



**Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia
sulla diagnosi e trattamento dei pazienti affetti da fibromialgia**



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 20 ottobre 2026

TITOLO LG

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e trattamento dei pazienti affetti da fibromialgia.

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Comitato Tecnico Scientifico

°Andrea Doria, UOC di Reumatologia. Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Università di Padova, Padova. Reumatologo

§Roberto Caporali, S UOC Reumatologia Clinica, ASST G.Pini-CTO, Milano; Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, Università degli studi di Milano, Milano. Reumatologo

*†Gian Domenico Sebastiani, UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma. Reumatologo

Gianluigi Baiocchi, UC Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia, Reggio Emilia. Reumatolog

Elena Bartoloni Bocci, Sezione di Reumatologia (Dipartimento di Medicina e Chirurgia). Azienda Ospedaliera di Perugia. Reumatologa

Silvia Bellando Randone, Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi di Firenze. Reumatologa

†Laura Bogliolo, SC Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia. Reumatologa

Paola Cipriani, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila, L'Aquila. Reumatologa

Marta Favero, Medicina 1 dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso, Treviso. Reumatologa

Maria Grazia Ferrucci, UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione San Pio di Benevento, Benevento.

Marcello Govoni, Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Ferrara, Ferrara. Reumatologa

†Claudia Lomater, SSDDU Reumatologia, ASO Ordine Mauriziano di Torino, Torino. Reumatologa

Angela Anna Padula, Istituto Di Reumatologia della Lucania (IReL), Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza o Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Potenza. Reumatologa
Sabrina Paolino, Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova. Reumatologa
Immacolata Prevete, U.O.S.D. Reumatologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma. Reumatologa
Maurizio Rossini, UOC di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona. Reumatologo

Margherita Zen, UOC di Reumatologia, Azienda Ospedaliera - Università di Padova, Padova. Reumatologa

**Past President 2022-2024 della Società Italiana di Reumatologia.*

°Presidente della Società Italiana di Reumatologia 2024-2026

§Presidente eletto della Società Italiana di Reumatologia 2026-2028

Panel di esperti

*Fausto Salaffi, Unità di Reumatologia, Ospedale Carlo Urbani, Jesi; Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona. Reumatologo

†Fabrizio Conti, Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, UOC Reumatologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma. Reumatologo

†Enrico Tirri, UOSD di Reumatologia, Ospedale del mare, Napoli. Reumatologo

Piercarlo Sarzi Puttini, Dipartimento Reumatologia, IRCCS Ospedale Universitario Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. Reumatologo

Manuela Di Franco, UOSD Dolore cronico muscoloscheletrico e Fibromialgia, Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma- Policlinico Umberto I, Roma. Reumatologa

Roberto Gorla, UOC Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia, Spedali Civili Brescia, Brescia. Reumatologo

Serena Guiducci, Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze. Reumatologa

Fabiola Atzeni, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina. Reumatologa

Bruno Frediani, Dipartimento di Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, UOC Reumatologia, Ospedale Le Scotte, Siena. Reumatologo

Rosella Tirri, UOC di Reumatologia AOU L. Vanvitelli, Napoli. Reumatologa

Laura Bazzichi, Unità Operativa di Reumatologia, IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milano. Reumatologo

Annunziata Capacci, UOC Reumatologia e Immunologia Clinica, Policlinico Gemelli, Roma. Reumatologa

Roberto Giacomelli, UOC Immunoreumatologia, Dipartimento di Medicina, Università "Campus Bio-Medico" di Roma, Roma; Sezione Clinica e di Ricerca di Reumatologia e Immunologia Clinica. Fondazione Policlinico Universitario "Campus Bio-Medico" di Roma, Roma. Reumatologo

Fabio Fischetti, Dipartimento di Scienze Mediche e della Salute, Università degli Studi di Trieste. Reumatologo

Giampiero Di Serafino, UOC Terapia del Dolore, AST Macerata, Macerata. Anestesista

Federica Galli, Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza-Università di Roma, Roma. Presidente Pazienti Associazione Italiana Sindrome Fibromialgia (AISF) ODV. Psicologa e rappresentante associazione pazienti

Alessandra Alciati, IRCCS Istituto Clinico Humanitas Rozzano (Milano), Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Clinica Villa S. Benedetto Menni, Albese (Como). Psichiatra

Marco Cazzola, UOC di Recupero e Rieducazione Funzionale, ASST della Valle Olona - Presidi ospedalieri di Busto Arsizio e Saronno, Varese. Fisiatra

Camillo Di Flaviano, Responsabile Riabilitazione Psico Nutrizionale, Policlinico Abano Terme, Casa di cura Villa Serena Jesi (AN), Casi di cura Villa Igea Ancona. Spec. Scienze dell'Alimentazione

Pierangelo Lora Aprile, Medico di Medicina Generale - Segretario Scientifico Società Italiana dei Medici di Medicina Generale (SIMG), Brescia. Medico di Medicina Generale

Marco Testa, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università di Genova, Laboratorio di Ingegneria e Riabilitazione (REHELAB) - Campus di Savona, Savona. Fisioterapista

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Giuseppina Tramontano, ATS Liguria (ASL 3) S.C. Reumatologia, Genova. Reumatologa

Nicolò Girolimetto, UOC di Medicina Interna ad Indirizzo Reumatologico – AUSL di Bologna, Bologna.
Reumatologo

Barbara Suzzi, Associazione CFU-Italia ODV (Comitato Fibromialgici Uniti-Italia ODV). Rappresentante
associazione pazienti

*Chair del Panel di esperti

†Comitato Direttivo (Steering Committee) del Panel

Evidence Review Team

*Chiara Crotti, UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze
Mediche, ASST-G.Pini-CTO, Milano.

^Nicola Ughi, Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande
Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia,
Milano.

Giulia Cassone, Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena.

Sonia Farah, ingegnere biomedico, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Martina Favretti, Dipartimento di Medicina Molecolare della Sapienza Università di Roma, Roma.

Vincenzo Venerito, UOC Reumatologia, DiMePre-J, Università di Bari "Aldo Moro", Bari.

