

ADDENDUM
Dismenorrea primaria

Linee guida
AGOPUNTURA PER LA TERAPIA DEL
DOLORE

Addendum edizione 2022



Dismenorrea e agopuntura

Membri del panel di esperti

Carlo Maria Giovanardi	Chair Medico Chirurgo esperto in Agopuntura, Presidente Federazione Italiana Società di agopuntura (FISA), Bologna Presidente A.M.A.B. Association of Medical Acupuncturists of Bologna. Istituto di Ricerca e Cura dell' A.M.A.B.
Gianni Allais	Farmacologo Clinico- Servizio di Agopuntura in Ginecologia ed Ostetricia- Università di Torino- AOU Città della Salute e della Scienza- P. O. Sant' Anna , Torino
Manuela Campesato	Medico Chirurgo Specialista Anestesia e Rianimazione - Terapia del dolore, IRCCS Policlinico Sant'Orsola, Bologna
Alessandra Poini	Medico Chirurgo, Medico medicina generale, Federazione Italiana Società di agopuntura, Bologna
Chiara Benedetto	Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia - Università degli Studi di Torino
Elisabetta Casaletti	Medico chirurgo, Specialista Anestesia e Rianimazione - Terapia del dolore, Monza
Giulia Chiarle	Medico chirurgo, Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Agopunttrice - Servizio di Agopuntura in Ginecologia e Ostetricia, SC Ginecologia e Ostetricia 1 U, P.O. Sant'Anna, Torino
Luca Marozio	Medico Chirurgo, Direttore SC Ginecologia e Ostetricia 1, PO Sant'Anna, Università degli Studi di Torino
Fabiola Bergandi	Rappresentate dei pazienti

Gruppo Metodologico

Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano valutazione e sintesi delle evidenze
Marien Gonzalez Lorenzo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Ricerca bibliografica

Revisori esterni

Andrea Amadori

Ospedale Privati di Forlì
Referente scientifico nazionale LOTO ODV per HPV
Referente Regionale Emilia-Romagna AGEO

Annunzio Matrà

Direttivo Società Italiana di Colposcopia (SICPV)
Medico di Medicina Generale, Bologna

Addendum Linea Guida Agopuntura per la terapia del dolore del 2022

Elenco delle modifiche rispetto alla versione 2022

Utilizzatori e popolazione target: La presente Linea guida è rivolta a tutti gli operatori sanitari che, nel corso della loro attività clinica, si trovino ad assistere pazienti adulti (≥ 18 anni) con emicrania episodica e cronica con o senza aura secondo i criteri della Headache Society (IHS 2018), con lombalgia cronica e donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria moderata o severa.

Introduzione su dismenorrea primaria e agopuntura

Nuovo quesito clinico su dismenorrea primaria e agopuntura: Nelle pazienti con dismenorrea primaria moderata o severa l'agopuntura dovrebbe essere proposta rispetto al trattamento usuale con gli antidolorifici?

Nuova raccomandazione clinica: Nelle donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria di intensità moderata o severa, il panel raccomanda di prescrivere un trattamento con agopuntura rispetto al trattamento usuale con farmaci antidolorifici. Certezza nelle prove: **moderata**. Forza della raccomandazione: **forte a favore di agopuntura**.

Introduzione su dismenorrea primaria e agopuntura

La dismenorrea, definita come mestruazione dolorosa, interessa in base all'età e alla nazionalità, dal 45% al 97% delle donne in età fertile (Sharghi et al 2019). La dismenorrea primaria si verifica in assenza di patologie organiche pelviche (ad esempio endometriosi, adenomiosi, miomatosi uterina, ecc.) ed è causata da livelli elevati di prostaglandine e leucotrieni, con conseguente infiammazione che determina contrazioni uterine.

Essa può determinare un calo della qualità di vita, assenza dal luogo di lavoro o di studio, aumento del rischio di ansia e depressione (Balik et al., 2014; Nur Azurah et al., 2013; Sahin et al., 2018). Altri studi dimostrano che molte donne lamentano dolore durante numerosi anni della loro vita (McKenna et al., 2021).

La dismenorrea può presentarsi entro il primo anno dal menarca, come un dolore crampiforme a livello dei quadrati addominali inferiori e della pelvi. Compare con l'inizio del flusso mestruale e dura fino a 72 ore.

Nelle forme più severe con dolore intenso è accompagnato da nausea, vomito, diarrea, cefalea, crampi muscolari, dolore lombare, astenia e disturbi del sonno.

I fattori di rischio per dismenorrea primaria sono un'età inferiore ai 30 anni, BMI < 20, il fumo, menarca prima dei 12 anni, flussi mestruali di lunga durata e abbondanti, nulliparità e la sindrome premestruale (Weissman et al., 2004; Latthe et al., 2006; Morrow et al., 2009).

La diagnosi di dismenorrea primaria richiede una valutazione anamnestica, ginecologica ed ecografica. Non è infrequente che le pazienti sottovalutino i sintomi, ritenendoli un normale correlato clinico al flusso mestruale, determinando quindi un ritardo diagnostico di numerosi anni.

La gestione terapeutica farmacologica di queste pazienti si avvale dell'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS), che agiscono determinando un calo nella produzione delle prostaglandine. Tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci devono essere considerati. Tra i più comuni vi sono sintomi gastrointestinali come nausea, vomito ed epigastralgia. Effetti meno comuni comprendono nefrotossicità, epatotossicità, alterazioni ematologiche, broncospasmo, ritenzione idrica e edema (Sharghi et al., 2019). Gli effetti collaterali come il discomfort gastrico possono essere responsabili di una scarsa aderenza al trattamento con i FANS (Oladosu et al., 2018).

Inoltre, circa il 18% delle donne con dismenorrea non è responsivo alla terapia con i FANS (Oladosu et al., 2018). Molto spesso tali terapie sono gestite in auto-medicazione, senza controllo da parte del medico.

Come seconda linea di trattamento (Sharghi et al., 2019) le pazienti non desiderose di prole, possono beneficiare dell'utilizzo di contraccettione ormonale al fine di inibire l'ovulazione, determinare un calo delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi e ridurre la durata e l'entità del flusso mestruale.

L'utilizzo della terapia convenzionale è elevato, tuttavia dal 20% al 25% delle donne non ha un'adeguata gestione del dolore (Smith et al., 2016). Pertanto, è necessario indagare l'utilizzo di altre terapie per la gestione dei sintomi. La gestione non farmacologica della dismenorrea può avvalersi di tecniche di rilassamento, stimolazione elettrica transcutanea o agopuntura (Sharghi et al 2019).

L'agopuntura è comunemente utilizzata nella gestione del dolore e risulta sicura e con pochi effetti collaterali (Baumler et al., 2021).

Bibliografia

- Balık G, Ustüner I, Kağıtçı M, Sahin FK. Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Dec;27(6):371-4. doi: 10.1016/j.jpag.2014.01.108.
- Bäumler P, Zhang W, Stübinger T, Irnich D. Acupuncture-related adverse events: systematic review and meta-analyses of prospective clinical studies. *BMJ Open.* 2021 Sep 6;11(9):e045961. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045961.
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1;332(7544):749-55. doi: 10.1136/bmj.38748.697465.55.
- McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2021 Aug 1;104(2):164-170.
- Moreno Gómez A, Guo P, de la Llave Rincón AI, Efstathiou N. Women's experiences of primary dysmenorrhea symptoms: a systematic review of qualitative evidence and meta-aggregation. *Women Health.* 2023 Sep 14;63(8):658-668.
- Morrow C, Naumburg EH. Dysmenorrhea. *Prim Care.* 2009 Mar;36(1):19-32, vii.
- Nur Azurah AG, Sanci L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Apr;26(2):102-8. doi: 10.1016/j.jpag.2012.11.004.
- Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr;218(4):390-400.

- Sahin N, Kasap B, Kirli U, Yeniceri N, Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018 Jan 26;15(1):13.
- Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Jan 31;23(1):51-57.
- Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4(4):CD007854.
- Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG*. 2004 Apr;111(4):345-52. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00090.x.

Quesito clinico: Nelle donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria moderata o severa l'agopuntura dovrebbe essere proposta rispetto al trattamento usuale con gli antidolorifici?

P (partecipanti): donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria moderata (NRS 4-6) o severa (NRS 7-10) e associata in alcuni casi a nausea/vomito o lombalgia, durante la maggioranza dei cicli mestruali e per almeno tre cicli consecutivi. Dismenorrea primaria definita come: assenza di patologia pelvica identificabile attraverso esame pelvico, ecografia, o laparoscopia. Escluse le donne in terapia contraccettiva, donne con dispositivi intra-uterini (IUD)

I (intervento): agopuntura definita come qualsiasi trattamento che prevede l'inserimento di aghi (con o senza stimolazione manuale o elettrica e con o senza applicazione di moxibustione – calore) in punti di agopuntura, punti dolorosi e/o punti trigger. Esclusa l'agopuntura in specifici "microsistemi" , la digitopressione (acupressure), la stimolazione laser o stimolazione elettrica transcutanea (TENS acupunture like), liquidi iniettati in punti di agopuntura o in punti trigger.

C (comparatore): trattamento usuale con farmaci antidolorifici.

O (esiti): intensità del dolore misurata con VAS o NRS; restrizioni nelle attività di vita quotidiana, qualità della vita, riduzione sintomi mestruali, durata del dolore, assenza dal lavoro o scuola, effetti collaterali

Raccomandazione clinica: Nelle donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria di intensità moderata o severa, il panel raccomanda di prescrivere un trattamento con agopuntura rispetto al trattamento usuale con farmaci antidolorifici.

Certezza nelle prove: moderata.

Forza della raccomandazione: forte a favore di agopuntura.

