

Allegato 1

Diagnosi e trattamento della Fibromialgia

Linee di Indirizzo

Indice

Messaggi chiave:	3
Introduzione	4
1. Definizione	6
2. Epidemiologia	7
3. Presa in carico	8
3.1 Diagnosi	9
3.1.1 Diagnosi differenziale	12
3.2 Trattamento	14
A. EDUCAZIONE	15
B. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	16
C. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	20
3.3. Follow-up ed Esiti di salute	25
4. La gestione della persona affetta da fibromialgia in Italia	26
5. La gestione della persona affetta da fibromialgia in Emilia-Romagna	29
Appendice 1 Protocollo dell’AFA in Emilia-Romagna	36
Appendice 2 Alimentazione	39
Appendice 3 Farmaci e fibromialgia: le prove di efficacia	42
Appendice 4: Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised	48
Bibliografia	50

Il Gruppo di redazione *(in ordine alfabetico):*

Azzoni Emanuela: Responsabile UO DATeR Riabilitazione Territoriale, AUSL Bologna

Berti Elena: Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna

Bosi Simona: UO Medicina, Centro Reumatologico, AUSL Romagna – Ambito di Ravenna

Botturi Davide: Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Brambilla Antonio: Responsabile Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Cacciapuoti Imma: Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Caruso Giancarlo: Referente Ambulatori Terapia del Dolore, AUSL Bologna

Castellari Angela: Ambulatorio Terapia del Dolore, AUSL Bologna

Conti Daniele: Responsabile Area Progettazione, Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna

Descovich Carlo: Direttore UO Governo Clinico e Sistema Qualità, AUSL Bologna

Favali Davide: Medico di Medicina Generale, AUSL Reggio Emilia

Filippi Guerrina: Presidente Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna

Giaquinto Ester: Servizio Dietetica e Nutrizione, AUSL Romagna

Govoni Marcello: Direttore UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara

Lo Monaco Andrea: Medico reumatologo dell'UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara

Malavolta Nazzarena: Responsabile del programma dipartimentale "Gestione delle malattie reumatiche e del connettivo e malattie metaboliche dell'osso", Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna

Naldi Andrea: Direttore UO Medicina Riabilitativa, AUSL Romagna

Pagliaro Gioacchino: Direttore UO Psicologia Ospedaliera, AUSL Bologna

Rossi Elisa: Programma dipartimentale "Gestione delle malattie reumatiche e del connettivo e malattie metaboliche dell'osso", Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna

Rossi Fulvia: Medico reumatologo dell'UO Reumatologia, ASMN Reggio Emilia

Rozzi Elisa: Servizio Assistenza Ospedaliera, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Violante Francesco Saverio: Direttore UO Medicina del Lavoro, Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna

Volta Matteo: Servizio Assistenza Ospedaliera, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Zamboni Andrea: Medico di Medicina Generale, AUSL Ferrara

Zocchi Donato: Medico di Medicina Generale, AUSL Bologna

Messaggi chiave:

- ✓ 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.
- ✓ Può avere un rilevante impatto sulla qualità di vita dei pazienti
- ✓ L'approccio terapeutico 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 fibromialgia ha luogo nel setting dell'assistenza primaria:
 - il Medico di Medicina Generale formula la diagnosi e, sulla base di specifici criteri, imposta il trattamento non farmacologico e/o farmacologico e ne monitora gli esiti;
 - il reumatologo è lo specialista di riferimento nei casi complessi e può avvalersi di ulteriori competenze specialistiche (es. fisiatra, terapista antalgico, neurologo, psichiatra).
- ✓ La diagnosi si basa su sintomi caratteristici, specifici criteri e sull'esclusione di altre ipotesi diagnostiche.
- ✓ Gli esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale per una iniziale valutazione sono emocromo con formula e Proteina C reattiva-PCR (la fibromialgia non è una condizione infiammatoria).
- ✓ Non sono raccomandati indagini strumentali.
- ✓ 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.
- ✓ Tra i trattamenti non farmacologici è appropriata l'attività fisica a secco e in acqua.
- ✓ Per i trattamenti farmacologici si rimanda alla tabella 2 (pag. 22).

Introduzione

La fibromialgia è una condizione clinica conosciuta da 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: in *PubMed* nel 1981 erano disponibili 4 articoli che riportavano nel titolo "fibromyalgia" mentre nel 2016 sono diventati 423; in *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 una 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 tipologie di trattamenti farmacologici e non farmacologici.

A livello nazionale la sindrome non rientra nell'elenco delle malattie croniche per le quali è prevista l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria (allegato al Decreto Ministeriale n.329 del 1999), e non risulta definito e condiviso uno specifico percorso assistenziale.

Tra le regioni italiane, nelle Province Autonome di Bolzano e Trento è stata riconosciuta l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria; in Valle d'Aosta e Veneto la fibromialgia è stata riconosciuta come patologia, senza prevedere l'esenzione; in Lombardia, Piemonte, e Toscana, è stata approvata da parte dei rispettivi Consigli regionali una mozione che impegna la Giunta al riconoscimento della fibromialgia tra le malattie croniche ed invalidanti; in Emilia-Romagna sono stati realizzati alcuni progetti sperimentali per il trattamento delle persone affette da fibromialgia (es. attività fisica adattata presso l'Azienda Unità Sanitaria Locale (Ausl) di Bologna e il trattamento con l'agopuntura nell'Ausl di Bologna e Ausl Reggio Emilia).

A fronte delle criticità citate e, soprattutto, al fine di migliorare la qualità di vita delle persone affette da fibromialgia, nel 2016 la Regione Emilia-Romagna ha istituito un gruppo tecnico di lavoro multidisciplinare (Determinazione Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n.10928 del 8 luglio 2016).

Il gruppo di lavoro è composto da professionisti della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare regionale, dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, delle Aziende Sanitarie e da rappresentanti dell'Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna (AMRER). I professionisti coinvolti sono stati 22: 5 reumatologi, 3 medici di medicina generale, 2 terapisti antalgici, 1 fisiatra, 1 fisioterapista, 1 medico nutrizionista, 1 medico della medicina del lavoro, 1 psicologo, 2 metodologi, 1 coordinatore delle professioni sanitarie e 4 tecnici regionali.

L'obiettivo del gruppo consisteva 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 Emilia-Romagna.

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. L'analisi delle evidenze si è basata principalmente sulla letteratura secondaria (fonte: UpToDate) e sulle principali Linee Guida e raccomandazioni specifiche sul trattamento della fibromialgia.

Il gruppo di lavoro ha individuato alcuni quesiti rilevanti e le modalità assistenziali e organizzative per le persone affette da fibromialgia in Emilia-Romagna.

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 fibromialgia 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.

1. 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 (2). L'attivazione delle cellule gliali partecipa alla mediazione del dolore, incluso il dolore neuropatico. Questa attivazione (3) 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 (4). 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 (5, 6): 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 ventromediale (7). 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 (10, 11,12).

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'inflammation delle piccole fibre periferiche (13); tuttavia questa idea non spiega le ragioni per cui la fibromialgia si manifesta più frequentemente nei pazienti che hanno subito traumi cranici (14).

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 (15).

