dalla Società Italiana di Cure Palliative (SICP) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco - <https://www.sicp.it/documenti/altri/2018/06/documenti-aifa-sullutilizzo-dei-farmaci-off-label>*

*National Academy of Sciences, 2017 The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.*

*PDTA Fibromialgia Regione Emilia Romagna*

*PDTA Fibromialgia Regione Lombardia*

Provincia Autonoma di Bolzano-Alto Adige, Osservatorio epidemiologico provinciale. Fibromialgia. Bolzano, 3 giugno 2015.

Refusal Assessment Report for Impulsor. International Non-proprietary Name: milnacipran. Procedure No. EMEA/H/C/001122. April 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)

[Public\\_assessment\\_report/human/001122/WC500089831.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Public_assessment_report/human/001122/WC500089831.pdf) (accesso: aprile 2017).

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Fibromialgia. Progetto @SCO, Giugno 2014; n.85. Disponibile all'indirizzo: <https://www.progettoasco.it/numero-85-giugno-2014-fibromialgia/>