Greta Carrara, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Cristina Di Nola, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Gianpiero Landolfi, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

*Developer

^ Co-Developer

Revisori esterni indipendenti

Greta Pellegrino, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, IRCCS
Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano. Reumatologa

Cristina Iannuccelli, UOSD Dolore cronico muscoloscheletrico e Fibromialgia, Medicina Interna e Specialità Mediche, AOU Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma, Roma. Reumatologa

Diego Fornasari, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli studi di Milano, Milano. Farmacologo

Riconoscimenti

Si riconosce al Gruppo di Studio della Società Italiana di Reumatologia (SIR) sul Dolore, ai delegati regionali SIR e ai rappresentanti delle Associazioni dei malati Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica (AISF) Organizzazione di Volontariato (ODV) e Comitato Fibromialgici Uniti (CFU) Italia ODV, il contributo di partecipazione alle attività nel ruolo di stakeholder.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

n.	AREA TEMATICA
1.0	Diagnosi
2.0	Trattamento farmacologico
3.0	Trattamento non farmacologico

Raccomandazione		Qualità dell'evidenza	Forza e direzione della raccomandazione	PICO
1.0 Raccomandazioni per la diagnosi di fibromialgia				
1.	<p>Per formulare una diagnosi di fibromialgia, si suggerisce di considerare la copresenza di tutte e tre le seguenti condizioni valutate dal medico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Indice di diffusione del dolore ≥ 7 e gravità dei sintomi ≥ 5 oppure Indice di diffusione del dolore compreso tra 3 e 6 e gravità dei sintomi ≥ 9 dolore generalizzato con interessamento di almeno 4 su 5 aree corporee. Il dolore nelle regioni mandibolare e mascellare, toracica e addominale non sono incluse nella definizione di dolore generalizzato. I sintomi devono essere presenti da almeno 3 mesi <p>La diagnosi di fibromialgia può essere concomitante con la presenza di diagnosi di altre malattie.</p>	Bassa	Condizionata a favore	1-10
2.0 Raccomandazioni per il trattamento farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia				
2.1a	<p>Duloxetina. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo della duloxetina come una delle opzioni terapeutiche appropriate per il trattamento del dolore.</p>	Moderata	Condizionata a favore	11

2.1b	Amitriptilina. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo dell'amitriptilina come una delle opzioni terapeutiche appropriate per il trattamento del dolore.	Bassa	Condizionata a favore	12
2.1c	Tramadolo. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di valutare l'utilizzo del tramadolo, purché per breve periodo, come una delle opzioni terapeutiche per il trattamento del dolore.	Bassa	Condizionata a favore	13
2.1d	Gabapentin. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di utilizzare gabapentin per il trattamento del dolore a dosaggio adeguato.	Bassa	Condizionata a favore	14
2.1e	Pregabalin. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di utilizzare pregabalin come opzione terapeutica appropriata per il trattamento del dolore	Moderata	Condizionata a favore	15
2.1f	Ciclobenzaprina. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di utilizzare ciclobenzaprina per il trattamento del dolore	Moderata	Condizionata a favore	16
2.1g	Citalopram/Paroxetina. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di non utilizzare il citalopram o la paroxetina per il trattamento del dolore.	Bassa	Condizionata contro	17
2.2 Raccomandazioni per il trattamento del dolore in presenza di disturbo depressivo/d'ansia nei pazienti con fibromialgia				
2.2a	Fluoxetina. Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo della fluoxetina per il trattamento del dolore in presenza di un disturbo depressivo.	Bassa	Condizionata a favore	17
3.0 Raccomandazioni per il trattamento non farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia				

3.a	Esercizio fisico aerobico. Si raccomanda l'esercizio fisico aerobico regolare per la riduzione del dolore e il miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita.	Bassa	Forte a favore	18-21
3.b	Terapia cognitivo-comportamentale. Si suggerisce la terapia cognitivo-comportamentale per la riduzione dei sintomi depressivi, ansiosi e dei disturbi del sonno.	Bassa	Condizionata a favore	22, 23

Abstract

La fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, cui si associa tipicamente un ampio corteo di sintomi quali astenia, disturbi del sonno, sintomi cognitivi, disturbi dell'umore e disturbi intestinali, spesso in comorbidità con quadri ansioso-depressivi o post-traumatici da stress.

La FM rappresenta la terza condizione clinica dolorosa reumatologica più frequente dopo lombalgia e artrosi, con una prevalenza in Italia stimata al 2.2-6.6% (circa 2 milioni di individui affetti). La diagnosi, esclusivamente clinica e basata sui criteri ACR 2016 (Wolfe et al, 2016), è spesso gravata da un ritardo di 2-6 anni, con conseguente peggioramento della sintomatologia e della qualità di vita, oltre a un rilevante impatto economico diretto e indiretto sui sistemi sanitari.

Nonostante l'elevata prevalenza e il significativo carico socioeconomico, la gestione della FM rimane tutt'oggi subottimale. Le raccomandazioni EULAR del 2017 (Macfarlane et al. 2017) e le linee guida della Società Italiana di Reumatologia (SIR) del 2021 (Ariani et al. 2021) hanno rappresentato un importante punto di riferimento, ma da allora sono stati pubblicati nuovi studi su trattamenti farmacologici e non farmacologici che necessitano di una valutazione sistematica e aggiornata.

Permangono, infatti, numerosi *unmet need* nella gestione ordinaria dei pazienti con FM, solo in parte colmati dalle evidenze disponibili in letteratura: dalla tempestività diagnostica, alla standardizzazione degli strumenti di valutazione della gravità di malattia, al ricorso ancora frequente a terapie farmacologiche di dubbia efficacia in assenza di un reale approccio multidisciplinare. Stanti queste premesse, appare evidente la necessità di disporre di raccomandazioni condivise e aggiornate su questo argomento.

Pertanto, la SIR ha deciso di sviluppare linee guida nazionali aggiornate per la pratica clinica sulla diagnosi e sul trattamento del paziente affetto da fibromialgia, in conformità ai requisiti del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il processo di sviluppo ha incluso una revisione sistematica delle evidenze disponibili e la loro adattabilità al contesto italiano, secondo la metodologia GRADE-ADOLOPMENT, seguita da una consultazione con esperti in reumatologia, medicina interna, anestesia e terapia del dolore, psichiatria, fisiatria e rappresentanti delle professioni sanitarie e dei malati.

Queste linee guida rappresentano un passo fondamentale per migliorare la gestione dei pazienti con fibromialgia in Italia, fornendo indicazioni specifiche e basate sull'evidenza per la diagnosi e il trattamento. Il loro impiego intende promuovere una presa in carico tempestiva e appropriata, con lo scopo di migliorare la qualità di vita in questa popolazione di pazienti.