2. 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 ≥ 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 ≥ 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 Mastro Simone (2015) è pari all'1,1% degli assistiti di età ≥ 14 anni dei medici di medicina generale. 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 Emilia-Romagna 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 emiliano-romagnola affetta da fibromialgia risulterebbe essere compresa tra i 66 mila e 89 mila abitanti. La popolazione affetta potrebbe, comunque, essere superiore qualora si applicassero le stime internazionali (fino all'8% della popolazione generale).

3. Presa in carico

➤ Qual'è il setting assistenziale 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, la reumatologia.

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 (1, 16,23), da parte del Medico di Famiglia (24), nell'ambito di un team multiprofessionale e interdisciplinare, come già avviene per la presa in carico di diverse patologie croniche (24,25).

L'invio al reumatologo di riferimento dovrebbe essere previsto:

- nei casi di incertezza della diagnosi,
- di refrattarietà al trattamento,

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

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):

- 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.

Sempre Arnold et al (2016) affermano che:

la formazione dei professionisti e l'educazione del paziente tra le principali strategie per una efficace gestione delle persone affette da fibromialgia nel setting dell'assistenza primaria (25).

3.1 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 (26,27,28).

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 (1,15,29).

Dalla 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 che 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*)(30) 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:

- dolore cronico diffuso,
- problemi relativi al sonno,

- affaticamento,
- cefalea,
- dolore facciale,
- estrema sensibilità al tatto,
- difficoltà nella concentrazione,
- sensazione di intorpidimento/formicolio,
- ansia,
- depressione,
- lombalgia,
- dolore articolare,
- rigidità muscolare,
- crampi alle gambe.

Tabella 1. Numero di sintomi riferiti dalle persone affette da fibromialgia

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

Fonte: HarrisInteractive, 2008 (30).

Secondo la letteratura scientifica (1) i **sintomi essenziali e caratteristici sono 4:**

- A. dolore;**
- B. affaticamento;**
- C. disturbi del sonno;**
- D. 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.

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. Viene 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.

Rispetto ai criteri diagnostici Wolfe et al. (2016) (31) 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 e 2011¹.

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*) (31), 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).

¹ I riferimenti bibliografici dei criteri dell’*American College of Rheumatology* sono:

- **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 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 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.

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 ≥ 12 della Fibromyalgia Severity Scale, che corrisponde alla somma dei punteggi:

- ≥ 7 dell'indice di diffusione del dolore e ≥ 5 dell'indice di gravità dei sintomi;
- oppure 4-6 dell'indice di diffusione del dolore e ≥ 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.

3.1.1 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 (1,15).

La diagnosi differenziale si presenta complessa, a fronte dell'ampio numero di patologie e sindromi che, 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) (1,15).

Gli esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale (1,15) per una iniziale valutazione sono:

- **emocromo con formula**
- **Proteina C reattiva (PCR)** dal momento che la fibromialgia non è una condizione infiammatoria.

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

Né 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.

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

Le principali patologie rispetto a cui effettuare la diagnosi differenziale sono: artrite reumatoide, lupus sistemico eritematoso, polimialgia reumatica, polimiosite, spondiloartrite, ipo / iperpara – tiroidismo, e neuropatia (tabella 2).

Tabella 2. La diagnosi differenziale della fibromialgia

Diagnosi differenziale:	Nella fibromialgia NON sono presenti
Artrite reumatoide	• Gonfiore delle articolazioni • Elevati valori di VES e PCR
Lupus sistemico eritematoso	• Rash cutaneo • Segni/sintomi multisistemici (febbre, interessamento di reni, cuore, polmoni e cervello)
Polimialgia reumatica	• Grave rigidità muscolare mattutina e nei periodi di sedentarietà • Elevati valori di VES e PCR
Polimiosite	• Debolezza muscolare • Elevati valori di CPK • Anormalità elettromiografiche
Spondiloartrite	• Gonfiore delle articolazioni periferiche • Lombalgia infiammatoria • Ridotta mobilità della colonna vertebrale • Elevati valori di VES o PCR
Ipotiroidismo	• Anormalità nei valori di funzionalità tiroidea
Iperparatiroidismo	• Ipercalcemia
Neuropatia	• Deficit sensitivi o motori • Anormalità dei test elettrofisiologici

Fonte: adattamento Goldenberg DL, 2016 (1,15); trad. in italiano a cura degli autori del documento

3.2 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 (23).

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).

Ad 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 (23).

L'approccio iniziale per tutti i pazienti con diagnosi di fibromialgia dovrebbe includere (23):

- A. EDUCAZIONE;**
- B. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO;**
- C. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO.**

Secondo le recenti raccomandazioni dell'*European League Against Rheumatism* (2017) l'approccio dovrebbe essere graduale (32):

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

Nei pazienti in cui è presente refrattarietà ai trattamenti, la letteratura internazionale raccomanda di proseguire con un **approccio multidisciplinare** (33) (farmacologico e non farmacologico) coordinato dal Reumatologo che sulla base della specifica sintomatologia invierà il paziente agli specialisti di riferimento (fisiatra, terapista antalgico, 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 (33).

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

La letteratura internazionale documenta come **l'educazione 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 1 o più sintomi della fibromialgia tra cui la percezione del dolore, i disturbi del sonno, e l'astenia²²⁻²⁵; 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 ½)(34).

Gli aspetti chiave su cui dovrebbe orientarsi l'educazione del paziente sono (23):

- la condivisione rispetto alla presenza di un "reale" e "non immaginario" problema di salute;
- la assenza di evidenze cliniche di 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 possibili strategie di "coping" da mettere in atto.

L'attività educativa può essere svolta da qualsiasi professionista dell'ambito sanitario coinvolto nella gestione della fibromialgia (es. medico di medicina generale, medico specialista, infermiere, fisioterapista) 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).

B. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

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 (23).

Attività fisica

Secondo le indicazioni internazionali (23, 32, 33) il trattamento di prima scelta nella gestione iniziale della fibromialgia è rappresentato dall'attività fisica, di documentata efficacia nel miglioramento della sintomatologia (35,36,37).

Il beneficio di una **attività aerobica regolare** (camminata veloce, bicicletta, nuoto ma anche ballo ed altre attività fisiche aerobiche in acqua) è stato dimostrato da molti studi (23).

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 (23).

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. Infatti la fibromialgia presenta numerose difficoltà nell'approccio riabilitativo in quanto il trattamento in palestra con esercizi effettuati al tappeto e comunque con carico gravitazionale non soddisfano le persone e spesso portano a riacutizzazioni del quadro clinico. 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, sia a secco che 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 (23,36,37,38,39).

Nel 2007 Busch *et al.* (2007) (35) 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.

Terapia\Approccio cognitivo-comportamentale

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 (33,40,41) oltre all'attività fisica. Secondo la revisione condotta da Bernardy *et al.* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013) (40) 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.

Attraverso l'approccio cognitivo-comportamentale i pazienti affetti da fibromialgia 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 (42). Un utile supporto nella conversione del pensiero pessimistico.

In un recente studio pilota su adolescenti affetti da fibromialgia, 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 (43).

Agopuntura

Secondo la revisione condotta da Deare *et al.* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013) (44) sono disponibili evidenze di qualità moderata rispetto all'efficacia dell'agopuntura nel miglioramento del dolore. Gli studi dimostrano come l'agopuntura sia efficace nel miglioramento di dolore, sonno, affaticamento, benessere complessivo e nel potenziamento dell'efficacia dei trattamenti farmacologici.