Considerazioni per i sottogruppi

In particolare, questo trattamento dovrebbe essere raccomandato per le donne che non desiderano o non possono assumere contraccettivi orali per il trattamento del dolore.

Questo trattamento dovrebbe essere raccomandato per le donne che, nonostante l'utilizzo di dosi elevate di analgesici, non ottengono un controllo soddisfacente del dolore.

Considerazioni per l'implementazione

Il panel auspica una distribuzione capillare dei servizi di agopuntura in convenzione con il sistema sanitario nazionale, al fine di rendere più omogenea l'accessibilità a tale tipo di trattamento su tutto il territorio nazionale.

COI: *Carlo Maria Giovanardi*: partecipazione al 50% di una scuola di agopuntura accreditata presso la regione Emilia-Romagna per la formazione di medici agopuntori; *Gianni Allais*: borsista di ricerca; consulente scientifico nell'ambito dell'attività del servizio di agopuntura per "Fondazione medicina a misura di donna", e proprietario del 10% di quote del S.r.l Centro Studi Terapie Naturali e Fisiche di Torino.

Priorità del problema

La dismenorrea, definita come mestruazione dolorosa, interessa dal 45% al 97% delle donne in età fertile (Sharghi et al 2019). Essa può determinare un calo della qualità di vita, assenza dal luogo di lavoro o di studio, aumento del rischio di ansia e depressione (Balik et al., 2014; Nur Azurah et al., 2013; Sahin et al., 2018).

La gestione terapeutica farmacologica di queste pazienti si avvale dell'utilizzo di FANS. Tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci devono essere considerati. Inoltre, circa il 18% delle donne con dismenorrea non è responsivo alla terapia con i FANS (Oladosu et al., 2018).

Pertanto, è necessario indagare l'utilizzo di altre terapie per la gestione dei sintomi.

L'agopuntura è comunemente utilizzata nella gestione del dolore e risulta sicura e con pochi effetti collaterali (Baumler et al., 2021).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane Library fino al 20 maggio 2024 limitando a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati (RCT). Dopo rimozione dei duplicati sono stati screenati 765 records. Venticinque revisioni sistematiche sono state acquisite in full text. Sedici revisioni sono state escluse in quanto datate o perché non rispondevano ai criteri di inclusione.

Di 9 revisioni, pubblicate, dal 2016, è stata valutata la sovrapposizione degli studi primari. Sono stati considerati gli studi primari inclusi nella revisione di Woo 2018 (Woo et al., 2018) in quanto era quella che includeva il maggiore numero di studi che effettuavano i confronti di interesse ed era di buona qualità metodologica.

Woo 2018 ha effettuato una ricerca di letteratura fino al dicembre 2017. Di conseguenza, sono inoltre stati ricercati i full text di 8 studi primari che effettuavano i confronti di interesse inclusi nelle altre revisioni e pubblicati dal gennaio 2018. Di questi, è stato possibile reperire i full text di 2 RCTs, di cui uno è stato incluso (Wang et al., 2019). Con la ricerca bibliografica di studi primari non è stato individuato nessun RCT che effettuasse il confronto di interesse.

In totale sono stati considerati 28 studi con 2057 partecipanti, di cui 17 utilizzavano la agopuntura manuale, 2 la elettro-agopuntura e 9 la agopuntura con moxibustione. Tre studi effettuano un solo ciclo di agopuntura, tutti gli altri ne effettuano 3 nel corso di 3 mesi. Uno studio è stato condotto in Turchia, tutti gli altri sono stati condotti in Cina.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili: gli esiti considerati nella revisione sistematica erano l'intensità del dolore misurata con VAS o NRS, il numero di donne riferivano un sollievo dal dolore, la riduzione dei sintomi associati alla menstruazione.

Tutti e tre i tipi di agopuntura considerati (agopuntura manuale, elettro-agopuntura e agopuntura con moxibustione) sono risultati più efficaci rispetto al trattamento usuale in tutti gli esiti considerati. In

particolare, con l'agopuntura manuale si è osservato un aumento del 16% delle donne che riferivano un sollievo dal dolore, e del 8% con l'elettro agopuntura. Nell'esito "riduzione del dolore" misurato con le scale VAS (Visual Analogue Scale) o NRS (Numeric Pain Rating Scale), con tutti i tipi di agopuntura si è osservato un effetto grande o molto grande (SMD: -0.81, 95% CI -1.21 a -0.41 con la agopuntura manuale, SMD -1.4, 95%CI -2.21 a -0.59 con l'elettro-agopuntura, SMD -1.98, 95%CI -3.56 a -0.4 con la agopuntura e moxibustione). Infine, per i sintomi associati alla menstruazione e misurati con la scala MSS (Menstrual Symptoms score), si sono osservati effetti grandi con la agopuntura manuale (SMD-0.89, 95%CI -1.65 a -0.13).

Effetti indesiderabili: Gli studi randomizzati inclusi nella revisione sistematica non danno di fatto informazioni sulla frequenza degli eventi avversi; infatti, un solo studio sulla agopuntura manuale con 62 partecipanti riporta una riduzione del rischio relativo del 59% di avere almeno un evento avverso rispetto al rischio con la terapia farmacologica usuale. Per l'agopuntura, è stata perciò considerata una recente revisione sistematica di studi prospettici suggerita dai membri del panel sulla sicurezza dell'agopuntura manuale, elettrica ed associata a moxibustione per la terapia del dolore di qualunque tipo (Baumler 2020). Gli autori della revisione hanno effettuato una ricerca sulla letteratura sulle banche dati PubMed, Scopus and Embase fino a settembre 2019; hanno incluso 21 studi che riportano dati relativi a 12.9 milioni di trattamenti. Le meta-analisi evidenziano una frequenza di almeno un evento avverso nel 9.31% (95% CI 5.10% to 14.62%, 11 studi) dei pazienti che ricevono agopuntura e nel 7.57% (95% CI 1.43% to 17.95%, 5 studi) dei trattamenti. Circa la metà degli eventi avversi erano lievi e transitori e costituiti da sanguinamento, dolore o arrossamento nelle sedi della inserzione degli aghi. Gli autori concludono che la agopuntura può essere considerata uno dei trattamenti più sicuri in medicina.

Per i farmaci antidolorifici antinfiammatori non steroidei è stata considerata una revisione Cochrane sulla efficacia e la sicurezza di questi farmaci nel trattamento della dismenorrea (Marjoribanks 2015). La revisione include 25 studi (2133 partecipanti) che confrontano qualunque FANS verso placebo e valutano l'incidenza di eventi avversi. La meta-analisi evidenzia che il rischio di sviluppare almeno un evento avverso è del 11-14 % tra le donne che ricevono FANS mentre è del 10% nelle donne che ricevono placebo (OR 1.29, 95% CI 1.11 - 1.51). Quattordici studi (702 partecipanti) valutano la frequenza di eventi avversi gastrointestinali ed evidenziano un rischio maggiore nelle donne che assumono FANS (OR 1.58, 95% CI

1.12 – 2.23); gli eventi avversi gastrointestinali più frequenti erano nausea e indigestione. Sette studi (498 partecipanti) valutano la frequenza di eventi avversi neurologici ed evidenziano un rischio maggiore nelle donne che assumono FANS (OR 2.74, 95%CI 1.66 – 4.53); gli eventi avversi neurologici più frequenti erano cefalea, secchezza delle fauci, vertigini, sonnolenza.

Certeza globale delle prove

Complessivamente la certezza della stima è stata giudicata moderata, poiché viene valutata considerando l'esito di importanza critica (intensità del dolore) con la valutazione più bassa).

La certezza è stata abbassata per rischio di distorsione sistematica (mancanza di cecità dei partecipanti, dell'operatore e di chi ha valutato gli esiti)

Valori e preferenze dei pazienti

È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record. Nessun studio è stato identificato.

Il panel ritiene, sulla base della propria esperienza che la maggior parte delle donne non ha importante incertezza nell'attribuire maggior importanza agli effetti desiderabili rispetto a agli effetti indesiderabili.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della agopuntura.

Costi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 15 luglio 2024. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 135 records. Uno studio è stato

infine incluso (Witt et al., 2008).

Witt 2008 ha valutato i costi e il rapporto costo efficacia di un trattamento di tre mesi con agopuntura in 201 donne con dismenorrea primaria. L'analisi dei costi e il rapporto costo efficacia è stato condotto nell'ambito di uno RCT che ha confrontato 15 sessioni di agopuntura manuale per tre mesi con il trattamento usuale.

Lo studio è stato condotto in Germania. La prospettiva dei costi considerata era quella societaria. L'analisi dei dati comprendeva i costi specifici dei dovuti alla dismenorrea utilizzando i codici ICD-10. I costi sanitari diretti per visite mediche, ricoveri ospedalieri, farmaci, trattamenti di agopuntura e il numero di giorni di malattia sono stati forniti dalle compagnie di assicurazione sanitaria partecipanti e valutati con l'approccio del capitale umano. Il costo per seduta di agopuntura è stato di €35.

I costi specifici della diagnosi sono risultati nettamente superiori per l'agopuntura rispetto al trattamento usuale (€467,62 [SD: 401,20] vs €29,95 [SD 76.05], $P < .001$). La differenza media tra i 2 gruppi di trattamento (€437) era dovuta essenzialmente ai costi dell'agopuntura (€365,59 [SD:98,56]) nel gruppo agopuntura e non compensata da risparmi in altre componenti dell'assistenza.

Nomenclatori tariffari

Sono inoltre stati analizzati i costi diretti sanitari del trattamento con agopuntura e con farmaci antidolorifici in Italia facendo riferimento ai costi riportati nei Nomenclatori tariffari regionali.