INDICE

1. Introduzione e razionale	12
1.1 La necessità di nuove linee guida italiane	14
2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG.....	14
2.1 Obiettivo	14
2.2 Popolazione target	14
2.3 Aree coperte.....	15
2.4 Aree non coperte.....	15
2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici.....	15
3. Materiali e Metodi	15
3.1 Composizione del gruppo di lavoro.....	15
3.2 Coinvolgimento degli stakeholder.....	16
3.3 Destinatari delle raccomandazioni.....	16
3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica.....	16
3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza.....	17
3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni	19
3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli stakeholders.....	19
4. Raccomandazioni	19
4.1 Raccomandazioni per la diagnosi nei pazienti affetti da Fibromialgia.....	20
4.2 Raccomandazioni per il trattamento farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia.....	21
4.3 Raccomandazioni per il trattamento non farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia.....	29
4.5 Considerazioni conclusive.....	34
5. Revisione esterna.....	34
6. Applicabilità	35
7. Monitoraggio (audit) delle linee guida	35
8. Piano di aggiornamento	35
9. Indipendenza editoriale	35
10. Appendici	36
Appendice 1. Quesiti clinici strutturati.....	36
Appendice 2. Valutazione degli outcome.....	38
Appendice 3. Stringhe di ricerca	41
Appendice 4. Evidence Profile	44
Appendice 5. Risk of bias assessment	74
Appendice 6. Evidence-to-Decision (EtD).....	76
Appendice 7. Valutazione del Panel e degli stakeholders sulle raccomandazioni ed esito della revisione esterna.....	95

Appendice 8. Applicabilità.....	97
Appendice 9. Scheda per il monitoraggio della Linea Guida.....	98
Appendice 10. Bibliografia.....	99
Appendice 11. Conflitti di interesse	104

1. Introduzione e razionale

La fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da una varietà di sintomi, tra cui il dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso.

In particolare, la FM rappresenta la principale causa di dolore cronico diffuso. D'altra parte, nonostante il dolore diffuso rappresenti un sintomo cardine, questo si associa tipicamente ad un'ampia gamma di altri sintomi quali profonda astenia, disturbi del sonno, sintomi cognitivi, disturbi dell'umore, disturbi intestinali e altri sintomi 'disfunzionali'. Questi sintomi possono variare da paziente a paziente o nello stesso paziente in diversi periodi e permettono di distinguere questa sindrome da altre condizioni dolorose croniche (Sarzi-Puttini et al., 2020). Inoltre, è frequente la comorbidità con disturbi psichiatrici, quali la sindrome ansioso-depressiva, disturbi post-traumatici da stress o manifestazioni correlate allo stress (Lichtenstein et al., 2018).

La FM è, in ordine di prevalenza, la terza condizione clinica dolorosa più frequente dopo la lombalgia e l'artrosi. In Italia, la prevalenza stimata è del 2.2-6.6%, con un numero complessivo di individui affetti che si aggira intorno ai 2 milioni (Marques et al., 2017). L'incidenza aumenta all'aumentare dell'età e raggiunge un picco a 50-60 anni, anche se la FM può manifestarsi a qualsiasi età, inclusa l'infanzia e l'età avanzata (Kashikar-Zuck et al., 2016; Minerbi et al., 2021). Tradizionalmente, la FM è stata considerata una sindrome più frequente nel sesso femminile, con stime secondo cui almeno il 90% delle diagnosi riguarderebbero le donne. Tuttavia, studi epidemiologici basati sull'utilizzo dei criteri American College of Rheumatology (ACR) 2010-2011 riportano un rapporto donne-uomini decisamente più basso (F:M 2.3:1) (Wolfe et al., 2018). La causa eziopatogenetica della FM non è ancora nota, ma si ritiene che abbia un'origine multifattoriale, sulla quale si inserisce un probabile meccanismo di sindrome da sensibilizzazione centrale (Pinto et al., 2023). La FM può essere primitiva o associata a patologie reumatologiche infiammatorie e non (e.g. spondiloartriti, polimialgia reumatica, artrosi), a malattie autoimmuni sistemiche (e.g. artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren) o d'organo (e.g. tiroidite di Hashimoto), a patologie metaboliche e cardiovascolari (e.g. diabete mellito, ipertensione, sindrome metabolica, obesità). È importante sottolineare che la prevalenza della FM associata ad altra patologia è nettamente più alta: ad esempio, è pari al 18-24% nei pazienti affetti da artrite reumatoide (Zhao et al., 2019) mentre raggiunge il 30-40% nei soggetti affetti da tiroidite di Hashimoto (Haliloglu et al., 2017). La diagnosi di FM è esclusivamente clinica e si basa sulla presenza di sintomi caratteristici oltre ad essere supportata da specifici criteri diagnostici inclusi nella revisione 2016 dei criteri dell'ACR 2010-2011 (Wolfe et al., 2016). Per la diagnosi devono essere presenti contemporaneamente tre criteri: dolore diffuso, valutato mediante il Widespread Pain Index (WPI), sintomi caratteristici, valutati mediante Symptoms Severity Scale (SSS) e durata di almeno 3 mesi. La diagnosi differenziale può però essere particolarmente complessa, sia a causa della multifattorialità e della complessità dell'esperienza dolorosa sia per la mancanza di esami di laboratorio e/o strumentali a supporto (Di Franco et al., 2011). Di conseguenza, per un paziente affetto da FM possono trascorrere in media 2-6 anni prima che venga raggiunta una diagnosi definitiva (Gendelman et al., 2018) e tale ritardo diagnostico determina un peggioramento significativo in termini di severità dei sintomi (Salaffi et al., 2024).

Una recente review sistematica (D'Onghia et al., 2022) ha inoltre mostrato come la FM abbia un importante impatto economico sui sistemi sanitari e sulla società, legato ad elevati costi diretti ed indiretti stimati sia in termini di ore/giorni di assenza dal lavoro, spesa farmaceutica, trattamenti non convenzionali, ma anche ospedalizzazioni ed esecuzione di esami ematochimici, strumentali, visite specialistiche, eseguiti sia prima che dopo la diagnosi.