Inserendo gli aghi metallici in punti specifici si stimolano i recettori sensoriali che, a loro volta, attivano i nervi che trasmettono impulsi al sistema ipotalamo-ipofisario per il rilascio di neurotrasmettitori ed in particolare le endorfine che hanno proprietà sedative sul dolore. Le endorfine sono gli oppiacei naturali del corpo. In questo modo aumenta la tolleranza al dolore e si ottiene un miglioramento del tono dell'umore.

Nutrizione

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 (45-46).

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 (47). 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 (48).

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.

Ad oggi, non è disponibile una dieta specifica tuttavia, dalla letteratura emergono alcune indicazioni su corretti stili alimentari:

- 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 corretta idratazione per evitare i ristagni e gli edemi frequenti
- Evitare i superalcolici

- Aumentare il consumo di cibi naturalmente ricchi di anti-ossidanti, ad es 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 (vd Appendice n°2)

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 (49). Il miglioramento clinico è confermato dai risultati della SPECT cerebrale perfusionale (50). Numerosi lavori su modelli animali hanno confermato la riduzione del dolore e dell'infiammazione nell'artrite,(51) 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. (52) 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.(49), 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 modifichino 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 ~~che~~ per esaminare a fondo la questione (14).

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 (53).

Altri trattamenti

Rispetto ad altre tipologie di interventi non farmacologici (es. tecniche di meditazione, tai chi, yoga) non sono disponibili sufficienti evidenze di efficacia (33,16).

C. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Attraverso la ricerca bibliografica, sono state reperite due Linee Guida specifiche sul trattamento della fibromialgia pubblicate negli ultimi 5 anni (dal 2012 al 2017): quella della Società canadese dei reumatologi (24) 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 (54) 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 relativamente alle singole classi di farmaci le raccomandazioni delle linee guida considerate presentano invece differenze.

Nella *Tabella 3* sono riportate schematicamente e confrontate le raccomandazioni formulate in ciascuna delle tre LG considerate.

In particolare:

- nelle **LG EULAR** (32), 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** (24), 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 (54)** 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 ed 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.

Tabella 3. 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 p.a.	LG EULAR 2017⁵	LG CRA 2012	LG SIGN 2013
paracetamolo	Raccomandato SOLO in associaz. 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 associaz. con paracetamolo (se presente dolore grave)	2° scelta Tramadolo (se dolore moderato/grave, non responsivo alle altre opzioni)	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 racc.*	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 presenti 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.

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) (55).

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 label².

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).

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**³, in questo momento nel nostro Paese, sono disponibili:

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

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

³ I cannabinoidi rientrano tra le sostanze ad azione stupefacente e psicotropa. Il loro utilizzo è normato dal DPR 309/1990 e successive modificazioni, in particolare D.L. n. 36 del 20 marzo 2014.

- preparati botanici contenenti inflorescenze di *Cannabis sativa* (di 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.

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 ad 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.

Le disposizioni ministeriali hanno rimandato alle singole Regioni la decisione in merito alla rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale delle preparazioni magistrali per le singole indicazioni terapeutiche.

La Regione Emilia Romagna a tal proposito nella propria “Delibera di attuazione della Legge regionale n° 11 del 17 luglio 2014 e del Decreto Ministeriale 9 novembre 2015 inerenti l'uso medico dei preparati vegetali a base di Cannabis sativa” (DGR n. 1250 del 2016) ha stabilito, su proposta della propria Commissione regionale del Farmaco, di porre a carico del SSR gli usi medici dei preparati vegetali a base di cannabis per i quali al momento sono disponibili prove di efficacia clinica derivate da RCT almeno di fase II, ovvero:

- la riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla con punteggio sulla scala NRS ≥ 5 ;

- la riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali e punteggio sulla scala NRS ≥ 5 .

Tutte le altre indicazioni terapeutiche indicate nel Decreto restano a carico del cittadino.

Per Approfondimenti (vd Appendice n°3)

3.3. Follow-up ed Esiti di salute

La FM a causa della sintomatologia algica persistente che la caratterizza ha un rilevante impatto profondo sulla qualità di vita dei pazienti, è associata ad un elevato utilizzo di risorse sanitarie e ad un aumentato rischio di astensione dalla 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 che 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 un 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 (59,60).

Gli strumenti utilizzati per misurare la funzione fisica e lo stato di salute sono generalmente suddivisi in misure generiche e specifiche (61): 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) (62).

Il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) e la sua versione più recentemente rivista (**FIQ-R**) vd Appendice 4) 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 (63,64). 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 (65).

4. La gestione della persona affetta da fibromialgia in Italia

In Italia il dibattito pubblico sulla fibromialgia è in costante crescita e altrettanto crescente è il numero di richieste di riconoscimento da parte delle persone affette e delle rispettive associazioni. In questi anni il Ministero della Salute ha approfondito gli aspetti clinico-assistenziali e organizzativi relativi alla diagnosi e al trattamento della fibromialgia, attraverso un apposito gruppo di lavoro istituito presso il Consiglio Superiore di Sanità, che ha già formulato due pareri. Il primo parere (20 settembre 2011) si è concluso con la proposta di una *Consensus Conference* multidisciplinare sul tema. Il secondo parere (14 settembre 2015) si è concluso con la proposta di non inserire la fibromialgia nell'elenco delle malattie croniche (allegato al Decreto Ministeriale n.329 del 1999), fino a quando non saranno definiti e validati i criteri (e *cut-off*) per l'identificazione delle forme più gravi e invalidanti, potenzialmente candidabili per l'inclusione nell'elenco ministeriale.

Tra le regioni italiane la situazione è diversificata:

- Nelle Provincie Autonome di Bolzano e Trento è stata riconosciuta alle persone affette da fibromialgia l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per le prestazioni sanitarie appropriate alla diagnosi, trattamento e monitoraggio, senza, tuttavia, che sia stato definito uno specifico elenco.
- In Valle d'Aosta e in Veneto la fibromialgia è stata riconosciuta come patologia, senza prevederne l'esenzione.
- In Lombardia, Piemonte, e Toscana, è stata approvata da parte dei rispettivi Consigli regionali una mozione che impegna la Giunta al riconoscimento della fibromialgia tra le malattie croniche ed invalidanti.

Approfondendo l'esperienza della Provincia Autonoma di Bolzano (66), nel maggio 2015 erano 300 i cittadini a cui era stata concessa l'esenzione per fibromialgia, con una prevalenza nella popolazione generale pari a 6 casi ogni 10 mila abitanti. Dal 2003 al 2015 il numero di cittadini esenti era progressivamente diminuito, passando da 730 a 300, indicando come l'iniziale esenzione non fosse stata riconfermata nel corso tempo ad oltre il 50% dei pazienti. Nel 2014 sono state prescritte 3.562 prestazioni specialistiche con esenzione per fibromialgia, in maggioranza rieducazione motoria, elettroterapia antalgica ed esercizio assistito in acqua, per una spesa pubblica complessiva pari a circa 49 mila euro (importo tariffario), corrispondente ad una spesa procapite (singolo assistito affetto da fibromialgia) pari a 163 euro. Le confezioni di farmaci prescritte con esenzione per fibromialgia sono state 1.088, in maggioranza farmaci psicoanalettici, analgesici, antinfiammatori e antireumatici, per una spesa pubblica lorda pari a 13.300 euro circa. Si precisa come l'esenzione per fibromialgia agisca diversamente: per le prestazioni specialistiche l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa è totale; per i farmaci, in cui è prevista la compartecipazione alla spesa, l'esenzione è parziale. In particolare, per i farmaci di classe A il cittadino con esenzione per fibromialgia paga 1 euro di ticket anziché un importo compreso tra i 2 e i 4 euro.