Si è assunto che la presenza nel nomenclatore tariffario regionale più aggiornato reperibile di una tariffa per agopuntura presupponesse la rimborsabilità della prestazione. Tutte le Regioni e le province autonome prevedono la rimborsabilità con cifre che vanno da € 9.50 a € 18 (costo mediano € 9.71) per la prestazione codice n.99.91 – Agopuntura per anestesia. Per la prestazione codice n. 93.35.1 – agopuntura moxa revulsivante solo 5 regioni la riportano nel nomenclatore tariffario regionale (Piemonte, Valle D'Aosta, Calabria, Sardegna, Friuli-Venezia Giulia) e prevedono la rimborsabilità con cifre che vanno da €12.81 a € 25.00.

A titolo comparativo indiretto, in base all'esperienza clinica, sono stati identificati i farmaci più comunemente prescritti per il trattamento della dismenorrea primaria. Nella impossibilità di individuare un protocollo di trattamento standard in quanto le donne usano i farmaci antidolorifici al bisogno e quindi con

frequenza assolutamente variabile, è stato stimato come costo medio una confezione al mese. Poiché i farmaci antidolorifici non sono rimborsati per il trattamento della dismenorrea, sono stati considerati i prezzi dei farmaci generici: Costo di una confezione: ibuprofene: €2.78; ketoprofene: €8.98, nimesulide: €2.36, butiscopopolamina: €6.93, tachipirina 1000 mg: €5.52; tachipirina 500 mg: €4.72. verificare che i costi del farmaco generico.

Rapporto costo efficacia

Nello studio di Witt 2008 l'analisi costo efficacia è stata effettuata confrontando i costi e i QALY (anni di vita aggiustati per la qualità) calcolati sui partecipanti che hanno completato il questionario SF-36, ed espressa in termini di rapporto incrementale costo efficacia (ICER). L' ICER è stato misurato come misura di costo addizionale necessario per ottenere un QALY in più (rapporto tra la differenza tra i costi delle due alternative e la differenza tra i QALY delle due alternative).

Tre mesi dopo la randomizzazione, i valori di utilità QALY erano più alti nel gruppo agopuntura rispetto al gruppo di controllo (0,79 [SD: 0,11] vs 0,69 [SD: 0,13], $P < 0,001$). Il rapporto incrementale costo-efficacia è stato stimato in €3011 per QALY aggiuntivo guadagnato nella prospettiva dei costi complessivi e in €6567 nella prospettiva dei costi specifici della diagnosi. Il trattamento con agopuntura è stato associato a una migliore qualità di vita e a costi più elevati. Il presente studio ha dimostrato che l'agopuntura era associata a costi aggiuntivi, ma era altamente costo-efficace dal punto di vista dei costi secondo valori soglia internazionali di 30.000 sterline o 50.000 dollari per QALY guadagnati.

Equità

È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record. Nessun studio è stato identificato.

Il panel ritiene che potrebbe esserci un aumento della disegualianza in quanto gli ambulatori pubblici non

sono ugualmente distribuiti sul territorio nazionale.

Accettabilità

È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record.

Uno studio è stato incluso, la scoping review di Liu 2022 (Liu et al., 2022).

Questa revisione aveva lo scopo di indagare gli atteggiamenti, le convinzioni e le esperienze dei partecipanti nel partecipare a studi sull'uso dell'agopuntura e del moxibustione per gestire la dismenorrea primaria. Tuttavia, non hanno trovato prove sufficienti. Solo un RCT ha riportato i tassi di soddisfazione dei partecipanti dopo il trattamento. Questo studio ha rilevato che il tasso di soddisfazione del gruppo di intervento con agopuntura e moxibustione era superiore a quello del gruppo di controllo con ibuprofene orale (rispettivamente 92,5% e 62,5%) e questa differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Il panel ritiene che alcune donne potrebbero avere delle resistenze dovute alla agofobia.

Inoltre, la necessità di eseguire sedute ripetute per un determinato periodo di tempo potrebbe essere di complicata gestione quotidiana.

Complessivamente, il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che la distribuzione degli ambulatori non sia ugualmente capillare e questo potrebbe

ripercuotersi sulla durata delle liste di attesa nelle diverse regioni italiane.

Complessivamente, il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente fattibile.

In appendice A sono riportati: la strategia di ricerca, Evidence to Decision Framework EtD, il PRISMA flow diagram, la tabella degli studi esclusi, la valutazione del rischio di bias e le caratteristiche degli studi inclusi.

Bibliografia

Balık G, Ustüner I, Kağıtçı M, Sahin FK. Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea?

J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014 Dec;27(6):371-4. doi: 10.1016/j.jpag.2014.01.108.

Bäumler P, Zhang W, Stübinger T, Irnich D. Acupuncture-related adverse events: systematic review and

meta-analyses of prospective clinical studies. BMJ Open. 2021 Sep 6;11(9):e045961. doi:

10.1136/bmjopen-2020-045961. PMID: 34489268; PMCID: PMC8422480.

Liu W, Wang CC, Lee KH, Ma X, Kang TL. Research methodology in acupuncture and moxibustion for

managing primary dysmenorrhea: A scoping review. Complement Ther Med. 2022 Dec;71:102874.

doi: 10.1016/j.ctim.2022.102874. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35998757.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for

dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD001751.

DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.

Nur Azurah AG, Sancı L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. J

Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Apr;26(2):102-8. doi: 10.1016/j.jpag.2012.11.004.

Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea:

epidemiology, causes, and treatment. Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr;218(4):390-400.

Sahin N, Kasap B, Kirli U, Yeniceri N, Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of

quality of life in adolescents with dysmenorrhea. Reprod Health. 2018 Jan 26;15(1):13.

- Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Jan 31;23(1):51-57.
- Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 18;4(4):CD007854.
- Wang H, Cao Y, Jin X, Yan M, Wang J, Li R, Ji L. Effect of an Acupuncture Technique of Penetrating through Zhibian (BL54) to Shuidao (ST28) with Long Needle for Pain Relief in Patients with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2019 Dec 17;2019:7978180. doi: 10.1155/2019/7978180. PMID: 31929849; PMCID: PMC6935824.
- Witt CM, Reinhold T, Brinkhaus B, Roll S, Jena S, Willich SN. Acupuncture in patients with dysmenorrhea: a randomized study on clinical effectiveness and cost-effectiveness in usual care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):166.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.041. PMID: 18226614.
- Woo HL, Ji HR, Pak YK, Lee H, Heo SJ, Lee JM, Park KS. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(23):e11007. doi: 10.1097/MD.00000000000011007. PMID: 29879061; PMCID: PMC5999465.

APPENDICE A

Strategia di ricerca, EtD e allegati

Strategie di ricerche

Pubmed/Medline

22/05/2024

Total records: 248

((("Dysmenorrhea"[MeSH Terms] OR "Dysmenorrhea"[Title/Abstract] OR "Dysmenorrhea-Symptoms"[Title/Abstract] OR "dysmenorrhoea"[Title/Abstract] OR "pain-dysmenorrhea"[Title/Abstract] OR "pain period"[Title/Abstract] OR "pain-pelvic"[Title/Abstract] OR "pelvic pain"[Title/Abstract] OR "menstrual cramp*"[Title/Abstract] OR "menstrual pain*"[Title/Abstract] OR "primary dysmenorrhea"[Title/Abstract] OR "menstrual distress"[Title/Abstract] OR "primary dysmenorrhea"[Title/Abstract] OR "painful menstruation*"[Title/Abstract]))

AND

("Acupuncture Therapy"[MeSH Terms] OR "Acupuncture"[MeSH Terms] OR "Meridians"[MeSH Terms] OR "Trigger Points"[MeSH Terms] OR "meridian*"[Text Word] OR "Electroacupuncture"[Text Word] OR "dry needl*"[Text Word] OR "Acupuncture"[Text Word] OR "trigger point*"[Text Word] OR "electro-acupuncture"[Text Word] OR "electro-magnetic"[Text Word] OR "electrical stimulation"[Text Word] OR "moxibustion"[Text Word] OR "needle insertion"[Text Word]))

AND

("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract]))

AND (humans[MeSH Terms])

Filters: English

Embase

('dysmenorrhea-symptoms' OR 'pain-dysmenorrhea' OR 'pain period' OR 'pain-pelvic' OR 'pelvic pain'/exp OR 'pelvic pain' OR 'menstrual cramp'/exp OR 'menstrual cramp' OR 'menstrual pain'/exp OR 'menstrual pain' OR 'menstrual cramps' OR 'menstrual pains' OR 'menstrual distress'/exp OR 'menstrual distress' OR 'primary dysmenorrhea'/exp OR 'primary dysmenorrhea' OR 'painful menstruation'/exp OR 'painful menstruation' OR 'painful menstruations' OR 'dysmenorrhea' OR 'dysmenorrhea'/exp OR dysmenorrhea) AND ('acupuncture'/exp OR 'electroacupuncture' OR 'trigger point'/exp OR 'trigger point*' OR meridian* OR 'dry needl*' OR acupuncture OR 'electro-magnetic' OR 'electrical stimulation' OR 'moxibustion' OR 'needle insertion') AND (randomized:ti,ab OR randomised:ti,ab OR randomly:ti,ab OR 'systematic review':ti OR 'meta synthesis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp

OR 'controlled clinical trial'/exp) NOT (('animal experiment' OR 'animal model' OR 'animal tissue' OR 'animal cell' OR 'non human' OR 'animals'/exp OR 'invertebrate'/exp) NOT (('animal experiment' OR 'animal model' OR 'animal tissue' OR 'animal cell' OR 'non human' OR 'animals'/exp OR 'invertebrate'/exp) AND ('human'/exp OR human OR 'normal human' OR 'human cell')) AND [embase]/lim AND [english]/lim

Cochrane Library

Search Name:

Date Run: 22/05/2024 12:11:24

ID Search Hits

#49 ("dysmenorrhea" OR "Dysmenorrhea-Symptoms" OR "dysmenorrhoea" OR "pain-dysmenorrhea" OR "pain period" OR "pain-pelvic" OR "pelvic pain" OR "menstrual cramp" OR "menstrual pain" OR "menstrual cramps" OR "menstrual pains" OR "primary dysmenorrhea" OR "menstrual distress" OR "primary dysmenorrhea" OR "painful menstruation" OR "painful menstruations"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5586

#50 MeSH descriptor: [Dysmenorrhea] explode all trees 922

#51 #49 OR #50 5586

#52 acupuncture OR electroacupuncture OR 'trigger point*' OR meridian* OR 'dry needl*' OR electro-magnetic OR 'electrical stimulation' OR moxibustion OR 'needle insertion' 41738

#53 MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees 224

#54 MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees 7057

#55 MeSH descriptor: [Trigger Points] explode all trees 298

#56 MeSH descriptor: [Meridians] explode all trees 2822

#57 #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 41738

#58 (Randomized OR radomly OR trial OR randomised OR "systematic review" OR "systematic literature review" OR "meta analysis" OR "meta-analysis" OR "meta analyses" OR "metaanalyses"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1507553

#59 MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees 1620

#60 MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees 54811

#61 MeSH descriptor: [Systematic Reviews as Topic] explode all trees 131

#62 #58 OR #59 OR #60 OR #61 1507593

#63 #51 AND #57 AND #62 588

ETD (EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK)

Dovrebbe l'agopuntura vs usual care (antidolorifici) essere utilizzato per dismenorrea primaria	
POPULATION:	dismenorrea primaria
INTERVENTION:	l'agopuntura
COMPARISON:	usual care (antidolorifici)
MAIN OUTCOMES:	pain relief; pain intensity (VAS, NRS); menstrual related symptoms (MSS); at least 1 Adverse event;
SETTING:	ambulatoriale
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	<i>Carlo Maria Giovanardi</i> : partecipazione al 50% di una scuola di agopuntura accreditata presso la regione Emilia-Romagna per la formazione di medici agopuntori; <i>Gianni Allais</i> : borsista di ricerca; consulente scientifico nell'ambito dell'attività del servizio di agopuntura per "Fondazione medicina a misura di donna", e proprietario del 10% di quote del S.r.l Centro Studi Terapie Naturali e Fisiche di Torino.

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>La dismenorrea, definita come mestruazione dolorosa, interessa, in base all'età e alla nazionalità, dal 45% al 97% delle donne in età fertile. Essa può determinare un calo della qualità di vita, assenza dal luogo di lavoro o di studio, aumento del rischio di ansia e depressione. La gestione terapeutica farmacologica di queste pazienti si avvale dell'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS). Tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci devono essere considerati. Inoltre circa il 18% delle donne con dismenorrea non è responsivo alla terapia con i FANS.</p> <p>Pertanto è necessario indagare l'utilizzo di altre terapie per la gestione dei sintomi.</p> <p>L'agopuntura è comunemente utilizzata nella gestione del dolore e risulta sicura e con pochi effetti collaterali.</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane Library fino al 20 maggio 2024 limitando a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati (RCT). Dopo rimozione dei duplicati sono stati screenati 765 records. 25 revisioni sistematiche sono state acquisite in full text. 16 revisioni sono state escluse in quanto datate o perché non rispondevano ai criteri di inclusione (La selezione degli studi si trova in appendice A.1: PRISMA flow chart; in appendice A.2 la tabella degli studi esclusi).</p> <p>Di 9 revisioni, pubblicate, dal 2016, è stata valutata la sovrapposizione degli studi primari. Sono stati considerati gli studi primari inclusi nella revisione di Woo 2018 (1) in quanto era quella che includeva il maggiore numero di studi che effettuavano i confronti di interesse ed era di buona qualità metodologica (In appendice A.3 la valutazione della qualità con AMSTAR 2).</p> <p>Woo 2018 ha effettuato una ricerca di letteratura fino al dicembre 2017. Di conseguenza, sono inoltre stati ricercati i full text di 8 studi primari che effettuavano i confronti di interesse inclusi nelle altre revisioni e pubblicati dal gennaio 2018. Di questi, è stato possibile reperire i full text di 2 RCTs, di cui uno è stato incluso (Wang 2019)(2). Con la ricerca bibliografica di studi primari non è stato individuato nessun RCT che effettuasse il confronto di interesse.</p> <p>In totale sono stati considerati 28 studi con 2057 partecipanti, di cui 17 utilizzavano la agopuntura manuale, 2 la elettro-agopuntura e 9 la agopuntura con moxi bustione. Tre studi effettuano un solo ciclo di agopuntura, tutti gli altri ne effettuano 3 nel corso di 3 mesi. Uno studio è stato condotto in Turchia, tutti gli altri sono stati condotti in Cina (In appendice A.4 la tabella delle caratteristiche degli studi e la valutazione della qualità degli studi primari).</p> <p>Agopuntura manuale</p> <table border="1" data-bbox="262 893 1610 1461"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con usual care (antidolorifici)</th> <th>Rischio con l'agopuntura</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">pain relief</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.16 (1.11 a 1.22)</td> <td rowspan="2">1111 (15 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>77 per 100</td> <td>89 per 100 (85 a 94)</td> </tr> <tr> <td>pain intensity (VAS, NRS)</td> <td>La media pain intensity (VAS, NRS) era 0</td> <td>SMD 0.81 inferiore (1.21 inferiore a 0.41 inferiore)</td> <td>-</td> <td>317 (6 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>menstrual related symptoms (MSS)</td> <td>La media menstrual related symptoms (MSS) era 0</td> <td>SMD 0.89 inferiore (1.65 inferiore a 0.13 inferiore)</td> <td>-</td> <td>252 (4 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con usual care (antidolorifici)	Rischio con l'agopuntura	pain relief	Popolazione in studio		RR 1.16 (1.11 a 1.22)	1111 (15 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		77 per 100	89 per 100 (85 a 94)	pain intensity (VAS, NRS)	La media pain intensity (VAS, NRS) era 0	SMD 0.81 inferiore (1.21 inferiore a 0.41 inferiore)	-	317 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		menstrual related symptoms (MSS)	La media menstrual related symptoms (MSS) era 0	SMD 0.89 inferiore (1.65 inferiore a 0.13 inferiore)	-	252 (4 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																								
	Rischio con usual care (antidolorifici)	Rischio con l'agopuntura																																
pain relief	Popolazione in studio		RR 1.16 (1.11 a 1.22)	1111 (15 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																													
	77 per 100	89 per 100 (85 a 94)																																
pain intensity (VAS, NRS)	La media pain intensity (VAS, NRS) era 0	SMD 0.81 inferiore (1.21 inferiore a 0.41 inferiore)	-	317 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																													
menstrual related symptoms (MSS)	La media menstrual related symptoms (MSS) era 0	SMD 0.89 inferiore (1.65 inferiore a 0.13 inferiore)	-	252 (4 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																													

- a. abbassato di un livello per rischio di bias: tutti gli studi non in cieco; alto rischio di performance e detection bias
- b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità dei risultati: I2= 87%

Elettro-agopuntura

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con usual care (antidolorifici)	Rischio con elettro-agopuntura				
pain relief follow up: medio 3 mesi	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.99 a 1.18)	140 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				
pain intensity (VAS) follow up: medio 3 mesi	La media pain intensity (VAS) era 0	MD 1.4 inferiore (2.21 inferiore a 0.59 inferiore)	-	60 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	

- a. abbassato di un livello per alto rischio di performance e detection bias : studi non in cieco

Agopuntura e moxibustione

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con antidolorifici	Rischio con l'agopuntura e moxibustione				
pain intensity (VAS)	La media pain intensity (VAS) era 0	SMD 1.98 inferiore (3.56 inferiore a 0.4 inferiore)	-	178 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
pain relief	Popolazione in studio		RR 1.28 (1.09 a 1.50)	614 (8 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	70 per 100	89 per 100 (76 a 100)				
menstrual related symptoms (MSS, CMSS)	La media menstrual related symptoms (MSS, CMSS) era 0	SMD 4.54 inferiore (11.31 inferiore a 2.23 maggiore)	-	150 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	

- a. abbassato di un livello per rischio di bias: tutti gli studi non in cieco: ad alto rischio di performance e detection bias
- b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2>90%
- c. abbassato di un livello per imprecisione della stima: I CI 95% includono importanti benefici e importanti danni

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Agopuntura manuale

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con usual care (antidolorifici)	Rischio con l'agopuntura				
at least 1 Adverse event	Popolazione in studio		RR 0.41 (0.20 a 0.85)	62 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	55 per 100	22 per 100 (11 a 47)				

a. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità ei risultati: I2= 87%

Elettro-agopuntura

Nessuno studio ha misurato gli eventi avversi.

Agopuntura e moxibustione

Nessuno studio ha misurato gli eventi avversi.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

E' stata inoltre considerata una recente revisione sistematica di studi prospettici suggerita dai membri del panel sulla sicurezza dell'agopuntura manuale, elettrica ed associata a moxibustione per la terapia del dolore di qualunque tipo (3). Gli autori della revisione hanno effettuato una ricerca sulla letteratura sulle banche dati PubMed, Scopus and Embase fino a settembre 2019; hanno incluso 21 studi che riportano dati relativi a 12.9 milioni di trattamenti. Le metanalisi evidenziano una frequenza di almeno un evento avverso nel 9.31% (95% CI 5.10% to 14.62%, 11 studi) dei pazienti che ricevono agopuntura e nel 7.57% (95% CI 1.43% to 17.95%, 5 studi) dei trattamenti. Circa la metà degli eventi avversi erano lievi e transitori e costituiti da sanguinamento, dolore o arrossamento nelle sedi di inserzione degli aghi. Gli autori concludono che la agopuntura può essere considerata uno dei trattamenti più sicuri in medicina.