Poiché vi sono evidenze che una diagnosi precoce e la rapida impostazione di una terapia adeguata riducano significativamente la progressione della malattia, l'incidenza degli episodi di dolore acuto e la disabilità conseguente, con una probabile riduzione anche dei costi diretti e indiretti, negli ultimi anni è emersa con forza la necessità di migliorare la tempestività diagnostica, l'accesso alle terapie e una presa in carico appropriata ed efficace dei pazienti, ad esempio attraverso la creazione di percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali (Sarzi-Puttini et al., 2021).

Nonostante l'elevata prevalenza e l'importante impatto socioeconomico della FM, la gestione terapeutica rimane tutt'oggi sub-ottimale. Per il trattamento di questa condizione è fondamentale un approccio multidisciplinare che includa diverse tipologie di interventi: l'educazione del paziente e dei *caregiver*, il trattamento non farmacologico e il trattamento farmacologico (Jurado-Priego et al., 2024). Alcune figure essenziali nella gestione del paziente affetto da FM includono il reumatologo, lo psicologo, il fisioterapista, il nutrizionista, lo psichiatra, il neurologo, l'algologo, il fisiatra, il ginecologo/urologo e il medico di medicina generale.

Nel 2017, l'European League Against Rheumatism (EULAR) ha pubblicato un set di raccomandazioni per la gestione del paziente fibromialgico, sottolineando l'importanza di un trattamento individualizzato basato su un approccio multidisciplinare (Macfarlane et al., 2017). Da allora, sono stati pubblicati studi che hanno valutato la possibile efficacia di nuovi trattamenti farmacologici e non farmacologici, i quali potrebbero influenzare la pratica clinica e dovrebbero quindi essere considerati in modo sistematico.

Nel 2021 sono state prodotte da SIR le prime linee guida nazionali italiane sulla FM (Ariani et al., 2021) tramite la metodologia del Guidelines International Network Adaptation (GIN) Working Group e dell'ADAPTE collaboration a partire da 6 Linee Guida esistenti, incluse le EULAR 2017. Inoltre, nel 2021, con la creazione del primo Registro Italiano della Fibromialgia, è stata proposta una classificazione della gravità dei sintomi basata sui punteggi ottenuti rispondendo a tre questionari: il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), il Polysymptomatic Distress Scale (PDS) ed il Modified Fibromyalgia Assessment Status (mod-FAS) (Salaffi et al., 2021). Questa categorizzazione ha importanti implicazioni terapeutiche, in quanto permette di stratificare i pazienti, identificare quelli con forme più severe che necessitano di un trattamento più intensivo e, soprattutto, monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo, consentendo di valutare eventuali remissioni.

I numerosi *unmet need* riscontrabili nella gestione ordinaria dei pazienti con FM e non colmati dalle evidenze disponibili in letteratura suggeriscono la necessità di disporre di raccomandazioni condivise su questo argomento:

- La presa in carico dei pazienti affetti da FM e l'accesso alle terapie rimangono tuttora insufficienti. Poiché il ritardo diagnostico contribuisce a un peggioramento dei sintomi e della qualità di vita, è fondamentale migliorare la tempestività della diagnosi attraverso strategie mirate e percorsi dedicati.
- Dato che la valutazione della gravità della FM è un elemento chiave nella scelta delle strategie terapeutiche, è essenziale implementare strumenti standardizzati per monitorare l'evoluzione della patologia e identificare eventuali remissioni.
- Il trattamento della FM si basa sulla combinazione di terapie non farmacologiche e farmacologiche, con un approccio personalizzato in base al quadro sintomatologico e alla gravità della malattia. Tuttavia, molti pazienti si affidano esclusivamente a una terapia farmacologica, spesso ricorrendo ad analgesici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli oppioidi, nonostante la loro inefficacia nel trattamento della FM e l'assenza di raccomandazioni per il loro utilizzo (Hauser et al., 2023). La pubblicazione di raccomandazioni aggiornate, basate sulle più recenti evidenze di efficacia e inefficacia delle terapie disponibili, potrebbe supportare il reumatologo nella gestione di questi pazienti.

Poiché un approccio multidisciplinare garantisce risultati migliori e più duraturi, è essenziale che il trattamento della FM coinvolga diverse figure professionali. Inoltre, una maggiore integrazione tra specialisti e medicina territoriale è cruciale per migliorare la continuità assistenziale e ottimizzare la gestione dei pazienti.

1.1 La necessità di nuove linee guida italiane

In Italia, ad oggi, esiste la linea guida sulla FM prodotta da SIR nel 2021 (Ariani et al., 2021), ma non esistono linee guida pubblicate sul Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e realizzate con i relativi requisiti metodologici. Inoltre, l'aggiornamento della letteratura scientifica ha reso necessaria la realizzazione di nuove raccomandazioni italiane.

2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG

2.1 Obiettivo

Queste linee guida hanno lo scopo di fornire raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza scientifica in merito alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da FM in Italia in conformità ai requisiti del SNLG dell'ISS.

2.2 Popolazione target

Pazienti adulti (≥ 18 anni) con sospetto di o affetti da fibromialgia primaria e secondaria.

2.3 Aree coperte

Saranno oggetto di queste linee guida le raccomandazioni riguardanti le diverse fasi della gestione del paziente con FM, includendo diagnosi e trattamento.

2.4 Aree non coperte

Nelle presenti linee guida non saranno inclusi i pazienti pediatrici (<18 anni) e i pazienti con altre forme di dolore cronico diffuso.

2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici

La metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLOPMENT (Schünemann et al., 2017) è stata utilizzata per identificare le linee guida esistenti e rilevanti sull'argomento e al fine di adottare o adattare raccomandazioni in conformità con “il Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica e il Manuale operativo del Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)” (<https://snlg.iss.it>). La scelta dell'argomento delle linee guida, il piano di attività e l'uso delle risorse sono stati approvati e il Comitato Direttivo (*Steering Committee*) del progetto è stato nominato dal Consiglio Direttivo della SIR nel ruolo di Comitato Tecnico Scientifico (15/4/2025). Il progetto è stato approvato dal Comitato Direttivo e il protocollo finale per lo sviluppo delle linee guida è stato approvato dal panel (versione 2.0, 25 luglio 2025).