Rispetto alla gestione delle persone affette da fibromialgia, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (2014) sostiene come *"(...) La diagnosi e il trattamento non richiedono un consulto specialistico, ma rientrano nel setting della medicina generale con supporto di tipo specialistico solo nei casi non risolvibili nell'ambito delle cure primarie"* (67).

Il Consiglio Superiore di Sanità identifica il reumatologo come specialista di riferimento.

Nel percorso diagnostico terapeutico per la fibromialgia elaborato nella Provincia Autonoma di Trento (2012) (68), che come Bolzano ha concesso l'esenzione, il reumatologo prende in carico il paziente affetto da fibromialgia, rendendo disponibile al medico di medicina generale tutte le informazioni del caso: diagnosi ed educazione del paziente e del familiare, impostazione del trattamento farmacologico e non farmacologico, e *follow-up*. Il trattamento è di natura multidisciplinare e prevede il coinvolgimento, sulla base della condizione clinica del paziente, di diverse figure professionali: fisiatra e fisioterapista per programmi di attività fisica adattata, terapeuta antalgico per il trattamento del dolore, psicologo per terapia cognitivo-comportamentale,

associazione di malati reumatici per gruppi di educazione, di sostegno, e di miorilassamento con tecnica Tai Chi.

Il Piano Ministeriale di Indirizzo per la Riabilitazione, approvato nella seduta della Conferenza Stato-Regioni del 10 febbraio 2011 (69), suggerisce l'AFA (attività fisica adattata) come attività non rientrante tra le prestazioni sanitarie bensì con il compito di ricondizionare al termine della riabilitazione, combattere l'ipomobilità, favorire la socializzazione e promuovere stili di vita più corretti (prevenzione) e nell'ambito delle scelte di programmazione nazionale e regionali è stata introdotta la sperimentazione dell'AFA. Diversi studi scientifici hanno dimostrato che (re)-introdurre l'attività motoria riduce la quantità e l'entità dei problemi di salute in cui possono incorrere, migliorando nel contempo globalmente lo stato di salute, anche dal punto di vista della socializzazione e del tono dell'umore.

5. La gestione della persona affetta da fibromialgia in Emilia-Romagna

In accordo con la letteratura internazionale, l'approccio terapeutico nei pazienti con fibromialgia è multidisciplinare, basato su un programma individualizzato di cura che include diverse tipologie di interventi (flow chart).

La presa in carico del paziente affetto da fibromialgia ha luogo nel setting dell'Assistenza Primaria.

In particolare il Medico di Medicina Generale formula la diagnosi, sulla base di specifici criteri (fig.2), imposta il trattamento, non farmacologico e/o farmacologico, e ne monitora gli esiti.

L'invio al reumatologo di riferimento è previsto nei casi di:

- incertezza della diagnosi;
- refrattarietà al trattamento;

Può essere previsto l'invio ad altri specialisti (neurologo, psichiatra, terapista antalgico, altri) nei casi di maggiore complessità, in particolare in presenza di rilevanti comorbidità.

Nella fase anamnestica, la **presenza di dolore muscoloscheletrico** diffuso (es. mascelle, collo, arti superiori, inferiori, area dorsale, lombare) **da almeno 3 mesi** costituisce uno dei principali sintomi per orientare verso il sospetto di sindrome fibromialgica.

Gli esami di laboratorio utili per l'iniziale inquadramento diagnostico sono descritti nel box 1.

Le tipologie di intervento riguardano:

- A. **l'educazione del paziente;**
- B. **trattamenti non farmacologici;**
- C. **trattamenti farmacologici.**

A. Educazione

L'educazione della persona affetta da fibromialgia, rispetto alle caratteristiche della sindrome e alla autogestione della sintomatologia, rappresenta un elemento essenziale della presa in carico. Essa può essere svolta dal medico di medicina generale, dagli altri professionisti coinvolti nel trattamento, e anche tra pazienti (es. gruppi di auto-mutuo aiuto). La promozione di stili di vita salutari (es. alimentazione, attività fisica) costituisce un ambito di particolare rilevanza nell'educazione dei pazienti. Gli aspetti chiave su cui orientare l'educazione del paziente, singola o di gruppo sono:

- la condivisione rispetto alla presenza di un "reale" e "non immaginario" problema di salute;
- la assenza di evidenze cliniche di 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 possibili strategie di “coping” da mettere in atto.

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).

B. Trattamenti non farmacologici

Tra i trattamenti non farmacologici di prima scelta si individua l'attività fisica, a secco e in acqua calda.

La Regione Emilia Romagna ha concluso una sperimentazione nel 2012 sull'Attività Fisica Adattata (AFA) in cui una sessione era espressamente dedicata all'AFA in acqua termale per le persone con diagnosi di Fibromialgia. Dalla sperimentazione effettuata è emerso che:

- ✓ l'AFA rappresenta uno strumento di educazione alla gestione della malattia che riduce la sintomatologia dolorosa (prevalentemente localizzata nella colonna vertebrale, nei cingoli pelvico e scapolare) e di conseguenza il ricorso improprio a trattamenti sanitari farmacologici e non;
- ✓ l'AFA ha un impatto sul tono dell'umore favorendo la socializzazione e in senso generale riduce il grado di disabilità.

In particolare, **si prevede l'implementazione in tutte le Aziende Sanitarie, con la collaborazione dell'Associazione dei pazienti, del protocollo di promozione dell'Attività Fisica Adattata per i pazienti affetti da fibromialgia**, già sperimentato presso l'Azienda USL di Bologna per quanto riguarda l'AFA in acqua calda, introducendo un protocollo di AFA a secco specifico per la Fibromialgia (Appendice 1). Con successivo atto verranno definite le modalità di accesso e di organizzazione.

Un ulteriore trattamento non farmacologico in corso di valutazione a livello regionale è l'Agopuntura, rispetto a cui, ad oggi, non sono disponibili specifiche indicazioni nazionali e/o regionali per il trattamento della fibromialgia. In particolare, la valutazione regionale terrà anche conto dei risultati emergenti dallo studio randomizzato controllato sull'efficacia dell'agopuntura nel trattamento dei sintomi della fibromialgia (ACUMIALGIC) in corso di realizzazione presso l'Ospedale Bellaria dell'Ausl di Bologna e l'Ospedale di Correggio dell'Ausl di Reggio Emilia.

C. Trattamenti farmacologici

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato in integrazione con trattamenti non farmacologici, ed 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 le evidenze internazionali e nazionali sono riportati nella tabella 3 (pag.22).

Fra i trattamenti farmacologici emersi dalla analisi della letteratura internazionale e delle linee guida per il trattamento della fibromialgia emerge anche l'utilizzo dei **cannabinoidi** per scopi terapeutici.

Le Linee Guida canadesi (24) per il trattamento della fibromialgia raccomandano l'uso dei cannabinoidi nei pazienti con gravi alterazioni del sonno, raccomandazione coerente anche con le conclusioni di un recente *consensus report* americano sugli effetti sulla salute della cannabis e dei cannabinoidi (70).