Per la sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei, è stata considerata una revisione Cochrane sulla efficacia e la sicurezza di questi farmaci nel

		<p>trattamento della dismenorrea (4). La revisione include 25 studi (2133 partecipanti) che confrontano qualunque FANS verso placebo e valutano l'incidenza di eventi avversi. La meta-analisi evidenzia che il rischio di sviluppare almeno un evento avverso è del 11-14 % tra le donne che ricevono FANS mentre è del 10% nelle donne che ricevono placebo (OR 1.29, 95% CI 1.11 - 1.51). Quattordici studi (702 partecipanti) valutano la frequenza di eventi avversi gastrointestinali ed evidenziano un rischio maggiore nelle donne che assumono FANS (OR 1.58, 95%CI 1.12 – 2.23); gli eventi avversi gastrointestinali più frequenti erano nausea e indigestione. Sette studi (498 partecipanti) valutano la frequenza di eventi avversi neurologici ed evidenziano un rischio maggiore nelle donne che assumono FANS (OR 2.74, 95%CI 1.66 – 4.53); gli eventi avversi neurologici più frequenti erano cefalea, secchezza delle fauci, vertigini, sonnolenza.</p>
--	--	--

Certainty of evidence
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
----------------	--	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la certezza della stima è stata giudicata moderata, poiché viene valutata considerando l'esito di importanza critica (intensità del dolore) con la valutazione più bassa</p> <p>La certezza è stata abbassata per rischio di distorsione sistematica (mancanza di cecità dei partecipanti, dell'operatore e di chi ha valutato gli esiti).</p>	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record.</p> <p>Nessun studio è stato identificato.</p>	<p>Il panel ritiene, sulla base della propria esperienza, che la maggior parte delle donne non ha importante incertezza nell'attribuire maggior importanza agli effetti desiderabili rispetto a quelli indesiderabili</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

Resources required

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 15 luglio 2024. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 135 records. Quattro studi sono stati acquisiti i full text e uno studio è stato infine incluso (5).</p> <p>Witt 2008 ha valutato I costi e il rapporto costo efficacia di un trattamento di tre mesi con agopuntura in 201 donne con dismenorrea primaria. L'analisi dei costi e il rapporto costo efficacia è stato condotto nell'ambito di uno RCT che ha confrontato 15 sessioni di agopuntura manuale per tre mesi con il trattamento usuale.</p> <p>Lo studio è stato condotto in Germania. La prospettiva dei costi considerata era quella societaria. L'analisi dei dati comprendeva 1) i costi complessivi durante 3 mesi dopo la randomizzazione (compresi i costi non correlati alla dismenorrea) e 2) solo i costi specifici della diagnosi utilizzando i codici ICD-10 per identificare i costi dovuti alla dismenorrea e alle condizioni correlate. I costi sanitari diretti per visite mediche, ricoveri ospedalieri, farmaci, trattamenti di agopuntura e il numero di giorni di malattia sono stati forniti dalle compagnie di assicurazione sanitaria partecipanti e valutati con l'approccio del capitale umano. Il costo per seduta di agopuntura è stato di 35 euro.</p> <p>Per tutti i pazienti randomizzati (n = 201), sono state osservate differenze significative tra agopuntura e il gruppo di controllo nei costi complessivi (666,66 euro [SD:739,95] vs 407,40 € [SD: 1179,71], P .001) e nei costi specifici della diagnosi (467,62 euro [SD: 401,20] vs 29,95 euro [SD 76.05], P .001). La differenza media tra i 2 gruppi di trattamento (complessivamente: € 259,26; diagnosi-specifica: € 437) era dovuta essenzialmente ai costi dell'agopuntura (365,59 euro [SD:98,56]) nel gruppo agopuntura e non compensata da risparmi in altre componenti dell'assistenza.</p>	

	<p>Costi - Nomenclatori tariffari</p> <p>Sono inoltre stati analizzati i costi diretti sanitari del trattamento con agopuntura e con farmaci antidolorifici in Italia facendo riferimento ai costi riportati nei Nomenclatori tariffari regionali.</p> <p>Poiché l'agopuntura non è rimborsata in modo omogeneo sul territorio nazionale, è stata condotta una ricerca al fine di identificare i Servizi Sanitari Regionali (SSR) che offrono una copertura delle prestazioni.</p> <p>Si è assunto che la presenza nel nomenclatore tariffario regionale più aggiornato reperibile di una tariffa per agopuntura presupponesse la rimborsabilità della prestazione. Sono stati reperiti i nomenclatori di tutte le regioni e le province autonome italiane (Tabella 1 in appendice A.5).</p> <p>Le tariffe per agopuntura riportate nei nomenclatori tariffari regionali sono riportati in Tabella 2 in appendice A.6. Tutte le Regioni e le province autonome prevedono la rimborsabilità con cifre che vanno da € 9.50 a € 18 (costo mediano € 9.71) per la prestazione codice n.99.91 – Agopuntura per anestesia.</p> <p>Per la prestazione codice n. 93.35.1 – agopuntura moxa revulsivante solo 5 regioni la riportano nel nomenclatore tariffario regionale (Piemonte, Valle D'Aosta, Calabria, Sardegna, Friuli-Venezia Giulia) e prevedono la rimborsabilità con cifre che vanno da € 12.81 a € 25.00.</p> <p>A titolo comparativo indiretto, in base all'esperienza clinica, sono stati identificati i farmaci più comunemente prescritti per il trattamento della dismenorrea primaria.</p> <p>Nella impossibilità di individuare un protocollo di trattamento standard in quanto le donne usano i farmaci antidolorifici al bisogno e quindi con frequenza assolutamente variabile, è stato stimato come costo medio una confezione al mese. . Poiché i farmaci antidolorifici non sono rimborsati per il trattamento della dismenorrea, sono stati considerati i prezzi dei farmaci generici: Costo di una confezione: ibuprofene: €2.78; ketoprofene: €8.98, nimesulide: €2.36, butiscoplamina: €6.93, tachipirina 1000 mg: €5.52; tachipirina 500 mg: €4.72.</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza dell' evidenza relativa ai costi derivante dal RCT reperito è stata giudicata moderata. La certezza è stata abbassata per rischio di bias in quanto lo studio non era in cieco.</p>	
--	--	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 15 luglio 2024. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 135 records. Quattro studi sono stati acquisiti i full text e uno studio è stato infine incluso (5).</p> <p>Witt 2008 ha valutato i costi e il rapporto costo efficacia di un trattamento di tre mesi con agopuntura in 201 donne con dismenorrea primaria. L'analisi dei costi e il rapporto costo efficacia è stato condotto nell'ambito di uno RCT che ha confrontato 15 sessioni di agopuntura manuale per tre mesi con il trattamento usuale.</p> <p>Lo studio è stato condotto in Germania. La prospettiva dei costi considerata era quella societaria. L'analisi dei dati comprendeva 1) i costi complessivi durante 3 mesi dopo la randomizzazione (compresi i costi non correlati alla dismenorrea) e 2) solo i costi specifici della diagnosi utilizzando i codici ICD-10 per identificare i costi dovuti alla dismenorrea e alle condizioni correlate. I costi sanitari diretti per visite mediche, ricoveri ospedalieri, farmaci, trattamenti di agopuntura e il numero di giorni di malattia sono stati forniti dalle compagnie di assicurazione sanitaria partecipanti e valutati con l'approccio del capitale umano. Il costo per seduta di agopuntura è stato di 35 euro. L'analisi costo efficacia è stata effettuata confrontando i costi e i QALY (anni di vita aggiustati per la qualità) calcolati sui partecipanti che hanno completato il questionario SF-36, ed espressa in termini di rapporto incrementale costo efficacia (ICER). L' ICER è stato misurato come misura di costo addizionale necessario per ottenere un QALY in più (rapporto tra la differenza tra i costi delle due alternative e la differenza tra i QALY delle due alternative).</p> <p>Tre mesi dopo la randomizzazione, i valori di utilità QALY erano più alti nel gruppo agopuntura rispetto al gruppo di controllo (0,79 [SD: 0,11] vs 0,69 [SD: 0,13], P <0,001. Il rapporto incrementale costo-efficacia è stato stimato in 3011 euro per QALY aggiuntivo guadagnato nella prospettiva dei costi complessivi e in 6567 euro nella prospettiva dei costi specifici della diagnosi. Il trattamento con agopuntura è stato associato a una migliore qualità di vita e a costi più elevati. Il presente studio ha dimostrato che l'agopuntura era associata a costi aggiuntivi, ma era altamente costo-efficace dal punto di vista dei costi secondo valori soglia internazionali di 30.000 sterline o 50.000 dollari per QALY guadagnati.</p>	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record.</p> <p>Nessun studio è stato identificato.</p>	<p>Il panel ritiene che potrebbe esserci un aumento della disegualianza in quanto gli ambulatori pubblici non sono ugualmente distribuiti sul territorio nazionale.</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record.</p> <p>Uno studio è stato incluso, la scoping review di Liu 2022 (6).</p> <p>Questa revisione aveva lo scopo di indagare gli atteggiamenti, le convinzioni e le esperienze dei partecipanti nel partecipare a studi sull'uso dell'agopuntura e del moxibustione per gestire la dismenorrea primaria. Tuttavia, non hanno trovato prove sufficienti. Solo un RCT ha riportato i tassi di soddisfazione dei partecipanti dopo il trattamento. Questo studio ha rilevato che il tasso di soddisfazione del gruppo di intervento con agopuntura e moxibustione era superiore a quello del gruppo di controllo con ibuprofene orale (rispettivamente 92,5% e 62,5%) e questa differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$).</p>	<p>Il panel ritiene che alcune donne potrebbero avere delle resistenze ad effettuare il trattamento dovute alla agofobia.</p> <p>Inoltre, la necessità di eseguire sedute ripetute per un determinato periodo di tempo potrebbe essere di complicata gestione quotidiana.</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (Pubmed) ed Embase fino al 7 ottobre 2024. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 253 record.</p>	<p>Il panel ritiene che la distribuzione degli ambulatori non sia ugualmente capillare e questo potrebbe ripercuotersi</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 	Nessun studio è stato identificato.	sulla durata delle liste di attesa nelle diverse regioni italiane.
--	-------------------------------------	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

GIUDIZI							
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle donne in età riproduttiva con dismenorrea primaria di intensità moderata o severa, il panel raccomanda di prescrivere un trattamento con agopuntura rispetto al trattamento usuale con farmaci antidolorifici (Raccomandazione forte a favore, certezza delle prove Moderata).