3. Materiali e Metodi

3.1 Composizione del gruppo di lavoro

Su approvazione del Comitato Tecnico Scientifico, lo sviluppatore (*Developer*, C.C.) e il co-sviluppatore (*Co-Developer*, N.U.) e l'*Evidence Review Team* (G.C., S.F., M.F., V.V.) del Centro Studi SIR hanno lavorato in collaborazione con un gruppo di esperti (panel) multidisciplinare e multispecialistico di clinici con esperienza specialistica in reumatologia, anestesia, psicologia, psichiatria, fisiatria, scienze dell'alimentazione, medicina generale (Comitato Direttivo: F.S. - *Chair*, L.B., F.C., C.L., G.D.S., E.T. - *Steering Committee* -; membri del panel: P.C.S.P., M.D.F., G.T., R.G., S.G., F.A., B.F., L.B., A.C., R.G., F.F., G.D.S., F.G., A.A., M.C., C.D.F., P.L.A., N.G.), un rappresentante dell'Associazione Forum Italiano

Professionisti Sanitari in Reumatologia (FOR-RHeUMA, -M.T.) e una rappresentante (F.G.) dell'Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica (AISF) Organizzazione di Volontariato (ODV) e una rappresentante (B.S.) del Comitato Fibromialgici Uniti (CFU) ODV mediante discussioni via e-mail, incontri *web-meeting* e partecipazione a survey on-line (via REDcap®). La partecipazione di almeno il 75% dei membri del Panel di esperti è stata considerata quale requisito per considerare valide le discussioni e le valutazioni ai fini dello sviluppo delle raccomandazioni finali.

3.2 Coinvolgimento degli stakeholder

Un gruppo multidisciplinare, multiprofessionale e di estensione nazionale di medici appartenenti ai Gruppi di Studio SIR sul Dolore, i delegati regionali SIR, un professionista sanitario dell'Ufficio Nazionale per la Pastorale per la salute, i professionisti sanitari del FOR-RHEUMA e i rappresentanti di AISF ODV, CFU ODV, Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) ODV e Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatiche e Rare (APMARR) Associazione di Promozione Sociale (APS) è stato invitato a valutare e votare gli *outcome* e il testo di queste raccomandazioni a scopo consultivo. Queste raccomandazioni sono state sviluppate senza alcun contributo o collaborazione con alcuna azienda farmaceutica o dell'industria.

3.3 Destinatari delle raccomandazioni

Il documento si rivolge principalmente agli specialisti in reumatologia, immunologia clinica e allergologia, medicina interna, anesthesiologia/algologia, neurologia, psichiatria, fisioterapia, medici di medicina generale (utenza primaria) e a tutti i professionisti della salute coinvolti nella gestione del paziente con FM nelle cure primarie, secondarie e terziarie a livello sia territoriale sia ospedaliero.

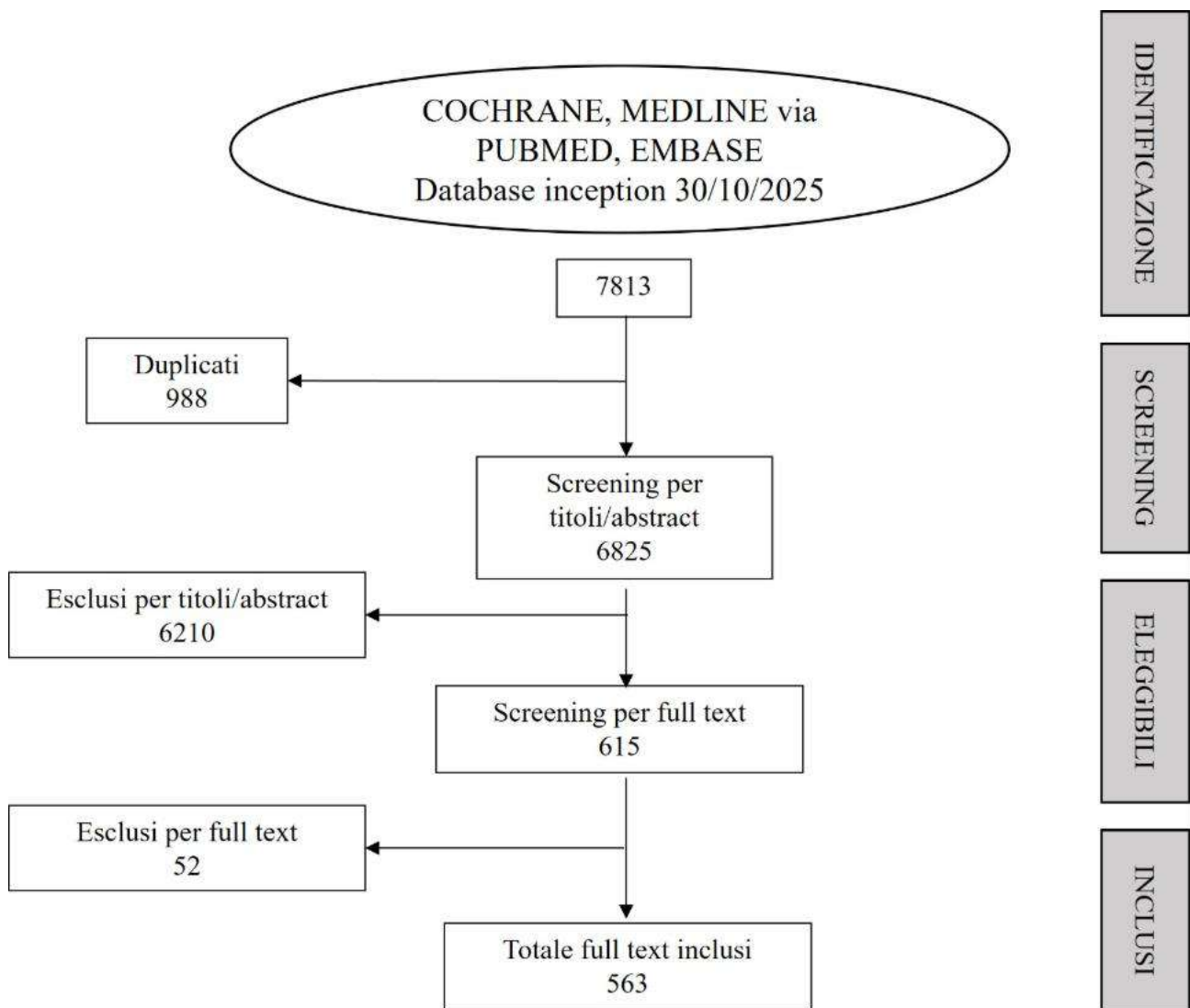
3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica

In assenza di linee guida da adottare e aggiornare, sono stati formulati *de novo* i quesiti clinici definiti *a priori*, strutturati secondo il metodo PICO (P, paziente; I, intervento; C, confronto/controllo; O, outcome/esito) (Appendice 1). Gli outcome (diretti, surrogati o indiretti e dei pazienti) sono stati individuati, classificati e selezionati per importanza tramite votazione dei membri del *panel* (18/8/2025-17/9/2025) e degli *stakeholder* (11-25 novembre 2025) (Appendice 2). Gli *outcome* la cui valutazione fosse "importante ed essenziale" o "importante ma non essenziale" sono stati utilizzati per guidare la ricerca sistematica dell'evidenza scientifica.