Nonostante tali raccomandazioni, permangono rilevanti criticità rispetto alla relativa sicurezza (*safety*). A supporto dell'uso medico di medicinali a base di cannabis, nel 2015 il Ministero della Salute (allegato tecnico, Decreto del 9 novembre 2015) aveva concluso, infatti, che mancano evidenze a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio e che non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta.

Inoltre, nelle conclusioni del *consensus report* americano citato e anche di una recente revisione della letteratura internazionale (70,71), emerge una associazione tra l'assunzione regolare di cannabis, soprattutto negli adolescenti, e un incremento del rischio di sviluppare disturbi psicotici, disturbi bipolari, sindromi depressive, ideazione suicidaria.

Per quanto tali evidenze si basino sull'assunzione di cannabis a scopo ricreativo, e non terapeutico, pongono in evidenza un aspetto critico relativo alla sicurezza e agli effetti pericolosi per la salute da tenere in considerazione, soprattutto qualora l'assunzione di cannabis sia protratta nel tempo.

Con riferimento specifico all'assunzione di cannabinoidi nel trattamento della fibromialgia, l'unica revisione disponibile (71) sostiene in maniera chiara come la qualità delle evidenze riguardanti la tollerabilità e la sicurezza sia molto bassa.

La Regione Emilia-Romagna provvederà ad approfondire il tema, anche attraverso la promozione di studi specifici, che consentano di comprendere soprattutto il livello di sicurezza nell'assunzione di cannabinoidi.

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.

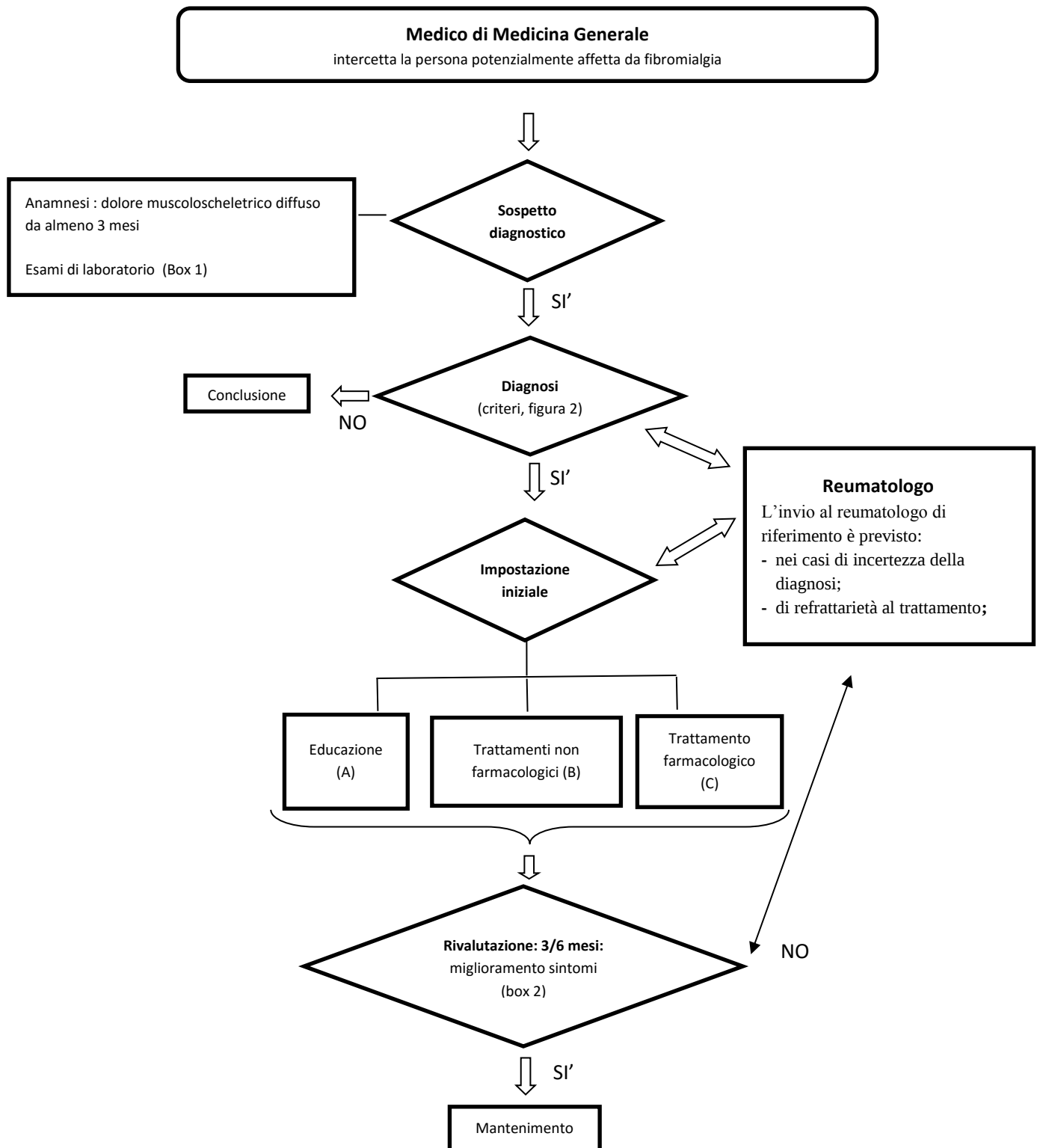
Tra i principali strumenti utili al monitoraggio degli esiti del paziente, il panel di esperti ha ritenuto che il Fibromyalgia Impact Questionnaire Revisioned (**FIQ-R**) sia **il più appropriato**. **Il FIQ-R valuta 3 dimensioni: la condizione fisica, lo stato di salute generale e la sintomatologia specifica** (vedi

traduzione italiana, Appendice n° 4). La compilazione del questionario dovrebbe avvenire da parte del medico di medicina generale sulla base di quanto riferito dal paziente.

La Regione, in collaborazione con l'Associazione dei pazienti, provvederà ad elaborare e distribuire una sintetica guida informativa ad uso dei pazienti, quale strumento di supporto all'educazione.

La Regione si propone di avviare un'indagine sulla prevalenza delle persone affette da fibromialgia, per meglio orientare l'organizzazione delle risposte da parte del Servizio Sanitario Regionale e la relativa sostenibilità economica.

Figura 1: Flow-chart di percorso di diagnosi e presa in carico della persona con fibromialgia



In presenza di rilevanti comorbidità, il MMG può avvalersi anche di altri specialisti (neurologo, psichiatra, terapista antalgico, altri).

Box 1. Gli esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio raccomandati dalla letteratura internazionale per una iniziale valutazione sono:

- **emocromo con formula**
- **Proteina C reattiva (PCR)** dal momento che la fibromialgia non è una condizione infiammatoria.

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

Né 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.