Justification

Subgroup considerations

In particolare, questo trattamento dovrebbe essere raccomandato per le donne che non desiderano o non possono assumere contraccettivi orali per il trattamento del dolore.

Questo trattamento dovrebbe essere raccomandato per le donne che, nonostante l'utilizzo di dosi elevate di analgesici, non ottengono un controllo soddisfacente del dolore.

Implementation considerations

Il panel auspica una distribuzione capillare dei servizi di agopuntura in convenzione con il sistema sanitario nazionale, al fine di rendere più omogenea l'accessibilità a tale tipo di trattamento su tutto il territorio nazionale.

Monitoring and evaluation

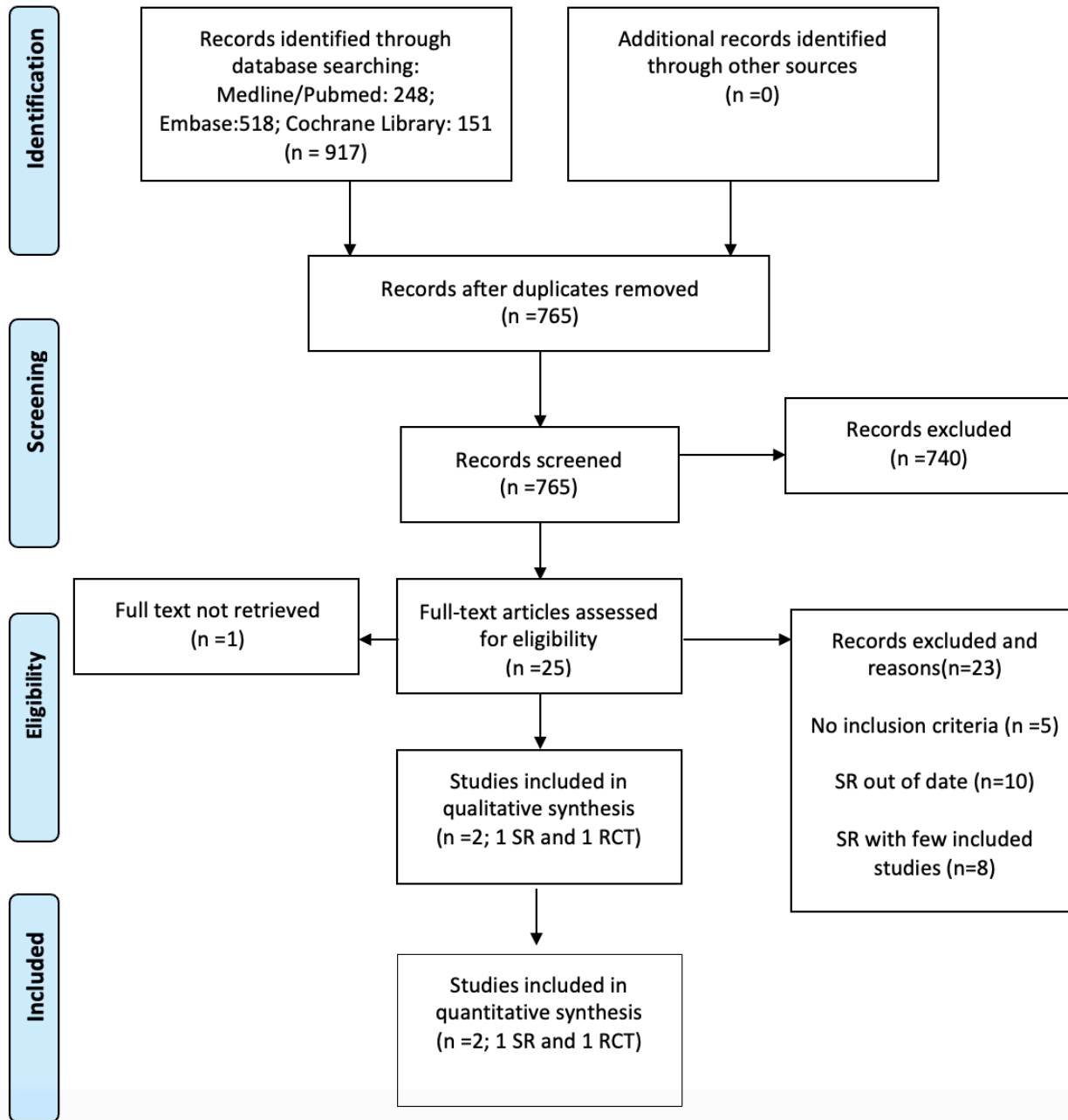
Research priorities

Il panel ritiene che dovrebbero essere condotti ulteriori studi di costo efficacia in paesi europei dove vige un sistema sanitario nazionale.

REFERENCES SUMMARY

1. Woo, HL, Ji, HR, Pak, YK, Lee, H, Heo, SJ, Lee, JM, Park, KS. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 2018.
2. Wang, H, Cao, Y, Jin, X, Yan, M, Wang, J, Li, R, Ji, L. Effect of an Acupuncture Technique of Penetrating through Zhibian (BL54) to Shuidao (ST28) with Long Needle for Pain Relief in Patients with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag*; 2019.
3. Bäumlér, P., Zhang, W., Stübinger, T., Irnich, D.. Acupuncture-related adverse events: systematic review and meta-analyses of prospective clinical studies. *BMJ Open*; Sep 6 2021.
4. Marjoribanks, J., Ayeleke, R. O., Farquhar, C., Proctor, M.. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*; Jul 30 2015.
5. Witt, CM, Reinhold, T, Brinkhaus, B, Roll, S, Jena, S, Willich, SN. Acupuncture in patients with dysmenorrhea: a randomized study on clinical effectiveness and cost-effectiveness in usual care. *Am J Obstet Gynecol*; 2008.
6. Liu, W, Lee, KH, Ma, X, Kang, TL. Research methodology in acupuncture and moxibustion for managing primary dysmenorrhea: A scoping review. *Complement Ther Med*; 2022.

Appendice A.1 PRISMA FLOW DIAGRAM



Appendice A.2

Tabella studi esclusi

Studi esclusi e motivo di esclusione

	Referenza	Ragione di esclusione
1.	Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As Acupressure Decreases Pain, Acupuncture May Improve Some Aspects of Quality of Life for Women with Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review with Meta-Analysis. <i>J Acupunct Meridian Stud.</i> 2015 Oct;8(5):220-8. doi: 10.1016/j.jams.2015.06.010.	Non aggiornata
2.	Armour M, Dahlen HG, Zhu X, Farquhar C, Smith CA. The role of treatment timing and mode of stimulation in the treatment of primary dysmenorrhea with acupuncture: An exploratory randomised controlled trial. <i>PLoS One.</i> 2017 Jul 12;12(7):e0180177. doi: 10.1371/journal.pone.0180177.	No obiettivo: valutare la relazione fra dose ed effetto sul dolore
3.	Cho SH, Hwang EW. Acupuncture for primary dysmenorrhoea: a systematic review. <i>BJOG.</i> 2010 Apr;117(5):509-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02489.x.	Non aggiornata
4.	Chung YC, Chen HH, Yeh ML. Acupoint stimulation intervention for people with primary dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Complement Ther Med.</i> 2012 Oct;20(5):353-63. doi: 10.1016/j.ctim.2012.02.008. Epub 2012 Mar 18. PMID: 22863651.	Non aggiornata
5.	Fugh-Berman A, Kronenberg F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomized controlled trials. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 Mar-Apr;17(2):137-52. doi: 10.1016/s0890-6238(02)00128-4.	Non aggiornata
6.	Kannan P, Claydon LS. Some physiotherapy treatments may relieve menstrual pain in women with primary dysmenorrhea: a systematic review. <i>J Physiother.</i> 2014 Mar;60(1):13-21. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.003. Epub 2014 Apr 24.	Non aggiornata
7.	Latthe PM, Champaneria R, Khan KS. Dysmenorrhoea. <i>BMJ Clin Evid.</i> 2011 Feb 21;2011:0813.	Non aggiornata
8.	Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2002;2002(1):CD002123. doi: 10.1002/14651858.CD002123.	Non aggiornata
9.	Smith CA, Carmady B. Acupuncture to treat common reproductive health complaints: An overview of the evidence. <i>Auton Neurosci.</i> 2010 Oct 28;157(1-2):52-6. doi: 10.1016/j.autneu.2010.03.013.	Non aggiornata
10.	Tsonis O, Gkrozou F, Barmpalia Z, Makopoulou A, Siafaka V. Integrating Lifestyle Focused Approaches into the Management of Primary Dysmenorrhea: Impact on Quality of Life. <i>Int J Womens Health.</i> 2021 Mar 17;13:327-336. doi: 10.2147/IJWH.S264023.	No disegno di interesse: Narrative review
11.	JiJu Wang, Ke Liu, DongMei Wang, TianMin Zhang, LongFeng Hu. Needle knife in the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. <i>Integrative Medicine Discovery.</i> 2022; 6: e22001–e22033	No intervento: needle knife