La ricerca della letteratura si è basata su parole chiave e stringhe formulate *ad hoc* per l'esecuzione di una nuova ricerca sistematica (Appendice 3) e in accordo con la votazione sugli *outcome* (Appendice 2). Sono stati interrogati i seguenti database: *Medline* (via Pubmed), *Embase* (via Embase), e *Cochrane Library* (via *Cochrane Central*). È stata effettuata una revisione sistematica *de novo* dalla disponibilità storica di archiviazione dei database (database inception) fino al 30/10/2025. L'*Evidence Review Team* ha effettuato la

selezione degli studi e l'estrazione dei dati (almeno due componenti in modo indipendente). Per la ricerca della letteratura scientifica, sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione: lingua inglese; risposta ai quesiti clinici; tutti i disegni di studio (studi clinici sperimentali e osservazionali). Le pubblicazioni a titolo di raccomandazioni o linee guida o consensus, casi clinici, o in lingue di cui non è stata possibile ottenere la traduzione e con assenza di risposta ai quesiti clinici sono state escluse. Il flusso della selezione degli studi è riportato nella Figura 1. I risultati dell'estrazione dei dati in aggiornamento alla linea guida di riferimento sono stati sintetizzati e riportati in tabelle sinottiche (*Evidence Profile*) suddivise per PICO (Appendice 4).

Figura 1. Flusso dei risultati della ricerca sistematica per lo sviluppo delle linee guida sulla Fibromialgia.



3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza

La qualità dell'evidenza rinvenuta tramite ricerca sistematica è stata valutata dall'*Evidence Review Team* in conformità con il metodo GRADE attraverso l'analisi dei seguenti domini: *limitations*

(Quantificazione del Rischio di Bias), *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision* e bias di pubblicazione (tramite visualizzazione di *funnel plots* e test di Egger). Il rischio di bias è stato valutato attraverso i seguenti strumenti: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 [QUADAS-2] per gli studi sull'accuratezza diagnostica (Whiting PF et al. 2011), *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (Sterne et al., 2019) per gli studi sperimentali, *Risk Of Bias In Non-randomised Study - of Interventions* (ROBINS)-I per gli studi osservazionali (Sterne JA et al. 2016) e *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews* [AMSTAR] 2 (Shea et al., 2017) per le revisioni sistematiche di studi clinici sui trattamenti (Appendice 5). La valutazione della qualità delle evidenze ha tenuto conto anche dei tre criteri per l'eventuale upgrading degli studi osservazionali (dimensione dell'effetto, relazione dose-risposta e considerazione dei fattori confondenti). Infine, un giudizio complessivo sulla qualità è stato assegnato all'evidenza utilizzando i termini "elevata", "moderata", "bassa" e "molto bassa" in base all'impatto atteso sulla fiducia riposta nella stima dell'effetto (Tabella 1).

Tabella 1. Guida alla valutazione della qualità dell'evidenza e della forza delle raccomandazioni secondo la metodologia *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Qualità dell’evidenza			
	Impatto atteso sulla fiducia nella stima dell’effetto		
Elevata	“È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto”		
Moderata	“È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto”		
Bassa	“È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell’intervento”		
Molto Bassa	“Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili”		
Forza della Raccomandazione			
	Pazienti	Clinici	Decisori politici
Forte	Quasi tutte le persone in questa situazione aderirebbero agli interventi indicati nella raccomandazione e solo una piccola parte non aderirebbe.	Quasi tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti alle indicazioni della raccomandazione.	La raccomandazione può essere trasformata in una linea di politica sanitaria in quasi tutte le situazioni.
Condizionata	La maggior parte delle persone in questa situazione aderirebbe agli interventi indicati nella	Il paziente dovrebbe essere supportato a effettuare una scelta coerente con i suoi valori personali.	È necessario che la raccomandazione sia discussa con il

	raccomandazione, ma molte persone non aderirebbero.		coinvolgimento degli <i>stakeholder</i> .
--	---	--	---

3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni

I risultati delle *Evidence Profile* e la valutazione della qualità sono stati riportati nella struttura dell'*evidence-to-decision* (EtD) *framework* e le raccomandazioni sono state discusse dal *panel* via *web-meeting* (31-3-2026; 01-04-2026 e 30-4-2026). Quindi, anche in considerazione dell'evidenza scientifica disponibile e dell'eterogeneità degli studi, è stato formulato un giudizio sulla forza delle raccomandazioni, valutate come forti o applicabili in modo condizionato in linea con le prospettive dei pazienti, dei clinici e dei *policymakers* (Tabella 1). Le considerazioni del *Panel* sulla forza delle raccomandazioni, sui rischi e benefici e sull'applicabilità sono state riportate nelle tabelle EtD stilata sulla base delle evidenze aggiornate (Appendice 6).

In conformità con le indicazioni del Manuale Metodologico del SNLG, ogni raccomandazione è stata riportata nelle formulazioni del “si raccomanda” e “si suggerisce” per indicare la forza della raccomandazione come appropriato secondo giudizio del *panel* a partire dall'evidenza scientifica disponibile.

La *checklist* AGREE per la pubblicazione delle linee guida è stata utilizzata come traccia per la versione finale di queste raccomandazioni (Brouwers et al., 2016).

3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli stakeholders

I membri del *panel* hanno valutato la bozza delle raccomandazioni tramite *survey on-line* (23-30 giugno 2026; rispettivamente 25/27 risposte complete, tasso di risposta 89.3%, via REDcap®) assegnando un punteggio da 1 (peggiore) a 9 (migliore). Una votazione media superiore a 7 era stata definita *a priori* ai fini di convalida e approvazione della linea guida per l'uso nella pratica clinica. L'esito della seconda votazione per singola raccomandazione è riportato in Appendice 7. Nel caso fosse stato dichiarato da un membro del *panel* uno specifico potenziale conflitto d'interesse, il voto relativo per la specifica raccomandazione è stato escluso dal calcolo della votazione media per l'approvazione.