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

Figura 2 I criteri per la diagnosi di fibromialgia (trad. italiano)

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	
Braccio		
Avambraccio		
Cingolo scapolare	Superiore destra	
Braccio		
Avambraccio		
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore sinistra	
Coscia		
Gamba		
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore destra	
Coscia		
Gamba		
Collo	Assiale	
Area dorsale		
Area Lombare		

Indice di gravità dei sintomi

Punteggio: ____ su 12

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

	Nessun problema 0	Problema lieve 1	Problema moderato 2	Problema grave 3
A. Astenia	☐	☐	☐	☐
B. Sonno non ristoratore	☐	☐	☐	☐
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	☐	☐	☐	☐

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

	Assente 0	Presente 1
D. Emicrania	☐	☐
E. Dolore o crampi addominali	☐	☐
F. Depressione	☐	☐

Appendice 1 Protocollo dell'AFA in Emilia-Romagna

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. Infatti la fibromialgia presenta numerose difficoltà nell'approccio riabilitativo in quanto il trattamento in palestra con esercizi effettuati al tappeto e comunque con carico gravitazionale non soddisfano le persone e spesso portano a riacutizzazioni del quadro clinico. 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.

Il Piano Ministeriale di Indirizzo per la Riabilitazione approvato nel 2011 suggerisce l'AFA (Attività Fisica Adattata) come attività non rientrante tra le prestazioni sanitarie bensì con il compito di ricondizionare al termine della riabilitazione, combattere l'ipomobilità, favorire la socializzazione e promuovere stili di vita più corretti (prevenzione) e nell'ambito delle scelte di programmazione nazionale e regionali è stata introdotta la sperimentazione dell'AFA. Diversi studi scientifici hanno dimostrato che (re-)introdurre l'attività motoria riduce la quantità e l'entità dei problemi di salute cui possono incorrere, migliorando nel contempo globalmente lo stato di salute, anche dal punto di vista della socializzazione e del tono dell'umore.

La Regione Emilia Romagna ha concluso una sperimentazione nel 2012 sull'AFA in cui una sessione era espressamente dedicata all'AFA in acqua termale per le persone con diagnosi di Fibromialgia.

L'AFA nella Fibromialgia in Emilia-Romagna:

- si propone di modificare lo stile di vita sedentario, evitando al contempo l'iperattività psicofisica, ripristinando i cicli biologici (es. ritmo sonno veglia), attraverso esercizi che mantengano una corretta igiene articolare, una migliore forza muscolare e un appropriato assetto posturale;
- rappresenta uno strumento di educazione alla gestione della malattia riducendo la sintomatologia dolorosa (prevalentemente localizzata nella colonna vertebrale, nei cingoli pelvico e scapolare) e di conseguenza il ricorso improprio a trattamenti sanitari farmacologici e non;
- ha dimostrato di avere un impatto sul tono dell'umore favorendo la socializzazione e in senso generale riduce il grado di disabilità.

L'AFA Fibromialgia, in Emilia-Romagna, si caratterizza per essere un'Attività Fisica Lieve-Moderata (MET 3-4) prescritta dal medico e somministrata in piccoli Gruppi (max 15/20 persone) presso Palestre che Promuovono Salute per l'Attività Motoria Adattata (DGR 2127/2016) con personale laureato in Scienze Motorie opportunamente formati. E' un'attività inserita nei Piani di Prevenzione Regionali. **L'AFA può essere proposta in Acqua termale o a secco.**

Il protocollo sotto riportato è stato sperimentato e validato nell'ambito del Progetto realizzato dall'Azienda USL di Bologna rivolto alle persone affette da fibromialgia.

AFA Fibromialgia in acqua

Il lavoro in acqua termale consente di ridurre il peso corporeo, di sopprimere il lavoro antigravitazionale dei muscoli e di combinare l'effetto miorilassante e analgesico. Il trattamento prevede un'ora di attività in acqua termale, divisa in quattro fasi.

Fase 1. Preparatoria (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
1	Cammino e ambientamento graduale	3 minuti	Acqua bassa alle parallele
2	Esercizi attivi di mobilizzazione delle articolazioni della caviglia, del ginocchio, dell'anca, degli arti superiori con movimenti di flessione-estensione, abduzione e adduzione e di intra ed extrarotazione	9 min	Acqua bassa alle parallele
3	Esercizi di mobilizzazione del rachide basso e alto, con interessamento dei muscoli lombari, dorsali e addominali	1 min	Acqua bassa alle parallele
4	Esercizi di allungamento dei muscoli della catena posteriore	1 min	Acqua bassa alle parallele
5	Esercizi di respirazione e percezione corporea	1 min	Acqua bassa alle parallele

Fase 2. Esercizi per gli arti superiori (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
6	Esercizi di mobilizzazione attiva di spalla, gomito e polso	2 min	Acqua alta
7	Esercizi di adduzione dei muscoli pettorali, gran dorsale, grande rotondo e sottoscapolare	5 min	Acqua alta, galleggianti
8	Esercizi di abduzione di spalla	2 min	Acqua alta, galleggianti
9	Esercizi di flessione e supinazione dell'avambraccio sul braccio, movimenti di flessione del braccio sulla spalla	2 min	Acqua alta, galleggianti
10	Stretching arti superiori	2 min	Acqua alta
11	Esercizi di recupero e di rilassamento eseguendo spostamenti laterali con entrambi gli arti superiori	2 min	Acqua alta, tavolette

Fase 3. Esercizi per gli arti inferiori (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
12	Esercizi di mobilizzazione attiva di caviglie, ginocchia e anche	2 min	Acqua medio alta
13	Esercizi di rinforzo del tricipite surale, del quadricipite femorale, del bicipite femorale, dei glutei, degli adduttori dell'anca	3 min	Acqua medio alta, galleggianti
14	Esercizi propriocettivi ginocchio e caviglia	3 min	Acqua medio alta
15	Cammino con andature varie	3 min	Acqua medio alta
16	Esercizi di flessione ed estensione sul bacino, di intra-extrarotazione, di abduzione e adduzione, di traslazione	3 min	Acqua medio alta
17	Stretching arti inferiori	1 min	Acqua medio alta

Fase 4. Defaticamento/Rilassamento (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
18	Tecniche di scivolamento, in avanti e all'indietro, prese specifiche delle spalle e/o del capo con allungamento ed estensione del rachide	7 min	Acqua medio alta, a coppie, tubi, galleggianti, collari
19	Spostamenti laterali alternati, con rilassamento della colonna vertebrale ed altri distretti corporei	8 min	Acqua medio alta, a coppie, tubi, galleggianti, collari

AFA Fibromialgia a secco

L'Attività proposta deve prevedere un massimo di 10 ripetizioni per ciascun esercizio, associando la respirazione e individuando la forma isometrica ove ritenuto opportuno.

Dopo le prime sedute può verificarsi una temporanea riacutizzazione del dolore; se l'attività diviene continuativa e costante si rileva un progressivo miglioramento della sintomatologia dolorosa. A tal proposito è necessario informare il paziente per evitare l'abbandono dopo le prime sedute.

La sequenza sotto riportata è raggiungibile dopo un periodo di allenamento progressivo e personalizzato. Il rispetto del dolore e della sensazione di affaticamento muscolare debbono necessariamente rappresentare il discrimine nelle sequenze proposte e nella loro durata. Il raggiungimento dell'ora di attività deve essere graduale per garantire a ciascuno un incremento compatibile con la sintomatologia soggettiva.

Durante le prime lezioni si raccomanda di addestrare il paziente rispetto a come: sdraiarsi e rialzarsi, raccogliere oggetti da terra, sollevare pesi, svolgere i lavori domestici, fornendo indicazioni di ergonomia applicabili nella vita quotidiana.