12.	White AR. A review of controlled trials of acupuncture for women's reproductive health care. <i>J Fam Plann Reprod Health Care</i> . 2003 Oct;29(4):233-6. doi: 10.1783/147118903101197863.	Non aggiornata
13.	Yang H, Liu CZ, Chen X, Ma LX, Xie JP, Guo NN, Ma ZB, Zheng YY, Zhu J, Liu JP. Systematic review of clinical trials of acupuncture-related therapies for primary dysmenorrhea. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> . 2008;87(11):1114-22. doi: 10.1080/00016340802443798.	Non aggiornata
14.	Yang J, Xiong J, Yuan T, Wang X, Jiang Y, Zhou X, Liao K, Xu L. Effectiveness and Safety of Acupuncture and Moxibustion for Primary Dysmenorrhea: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> . 2020 Apr 29;2020:8306165. doi: 10.1155/2020/8306165.	No disegno di interesse: Overview di SR
15.	Zhang F, Sun M, Han S, Shen X, Luo Y, Zhong D, Zhou X, Liang F, Jin R. Acupuncture for Primary Dysmenorrhea: An Overview of Systematic Reviews. <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> . 2018 Nov 21;2018:8791538. doi: 10.1155/2018/8791538.	No disegno di interesse: Overview di SR

Revisione sistematiche per la valutazione della sovrapposizione degli studi primari

1. Li X, Hao X, Liu JH, Huang JP. Efficacy of non-pharmacological interventions for primary dysmenorrhoea: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2024 May 22;29(3):162-170. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112434.
2. Liu W, Wang CC, Lee KH, Ma X, Kang TL. Efficacy and Safety of Acupuncture and or Moxibustion for Managing Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nurs Res*. 2022 Sep;31(7):1362-1375. doi: 10.1177/10547738221086984.
3. Luo F, Huang X, Liu X, Wang L, Xu N. Comparative efficacy and safety of NSAIDs-controlled acupuncture in the treatment of patients with primary dysmenorrhoea: a Bayesian network meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019 Jan;47(1):19-30. doi: 10.1177/0300060518800609.
4. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Jan 31;23(1):51-57. doi: 10.5935/1518-0557.20180083.
5. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4(4):CD007854. doi: 10.1002/14651858.CD007854.pub3.
6. Xu Y, Zhao W, Li T, Bu H, Zhao Z, Zhao Y, Song S. Effects of acupoint-stimulation for the treatment of primary dysmenorrhoea compared with NSAIDs: a systematic review and meta-analysis of 19 RCTs. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Aug 31;17(1):436. doi: 10.1186/s12906-017-1924-8.
7. Xuan Y, Zhang H, Liu D, Huang Y, Li L, Cao Q, Fu Y. The efficacy and safety of simple-needling for the treatment of primary dysmenorrhea compared with ibuprofen: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 18;101(7):e28919. doi: 10.1097/MD.00000000000028919.
8. Yu SY, Lv ZT, Zhang Q, Yang S, Wu X, Hu YP, Zeng F, Liang FR, Yang J. Electroacupuncture is Beneficial for Primary Dysmenorrhea: The Evidence from Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:1791258. doi: 10.1155/2017/1791258.

Appendice A.3

Valutazione qualità con AMSTAR II

Woo 2018

Checklist per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial controllati randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?

Si

No

Per rispondere **Si**, devono essere presenti:

- popolazione
- intervento
- gruppo di confronto
- outcome
- durata del follow-up (*opzionale, ma raccomandato*)

2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?

Si

Si, in parte

No

Per rispondere **Si, in parte**, deve essere riportata la redazione di un protocollo che include tutti i seguenti elementi:

- quesito(i) di ricerca
- strategia di ricerca
- criteri di inclusione/esclusione degli studi
- valutazione del rischio di bias

Per rispondere **Si**, inoltre il protocollo dovrebbe essere registrato e devono essere specificate:

- una meta-analisi/piano di analisi statistiche per la sintesi, se appropriata, e
- una strategia per esplorare le cause di eterogeneità
- una motivazione per ogni violazione dal protocollo

3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?

Si

No

Per rispondere **Si**, la revisione deve motivare uno dei seguenti criteri:

- l'inclusione solo di RCT, *oppure*
- l'inclusione solo di NRSI, *oppure*
- l'inclusione sia di RCT che NRSI

4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?		
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì, in parte devono essere presenti tutti i seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> la ricerca è stata effettuata in almeno 2 database (rilevanti rispetto al quesito di ricerca) <input type="checkbox"/> vengono riportate le parole chiave e/o la stringa di ricerca <input type="checkbox"/> vengono giustificate le restrizioni applicate alla ricerca (es. lingua) 		
Per rispondere Sì , devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sono state analizzate le voci bibliografiche degli studi inclusi <input type="checkbox"/> è stata effettuata una ricerca nei registri di trial <input type="checkbox"/> sono stati consultati esperti del campo <input type="checkbox"/> è stata effettuata, se rilevante, una ricerca nelle fonti di letteratura grigia <input type="checkbox"/> la ricerca bibliografica è stata effettuata entro 24 mesi dal completamento della revisione 		

5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?	
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì , deve essere presente uno tra i seguenti metodi: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> almeno due revisori indipendenti erano concordi sulla selezione degli studi eleggibili da includere <i>oppure</i> <input type="checkbox"/> due revisori hanno selezionato un campione degli studi eleggibili raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore 	

6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?	
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì , deve essere riportato uno tra i seguenti metodi: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> almeno due revisori hanno raggiunto l'accordo su quali dati estrarre dagli studi inclusi <i>oppure</i> <input type="checkbox"/> due revisori hanno estratto i dati da un campione degli studi eleggibili, raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore 	

7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?		
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì, in parte : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> viene fornito l'elenco di tutti gli studi potenzialmente rilevanti esclusi dalla revisione dopo lettura integrale 		
Per rispondere Sì , inoltre: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> deve essere giustificata l'esclusione di ogni singolo studio potenzialmente rilevante 		

8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?

<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No
<p>Per rispondere Sì, in parte devono essere descritti tutti i seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> popolazione <input type="checkbox"/> interventi <input type="checkbox"/> confronti <input type="checkbox"/> outcome <input type="checkbox"/> disegni di studio 		
<p>Per rispondere Sì, devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> descrizione dettagliata della popolazione <input type="checkbox"/> descrizione dettagliata dell'intervento (inclusa la dose se rilevante) <input type="checkbox"/> descrizione dettagliata del confronto (inclusa la dose se rilevante) <input type="checkbox"/> descrizione del setting dello studio <input type="checkbox"/> descrizione delle tempistiche di follow-up 		

9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?

RCT			
<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Inclusi solo NRSI
<p>Per rispondere Sì, in parte, il rischio di bias¹ deve essere stato valutato rispetto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> allocazione non occultata, e <input type="checkbox"/> assenza di <i>blinding</i> di partecipanti e valutatori degli outcome² 			
<p>Per rispondere Sì, inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sequenza di assegnazione non randomizzata, e <input type="checkbox"/> selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico 			
NRSI			
<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Inclusi solo RCT
<p>Per rispondere Sì, in parte, il rischio di bias deve essere analizzato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> rispetto ai fattori confondenti, e <input type="checkbox"/> rispetto al bias di selezione 			
<p>Per rispondere Sì, inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metodi utilizzati per l'accertamento di esposizioni ed outcome, e <input type="checkbox"/> selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico 			

10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?

<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
<p>Per rispondere Sì:</p>	

¹ Risk of bias (RoB)

² Non necessario per gli outcome oggettivi (es. mortalità per tutte le cause)

- devono essere riportate le fonti di finanziamento dei singoli studi inclusi nella revisione³

11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?

RCT

Si

No

La meta-analisi non è stata condotta

Per rispondere **Si** devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:

- motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, e
- utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, e
- valutazione delle cause di eterogeneità

NRSI

Si

No

La meta-analisi non è stata condotta

Per rispondere **Si** devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:

- motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, e
- utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, e
- combinazione statistica delle stime d'effetto e aggiustamento per i fattori confondenti, oppure combinazione di dati grezzi se le stime aggiustate non sono disponibili, e
- sintesi delle stime d'effetto separatamente per RCT e NRSI se inclusi entrambi nella revisione

12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?

Si

No

La meta-analisi non è stata condotta

Per rispondere **Si**:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se le stime aggregate sono basate su RCT e/o NRSI a rischio di bias variabile, è stato analizzato il possibile impatto del rischio di bias nelle stime cumulative dell'effetto

13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?

Si

No

Per rispondere **Si**:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se sono stati inclusi RCT o NRSI con moderato o alto rischio di bias, la revisione include una discussione del potenziale impatto sui risultati

³ Il punteggio viene assegnato anche nel caso in cui i revisori abbiano indagato questo aspetto anche se gli autori degli studi non lo hanno esplicitamente riportato.

14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?

Si

No

Per rispondere **Si**:

- nessuna eterogeneità significativa nei risultati, *oppure*
- se è presente eterogeneità sono state indagate le cause e discusso il suo impatto sui risultati della revisione

15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?