Gli *stakeholder* sono stati consultati per commentare e votare (con il medesimo punteggio da 1 a 9) la versione preliminare delle raccomandazioni attraverso una *survey online* (13-29 luglio 2026, via REDcap®). I commenti di coloro che hanno fornito una risposta sono stati presi in considerazione per lo sviluppo della versione definitiva delle raccomandazioni (Appendice 7).

4. Raccomandazioni

A seguire si riportano le tabelle sinottiche per ciascuna delle raccomandazioni. In Appendice 6 sono riportate le tabelle EdT considerate per la discussione della nuova evidenza disponibile a supporto delle raccomandazioni.

4.1 Raccomandazioni per la diagnosi nei pazienti affetti da Fibromialgia.

RACCOMANDAZIONI					
1.0 Raccomandazioni per la diagnosi nei pazienti affetti da Fibromialgia					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	<p>Per formulare una diagnosi di fibromialgia, si suggerisce di considerare la copresenza di tutte e tre le seguenti condizioni valutate dal medico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indice di diffusione del dolore ≥ 7 e gravità dei sintomi ≥ 5 oppure Indice di diffusione del dolore compreso tra 3 e 6 e gravità dei sintomi ≥ 9 • Dolore generalizzato con interessamento di almeno 4 su 5 aree corporee. Il dolore nelle regioni mandibolare e mascellare, toracica e addominale non sono incluse nella definizione di dolore generalizzato. • I sintomi devono essere presenti da almeno 3 mesi <p>La diagnosi di fibromialgia può essere concomitante con la presenza di diagnosi di altre malattie.</p>				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: accuratezza diagnostica.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>Il panel ha recepito i criteri ACR 2016 (Wolfe F, 2016) come strumento di classificazione e di supporto alla diagnosi clinica unitamente al ruolo del giudizio clinico del medico di riferimento specialista in reumatologia. Nella definizione della raccomandazione, è stato ritenuto opportuno mantenere gli indici di diffusione del dolore (Widespread Pain Index, WPI) e di gravità dei sintomi (Symptom Severity Scale, SSS) e relativi cut-off sia come parametro quantitativo sia per la caratterizzazione diagnostica della fibromialgia. Infatti, dalla revisione di 14 studi (n = 6411) (Wolfe F, 2016), i cutoff WPI ≥ 7 e SS ≥ 5 oppure WPI 3–6 e SS ≥ 9 hanno mostrato una sensibilità e una specificità diagnostiche dell'86% e del 90% rispettivamente. Il calcolo del WPI (Wolfe F, 2011) restituisce un punteggio che varia da 0 a 19 tramite il conteggio delle seguenti aree sede di dolore: cingolo scapolare destro e sinistro, braccio</p>				

	<p>destro e sinistro, avambraccio destro e sinistro, cingolo pelvico (gluteo, trocantere) destro e sinistro, coscia destra e sinistra, gamba destra e sinistra, area mandibolare/mascellare destra e sinistra, collo, torace, addome, dorso superiore e inferiore. Il panel ha precisato che nella definizione di dolore generalizzato non sono incluse le aree mandibolare/mascellare, toracica e addominale, le quali non sono però escluse dalla valutazione complessiva del dolore come calcolato nel WPI. Il calcolo del SSS (Wolfe F, 2011) restituisce un punteggio finale che varia da 0 a 12 tramite la somma dei punteggi parziali di gravità da 0 a 3 per ciascuno di seguenti sintomi: <i>fatigue</i> (stanchezza, astenia), risveglio da sonno non ristoratore, sintomi cognitivi e il conteggio da 0 a 3 per la presenza di limitata, moderata o numerosa di sintomi somatici. Tra i sintomi cognitivi e somatici si elencano (Wolfe F, 2010): problemi di memoria, ragionamento o concentrazione, depressione, disturbi del sonno, cefalea, sensazione di intorpidimento, parestesie, vertigini, tinnito/acufene, difficoltà uditive, irritabilità, convulsioni, visione offuscata, secchezza oculare, dolori muscolari, sindrome dell'intestino irritabile, nausea, vomito, secchezza delle fauci, ulcere orali, dispepsia, perdita/alterazione del gusto, inappetenza, stipsi, diarrea, dolore/crampi ai quadranti inferiori dell'addome, debolezza muscolare, dolore al petto, febbre, prurito, respiro sibilante, fenomeno di Raynaud, orticaria/pomfi, eruzione cutanea, fotosensibilità, facile formazione di ematomi, perdita di capelli, minzione frequente, minzione dolorosa, spasmi vescicali.</p> <p>Il panel sottolinea che il raggiungimento dei cut-off previsti dai criteri di classificazione non equivale automaticamente alla diagnosi di fibromialgia, che richiede sempre una valutazione clinica e un'adeguata diagnosi differenziale. Gli esami di laboratorio e strumentali devono essere richiesti in modo mirato sulla base di anamnesi ed esame obiettivo, evitando sia approfondimenti diagnostici non necessari sia l'attribuzione automatica di nuovi sintomi alla fibromialgia senza adeguata rivalutazione clinica.</p> <p>Inoltre, il panel sottolinea che la diagnosi di fibromialgia rimane valida indipendentemente dalla presenza di altre diagnosi di malattia e non esclude la presenza di altre malattie concomitanti, incluse quelle reumatologiche.</p> <p>Infine, il panel ha commentato l'importanza di separare la valutazione diagnostica della fibromialgia da quella prognostica, la quale può essere effettuata da parte del medico specialista di riferimento tramite gli idonei strumenti di quantificazione della severità di malattia (si rimanda al paragrafo Considerazioni sulla prognosi).</p>
--	--

4.2 Raccomandazioni per il trattamento farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia

2.1 RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON FIBROMIALGIA					
2.1.a Duloxetina					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	contro l'intervento	sia per l'intervento che per comparatore	a favore dell'intervento	a favore dell'intervento
	☐	☐		X	☐