Fase 1. Preparatoria (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
1	Addestramento all'acquisizione della postura supina	1 min	Guida vocale
2	In posizione psoas: Respirazione toracica e addominale	2 min	Guida vocale
3	In posizione supina movimento del capo in flessione-estensione, inclinazione laterale e rotazione, con il supporto di una pallina di gommapiuma sotto l'occipite	2 min	Guida vocale palla
4	In posizione supina: flessione-estensione della scapolo-omeroale	2 min	Guida vocale palla
5	In posizione supina: flessione-estensione, rotazioni dell'anca e flessione-estensione delle ginocchia	3 min	Guida vocale palla

Fase 2. Esercizi in decubito laterale (15 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
6	Addestramento all'acquisizione del decubito laterale	1 min	Guida vocale
7	Decubito laterale, Ginocchia flesse: > Abduzione della scapolo-omeroale > Flessione della scapolo-omeroale > Abduzione dell'anca > Flessione estensione del ginocchio	14 min	Fascia elastica

Fase 3. Esercizi in posizione quadrupedica (10 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
8	Addestramento all'acquisizione della postura prona	1 min	Guida vocale
9	Addestramento all'acquisizione della posizione quadrupedica	1 min	Guida vocale

10	› Sedersi sui talloni mantenendo le mani a terra › Inversione della curva lombare › Allungamento alternato degli arti superiori › Allungamento alternato degli arti inferiori	8 min	Fascia elastica
-----------	--	-------	-----------------

Fase 4. Esercizi in postura seduta (10 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
11	Addestramento all'acquisizione della postura seduta sul pavimento	2 min	Guida vocale
12	In postura seduta sul pavimento a ginocchia flesse: › Movimenti di abduzione delle scapolo-omerali mantenendo un corretto appoggio delle sacro-iliache › Estensione progressiva delle ginocchia rispettando l'individuale lunghezza muscolare › Movimenti del collo	5 min	Palla Fascia elastica
13	Addestramento all'alzata da terra	3 min	

In alternativa agli esercizi 11, 12 e 13 è possibile proporre

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
11 bis	Addestramento all'acquisizione della stazione eretta	2 min	Guida vocale
12 bis	› Distribuzione corretta del carico su entrambi i piedi › Spostamento del carico in antero-posteriore › Spostamento del carico alternato sui due piedi	4 min	Palla di gomma piuma Bastone
13bis	Appoggiati con la schiena al muro › Scivolamento della palla lungo la colonna vertebrale › Spostamento in laterale della palla sul tratto lombare e dorsale	4 min	Palla di gomma piuma Bastone

Fase 4. Defaticamento/Rilassamento (10 min)

N. esercizio	Descrizione esercizio	durata	Materiale
14	In decubito supino: respirazione toracica, addominale e toraco-addominale	3 min	Guida vocale
15	In decubito supino: movimenti lenti delle caviglie e dei polsi	2 min	Guida vocale
16	Guida alla percezione corporea dei punti di contatto e non al suolo	3 min	Guida vocale
17	In decubito supino: respirazione toracica, addominale e toraco-addominale	2 min	Guida vocale

Appendice 2 Alimentazione

La letteratura (Tab.1) offre spunti in relazione a diverse diete di esclusione, sicuramente il campo è ancora agli esordi, gli studi comprendono pochi pazienti e ulteriori approfondimenti scientifici devono essere effettuati, ma l'annotazione è importante al fine di conoscere alcuni aspetti specifici e riconoscere i pro e i contro delle stesse.

In particolare:

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

Diete ad alto contenuto di Antiossidanti

Diversi studi, in letteratura, hanno dimostrato che i radicali superossidi inducono una 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 (73,74) (vedi tab 1). Gli studi con dieta vegetariana e vegana sono stati effettuati su un ridotto campione di pazienti pertanto suscettibili di ulteriori approfondimenti scientifici.

In ogni caso la scelta di una dieta di questo tipo deve essere sempre supportata da personale specializzato, il fai da te può essere controproducente in quanto può portare a carenze e quindi a peggiorare i disturbi.

Excitotoxin diet

Tra le varie diete testate negli ultimi anni c'è la excitotoxin elimination diet (75-76). 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. Per contro, Vellis et al nel 2014 (76) 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 ed alcuni piatti pronti. Spesso l'utilizzo di

questo additivo viene mascherato dalle sigle che vanno da E620 a E625. Una attenta lettura delle etichette ci può aiutare in questo senso. L'*Aspartame*: si trova in molti dolcificanti del commercio.

Dieta 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)(77,78,79), inoltre sempre più pazienti che soffrono di celiachia o di gluten sensitivity sono diagnosticati per FM.

Il suo utilizzo nei pazienti francamente celiaci con FM sembra migliori la sintomatologia ed il pattern infiammatorio di entrambe le patologie (80).

Table I. Fibromyalgia and nutritional interventions.

Kaartinen <i>et al.</i> Scand J Rheumatol 2000	18 FM patients receiving a low salt uncooked vegan diet rich in lactobacteria were compared with 15 FM controls receiving an omnivorous diet. The study group showed an improvement of clinical symptoms and a decrease in BMI, sieri levels of cholesterol and urine sodium
Hanninen <i>et al.</i> Toxicology 2000	FM patients received an uncooked vegan diet. There was an improvement of their self-experienced health and a decrease in their joint stiffness and pain
Azad <i>et al.</i> Bangladesh Medical Research Council Bulletin 2000	In 37 FM patients receiving a vegetarian diet there was an improvement of their clinical symptoms (significant only for pain score) but this was smaller than in a control group of patients receiving amitriptyline
Donaldson <i>et al.</i> BMC Complementary and Alternative Medicine 2001	30 FM patients improved after a mostly raw pure vegetarian diet
Michalsen <i>et al.</i> BMC Complementary and Alternative Medicine 2005	51 patients (16 RA and 35 FM) were divided into two groups: one receiving a mostly vegetarian Mediterranean diet and the other one following a fasting regimen. Fasting FM did not show significant greater clinical improvements than non-fasting ($p=0.25$)
Smith <i>et al.</i> Ann Pharmacotherapy 2001	4 FM patients ameliorated after eliminating monosodium glutamate (MSG) or MSG plus aspartame from their diet
Holton <i>et al.</i> Clinical and Experimental Rheumatology 2012	84% of 36 patients with FM and IBS reported >30% remission of symptoms after an excitotoxin elimination diet. There was a significant return of symptoms after the MSG challenge.
Ciappuccini <i>et al.</i> Clinical and Experimental Rheumatology 2010	Case report of 2 patients with aspartame induced fibromyalgia chronic pain
Vellisca, Latorre. Rheumatology International 2014	36 FM patients following a MSG and aspartame elimination diet were compared with 36 controls. The experimental group did not show significant improvement of FM symptoms
Rodrigo <i>et al.</i> BMC Gastroenterology 2013	Improvement of clinical symptoms (VAS pain, Tender Points, HAQ, SF36, FIQ) and tissue transglutaminase serum levels in 7 patients with coeliac disease, IBS and FM after 1 year of gluten free diet.
Isasi <i>et al.</i> Rheumatology International 2014	20 FM patients without CD who improved when placed on a gluten-free diet for a mean of 16.4 months. They observed remission of FM pain criteria, return to work, return to normal life, opioid discontinuation. For some patients the clinical improvement after starting the gluten-free diet was observed after only a few months, for other patients improvement was very slow and was gradually observed over many months of follow-up.
Rodrigo <i>et al.</i> Arthritis Research & Therapy 2014	97 IBS plus FM adult females of whom 58 with lymphocytic enteritis improved after 1 year of gluten-free diet (HAQ, SF36, VAS pain, TP, FIQ).