Si

No

La meta-analisi non è stata condotta

Per rispondere **Si**:

- sono stati eseguiti test statistici o utilizzate modalità grafiche per stimare il bias di pubblicazione, discutendone l'eventuale esistenza e il suo impatto

16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

Si

No

Per rispondere **Si**, gli autori

- riportano di non avere conflitti di interessi, *oppure*
- riportano le fonti di finanziamento e le modalità per gestire i potenziali conflitti di interesse

Appendice A.4

Caratteristiche degli studi inclusi

Study ID	Study design	Participants	Intervention	Comparator	Treatment duration	Outcomes	Risk of bias/methodological quality
Woo 2018	<p>Systematic review including RCTs, evaluating that measured pain intensity and related outcomes to evaluate the efficacy of acupuncture in women with primary dysmenorrhea.</p> <p>MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library), Allied and Complementary Medicine Database (AMED), Citation Information by NII (CiNii), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Periodical Database (VIP), Wanfang, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated</p>	<p>female patients of reproductive age suffering from primary dysmenorrhea. The definition of primary dysmenorrhea was based on cyclic pelvic pain during menstruation without any gynecological pathology such as endometriosis, adenomyosis, or uterine myoma mean age: NR</p>	<p>Manual acupuncture (MA) (n:35), electroacupuncture (EA) (n:11), warm acupuncture (n:11).</p>	<p>no treatment, oral medications such as NSAIDs</p>	<p>ranged from one day to 3 menstrual cycles; The time of intervention started before menstruation started in 31 studies, when menstruation started in 4, when pain occurred in 10 trials, and continuous treatment except for menstrual periods in 6.</p>	<p>Pain intensity measured by VAS, NRS, Menstrual related symptoms measured by CMSS, VRS, RSS, MSS Pain relief measure by TER, Improvement rate Quality of life measured by SF-36 Adverse effects</p>	<p>Quality of the review: moderate RoB primary studies: assessed by Cochrane risk of bias tool. The items considered were: random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and personnel; blinding of outcome assessment; incomplete outcome data; and selective reporting.</p>

	<p>System (OASIS), Korean Traditional Knowledge Portal (Korean TK) up to December 2017</p> <p>60 studies included, 49 in meta-analysis. 40 studies published in Chinese, 15 in English and 1 in Korean.</p> <p>55 trials were conducted in China and 1 each was in America, Turkey , Australia , Thailand and South Korea</p>						
Wang 2019	<p>Randomised controlled trial</p> <p>China</p>	<p>64 patients with primary dysmenorrhea Mean age: 22 years</p>	<p>n:32 Acupuncture</p>	<p>n:32 ibuprofen 300 g/granule, twice daily (once every 12 hours) starting at five days prior to the onset of menstruation till the first day of menstruation. Medications were used for 3 menstrual cycles.</p>	<p>commenced at the fifth day prior to the anticipated menstruation and repeated once daily till the onset of menstruation. The treatment lasted for three menstrual cycles</p>	<p>Pain intensity by VAS Adverse events</p>	

Valutazione del rischio di bias degli RCT

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Chen 2011 a	+	?	+	+	+	+
Chen 2011 b	?	?	+	+	+	+
Fang 2015	?	+	+	+	+	+
Fu 2010	?	?	+	+	+	+
Gu 2017	+	?	+	+	+	+
Jiang 2017	+	?	+	+	+	+
Kiran 2013	+	+	+	+	+	+
Li1998	?	?	+	+	+	+
Li 2017 a	+	?	+	+	+	+
MA 2016	?	?	+	+	+	+
Ning 2015	?	?	+	+	+	+
Oiao 2017	+	?	+	+	+	+
Qin 2017	?	?	+	+	+	+
Shi 2017	?	?	+	+	+	+
Wang 2005	?	?	+	+	+	+
Wang 2013	+	?	+	+	+	+
Wang 2016	?	?	+	+	+	+
Wang 2017	?	?	+	+	?	?
Wang 2019	?	?	+	+	?	?
Wei 2016	?	?	+	+	+	+
Wu 2008	?	?	+	+	+	+
Xie 2015	+	?	+	+	+	+
Zhang 2012	+	?	+	+	+	+
Zhang 2014	?	?	+	+	+	+
Zhao 2011	?	?	+	+	+	+
Zhong 2015	?	?	+	+	+	+
Zhong 2017	+	?	+	+	+	+
Zhou 2003	?	?	+	+	+	+

Appendice A.5

Tabella 1. Nomenclatore tariffario regionale

Regione	Data	Riferimento	Accesso
1. Piemonte	Ottobre 2018	https://www.regione.piemonte.it/web/sites/default/files/media/documenti/2018-10/tariffario_prestazioni_specialistiche_rp.pdf	25 settembre 2024
2. Valle Aosta	Agosto 2024	https://www.regione.vda.it/sanita/assistenza_sanitaria/regione/nomenclatore/default_i.asp	25 settembre 2024
3. Lombardia	Febbraio 2024	http://www.qualitalaboratorilombardia.it:8080/front/public/1708424669DGR_1878_TARIFFARIO.pdf.crdownload.pdf	25 settembre 2024
4. Emilia Romagna	Luglio 2024	https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/nomenclatore-tariffario-rer	25 settembre 2024
5. Toscana	NR	https://www.regione.toscana.it/documents/10180/23313/nomenclatore+prestazioni+specialistica+ambulatoriale+.pdf/0386a27c-b47a-43d4-9623-15f20dbfa45d	25 settembre 2024
6. Marche	Dicembre 2022	https://dati.regione.marche.it/lv/dataset/catalogo-regionale-delle-prestazioni-sanitarie-ambulatoriali	25 settembre 2024
7. Veneto	Gennaio 2023	https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/Download.aspx?name=61_allegato_178934.pdf&type=9&storico=False	25 settembre 2024
8. Campania	Febbraio 2024	http://www.anisapcampania.it/attachments/article/1342/00%20DGR%20n.%2095%20del%2029.02.2024%20Nomenclatore%20Tariffario.pdf https://www.aiopcampania.it/public/normativa/260ca130d2c146ffa4dfcc5abcc1c66e.pdf	25 settembre 2024
9. Sardegna	Luglio 2022	https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_422_20220801161827.pdf	25 settembre 2024
10. Lazio	Gennaio 2022	https://www.regione.lazio.it/sites/default/files/documentazione/SAN-DD-G00251-17-01-2022-Allegato1.pdf	25 settembre 2024
11. Abruzzo	Aprile 2023	https://sanita.regione.abruzzo.it/canale-assistenza-territoriale/catalogo-prestazioni	25 settembre 2024
12. Basilicata	Marzo 2024	http://operatori.salute.basilicata.it/DNNSanita/PrestazioniSpec/Download/Nomenclatore.pdf	25 settembre 2024
13. Calabria	NR	https://www.regione.calabria.it/dipartimento-salute-e-welfare/aree-tematiche/documentazione-dipartimento/nomenclatore-e-tariffario/	25 settembre 2024
14. Friuli Venezia Giulia	2019	https://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA51/allegati/28112019_nomenclatore_FVG_2019_in_vigore.xlsx	25 settembre 2024
15. Liguria	Luglio 2020	https://www.alisa.liguria.it/organizzazione/direzione-sanitaria/catalogo-unico-regionale-prestazioni-sanitarie-ambulatoriali.html	25 settembre 2024
16. Molise	Gennaio 2024	https://www.asrem.molise.it/wp-content/uploads/2023/12/Allegato_A_-_Nomenclatore.pdf	25 settembre 2024

17. Puglia	Aprile 2024	https://www.sanita.puglia.it/web/sistema-informativo-sanitario-territoriale/news-in-primopiano_det/-/journal_content/56/76427961/news_0740	25 settembre 2024
18. Sicilia	Maggio 2013	https://www.regione.sicilia.it/istituzioni/regione/strutture-regionali/assessorato-salute/dipartimento-pianificazione-strategica/altri-contenuti/direttiva-trasfrontaliera/tariffari https://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_Altricontenuti/PIR_TariffariDRGPrestazioni/PIR_DA924/Allegato%20A%20DA%20924%2014-5-2013%20tariffe%20prest%20amb.pdf	25 settembre 2024
19. Bolzano	1 ottobre 2023	https://salute.provincia.bz.it/it/tariffario-prestazioni-specialistica-ambulatoriale	25 settembre 2024
20. Trento	7 dicembre 2020	https://www.apss.tn.it/Documenti-e-dati/Normative/Tariffario-prestazioni-specialistiche-ambulatoriali	25 settembre 2024
21. Umbria	2024	https://www.regione.umbria.it/home?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=25778989&_101_type=document&inheritRedirect=false	25 settembre 2024

Appendice A.6

Tabella 2. Tariffario regionale per agopuntura

99.91 – Agopuntura per anestesia 93.35.1– Agopuntura moxa revulsivante		
Prestazione	Regione	Tariffario
99.91	Abruzzo	€9.71
99.91	Basilicata	€9.71
99.91	Provincia Autonoma Bolzano	€9.70
99.91	Calabria	€9.71
93.35.1	Calabria	€12.81
99.91	Campania	€9.71
99.91	Lombardia	€9.50
99.91	Piemonte	€9.70
93.35.1	Piemonte	€14.80
99.91	Valle d’Aosta	€10.70
93.35.1	Valle d’Aosta	€25.00
99.91	Emilia Romagna	€18.00
99.91	Toscana	€ 10.00
99.91	Marche	€9.70
99.91	Veneto	€9.90
99.91	Sardegna	€ 9.71
93.35.1	Sardegna	€ 12.81
99.91	Lazio	€9.71
99.91	Friuli Venezia Giulia	€12.50
93.35.1	Friuli Venezia Giulia	€16.40
99.91	Liguria	€9.71
99.91	Molise	€9.70
99.91	Puglia	€9.70
99.91	Provincia Autonoma Trento	€9.70
99.91	Sicilia	€9.71
99.91	Umbria	€9.70

APPENDICE B

REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	COMMENTI REVISORE	OPINIONE DEL PANEL
Andrea Amadori	<p>La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.</p> <p>La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare.</p> <p>La forza e la direzione della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.</p> <p>La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.</p> <p>Nessuna proposta di modifica.</p>	
Annunzio Matrà	<p>La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.</p> <p>La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare.</p> <p>La forza e la direzione della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.</p> <p>La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.</p> <p>Nessuna proposta di modifica.</p>	

APPENDICE C

CONFLITTI DI INTERESSE