BMI: Body Mass Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SF36: The Short Form (36) Health Survey Questionnaire; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; IBS: irritable bowel syndrome; CD: coeliac disease; TP: tender point.

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 ed 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 ed 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 di 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 (84). 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 (85). 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 ad 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 2 (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).

- **Oppiodi.** 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. (88) 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 (72) ha valutato 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 triciclico. 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.

- A. 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.

Appendice 4: Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised

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

Nome: _____ Et : _____
Cognome: _____ Durata dei sintomi (anni): _____

DOMINIO 1 – FUNZIONE FISICA

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

1. SPAZZOLARE O PETTINARE I CAPELLI

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. CAMMINARE ININTERROTTAMENTE PER 20 MINUTI

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. PREPARARE I PASTI

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. PASSARE L'ASPIRAPOLVERE E LAVARE I PAVIMENTI

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. SOLLEVARE E PORTARE LE BORSE DELLA SPESA

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

6. SALIRE UN PIANO DI SCALE

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

7. CAMBIARE LE LENZUOLA DEL LETTO

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

8. STARE SEDUTO SU UNA SEDIA PER ALMENO 45 MINUTI

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

9. ANDARE A FARE LA SPESA

Nessuna difficolt�	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema difficolt�
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

DOMINIO 1 – SUBTOTALE: _____

DOMINIO 2 – STATO DI SALUTE GENERALE

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

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

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

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

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

DOMINIO 2 – SUBTOTALE: _____

Continua

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)*.

12. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORE												
Nessun dolore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estremo dolore
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
13. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI STANCHEZZA												
Nessuna stanchezza	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema stanchezza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
14. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI RIGIDITA'												
Nessuna rigidità	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema rigidità
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
15. ASSEGNI UN PUNTEGGIO ALLA QUALITA' DEL SUO SONNO												
Ben riposato/a al risveglio	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estremamente stanco/a al risveglio
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
16. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI DEPRESSIONE												
Per nulla depresso/a	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estremamente depresso/a
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
17. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AI SUOI PROBLEMI DI MEMORIA												
Buona memoria	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Scarsissima memoria
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
18. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI ANSIÀ												
Per nulla ansioso/a	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estremamente ansioso/a
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
19. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORABILITA' (dolore percepito al tatto)												
Nessuna dolorabilità	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Estrema dolorabilità
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
20. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AI SUOI DISTURBI DI EQUILIBRIO												
Nessun problema di equilibrio	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Scarsissimo equilibrio
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
21. ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL LIVELLO DELLE SUA SENSIBILITA' AI RUMORI, ALLE LUCI, AGLI ODORI ED AL FREDDO												
Nessuna sensibilità	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	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 (Supl. 79): S41-S49.

Bibliografia

L'analisi della letteratura è aggiornata a luglio 2017.

1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. Literature review. *UpToDate*, aggiornamento al 14 settembre 2016.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40.
8. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 1. England 2015. p. 15022.
9. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):639-48.
10. Guedj E, Taieb D, Cammilleri 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.
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Differential diagnosis of fibromyalgia. Literature review. *UpToDate*, aggiornamento al 12 settembre 2016.
16. Clauw DJ. Fibromyalgia. A Clinical Review. *JAMA*, 2014; 311(15):1547-1555
17. 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.
18. 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.
19. Branco J, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 39: 448–53.
20. 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.
21. Parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità al Ministero della Salute, in data 14 settembre 2015, a seguito della interrogazione di Paola Boldrini (5-07313) rispetto all'inserimento della fibromialgia nei livelli essenziali di assistenza.
22. Campo S, Mastro Simone G. Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2015; n. 5.
23. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of fibromyalgia in adults. Literature review. *UpToDate*, aggiornamento al 15 aprile 2016.
24. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. *Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome*. August 2012. Canadian Rheumatology Association.
25. 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.

26. Annemans L, Wessely S, Spaepen E et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 895–902.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. HarrisInteractive. Fibromyalgia Global Impact Survey. Advancing Understanding, Aiding Diagnosis. Final Report. Paris, France, 12 June 2008.
31. 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.
32. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 318-328.
33. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Treatment of fibromyalgia in adults not responsive to initial therapies. Literature review. *UpToDate*, aggiornamento al 2 gennaio 2016.
34. 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.
35. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 4, No.: CD003786.
36. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 12, No.: CD010884.
37. 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.
38. 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.
39. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; 10, No.: CD011336.
40. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; Issue 9. Art. No.: CD009796.
41. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, et al. Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *Pain*, 2010; 151: 280–295.
42. 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
43. Tran ST1, Guite JW2, Pantaleao A3, Pfeiffer M4, Myer GD5, Sil S6, Thomas SM4, Ting TV7, Williams SE7, Edelheit 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..
44. Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; Issue 5. Art. No.: CD007070.
45. Bennet RM et al .An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007 **8**:27.
46. 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.
47. Ursini et al. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1403-1408.
48. 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).
49. Efrati S. Reverse ageing (Internet); 2015. Podcast. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=1TEYTNI9UEo>
50. 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.
51. Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? *Pain Pract*. 2016;16(5):620-8.
52. 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.

53. Ablin J, Efrati S, Buskila D. Building up the pressure on chronic pain. Clinical and experimental rheumatology. 2016.
54. Healthcare Improvement Scotland, SIGN 136 Management of chronic pain, 2013.
55. 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_-_Public_assessment_report/human/001122/WC500089831.pdf (accesso: aprile 2017).
56. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L, The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population, Arthritis Rheum. 1995 Jan;38(1):19-28.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Testa MA & Simonson DC, Assessment of quality-of-life outcomes, N Engl J Med. 1996 Mar 28;334(13):835-40.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Provincia Autonoma di Bolzano-Alto Adige, Osservatorio epidemiologico provinciale. *Fibromialgia*. Bolzano, 3 giugno 2015.
66. 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/>
67. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari. *Percorso diagnostico terapeutico per fibromialgia*. Ottobre 2012.
68. 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.
69. National Academy of Sciences, 2017 The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.
70. Gorelick, Saxon A.J, Hermann R, 2017 Cannabis use and disorder: Epidemiology, comorbidity, health consequences, and medico-legal status.
71. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W, Cannabinoids for fibromyalgia, Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 18;7:CD011694.
72. Kaartinen K et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. Scand J Rheumatol 2000; 29: 308-313.
73. Donaldson MS. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. BMC Complement altern Med 2001; 1:7
74. Holton K et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. Clin Exp Rheumatol 2012, 30 (suppl 74), 10-17
75. Vellisca MY et al. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. 2014; 34 (7): 1011-1013
76. Rossi A. et al. Fibromyalgia and Nutrition : what news? Clin Exp Rheumatol 2015: 33(suppl 88): S117-S125.

77. Hausteiner-Wiechle et al , World Journal Gastroenterol 2014; 20: 6024-30.
78. Kurland JE et al. Prevalence of Irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. Dig.Dis Sci 2006; 51: 545-460.
79. 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.
80. 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.
81. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya M.B, Cantrell S.E, Häuser W, Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome, Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6: CD011735.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.