			□		
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo della duloxetina come una delle opzioni terapeutiche appropriate per il trattamento del dolore.				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata moderata e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, disturbi del tono dell'umore, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>La duloxetina rappresenta una delle opzioni farmacologiche più studiate per il trattamento della fibromialgia. Il panel ha ritenuto necessario esplicitare la formulazione “opzione terapeutica appropriata” in quanto la duloxetina non possiede indicazione registrata per fibromialgia in Italia, ma può essere prescritta off-label nel rispetto dell’informazione e del consenso.</p> <p>Le evidenze disponibili, inclusa una metanalisi Cochrane (Welsch et al., 2018), mostrano un beneficio clinico sul dolore, con una maggiore probabilità di ottenere una riduzione ≥30% e ≥50% e una riduzione dell’intensità del dolore, sebbene con dimensioni dell’effetto complessivamente lievi ma consistenti. La duloxetina determina inoltre miglioramenti su sintomi associati quali disturbi cognitivi, tono dell’umore, disabilità e qualità di vita, mentre gli effetti su sonno e fatigue risultano modesti e inferiori alla soglia comunemente considerata clinicamente rilevante; non emergono effetti significativi sull’ansia.</p> <p>In termini di sicurezza, si osserva un lieve aumento delle interruzioni per eventi avversi e della nausea, senza incremento degli eventi avversi gravi.</p> <p>I trial hanno utilizzato dosaggi compresi tra 60–120 mg/die, con titolazione graduale. L'effetto analgesico non si manifesta immediatamente; pertanto, la risposta clinica dovrebbe essere valutata solo dopo un periodo di trattamento adeguato. La riduzione del dolore si può manifestare già dalla prima settimana di trattamento, mentre la risposta antidepressiva, nel caso di comorbidità della fibromialgia con un episodio di depressione maggiore, tende ad emergere dopo 2-4 settimane con piena risposta in 6-8 settimane, elemento rilevante per evitare aspettative di efficacia immediata.</p>				
2.1.b Amitriptilina					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento □	contro l'intervento □	sia per l'intervento che per comparatore □	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento □
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo dell'amitriptilina come una delle opzioni terapeutiche appropriate per il trattamento del dolore.				

Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'amitriptilina rappresenta un'opzione terapeutica per il trattamento del dolore nella fibromialgia. L'evidenza disponibile deriva principalmente dalla revisione sistematica di Moore et al. (2015), che ha incluso 9 RCT per complessivi 649 pazienti; nei trial sono stati utilizzati prevalentemente dosaggi di 25–50 mg/die. L'amitriptilina ha mostrato una maggiore probabilità di ottenere una riduzione sostanziale del dolore rispetto al placebo, sebbene il beneficio riguardi una quota limitata di pazienti e la certezza dell'evidenza sia molto bassa (Moore et al., 2015). Nel trattamento della fibromialgia il Panel ritiene appropriato l'impiego di basse dosi/sub-antidepressive, indicativamente 10–50 mg/die, con introduzione a basso dosaggio e successiva titolazione individuale in funzione della risposta e della tollerabilità. Il profilo farmacologico dell'amitriptilina, caratterizzato da attività serotoninergica e noradrenergica e da un rilevante effetto sedativo, può orientarne la scelta nei pazienti nei quali il dolore si associa a disturbi del sonno; tuttavia, gli studi disponibili non hanno documentato un beneficio consistente sul sonno, né su fatigue, qualità di vita e tender points. Gli eventi avversi sono risultati complessivamente più frequenti rispetto al placebo, rendendo opportuna una periodica rivalutazione del rapporto beneficio/tollerabilità. Il Panel segnala, inoltre, che la presenza di cefalea tensiva cronica concomitante può rappresentare un elemento utile nella personalizzazione della scelta terapeutica, considerato il ruolo dell'amitriptilina nella profilassi di tale condizione (Bendtsen et al., 2010). Tale considerazione rappresenta un criterio di personalizzazione basato sulla comorbidità e non un effetto specifico in relazione alla PICO sulla fibromialgia.</p>				
2.1.c Tramadolo					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di valutare l'utilizzo del tramadolo, purché per breve periodo, come una delle opzioni terapeutiche per il trattamento del dolore.				

<p>Commento</p>	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, qualità di vita correlata alla salute, qualità del sonno, disturbi del tono dell'umore, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'evidenza disponibile sul tramadolo nella fibromialgia deriva principalmente dalla revisione sistematica di da Rocha et al. (2020), che ha incluso 4 RCT per complessivi 459 pazienti, con interventi eterogenei per formulazione, comparatore e durata. I dati suggeriscono un beneficio di entità modesta sul dolore, con evidenza complessivamente di certezza bassa/molto bassa; negli studi sono stati valutati tramadolo in monoterapia nel range 50–400 mg/die, tramadolo/paracetamolo e tramadolo in associazione ad amitriptilina (da Rocha et al., 2020). Il Panel ritiene che il tramadolo non debba essere considerato una terapia di prima linea né una terapia cronica della fibromialgia e che il suo eventuale impiego debba essere limitato a brevi periodi, anche come <i>bridge therapy</i>, in pazienti selezionati e con rivalutazione della risposta e della tollerabilità. La posologia deve essere individualizzata utilizzando la minima dose efficace; per le formulazioni orali a rilascio immediato sono generalmente previste dosi di 50–100 mg per somministrazione, senza superare 400 mg/die, tenendo conto delle caratteristiche del paziente e della specifica formulazione. Nei trial inclusi il range studiato in monoterapia era 50–400 mg/die. Particolare attenzione deve essere posta al rischio di tolleranza, dipendenza, <i>misuse</i> e difficoltà di sospensione. A fini di contestualizzazione del carico oppioide, il fattore di conversione equivalente in milligrammi di morfina (MME) attribuito al tramadolo è 0,2, per cui 100 mg di tramadolo corrispondono approssimativamente a 20 mg di morfina equivalente (20 MME); tale conversione è una stima e non deve essere utilizzata per determinare direttamente la dose in caso di switch tra oppioidi (CDC, 2022). Il Panel ha inoltre richiamato la limitata entità del beneficio analgesico dei trattamenti farmacologici nella fibromialgia, indicativamente nell'ordine del 30–40% di miglioramento sul dolore, sottolineando che l'incremento della dose non determina necessariamente un aumento proporzionale dell'efficacia e che deve pertanto essere evitata una <i>escalation</i> posologica non giustificata dalla risposta clinica. L'impiego deve, infine, essere coerente con le indicazioni di buona pratica per gli oppioidi nel dolore cronico non oncologico. La linea guida SIAARTI pubblicata nel SNLG-ISS raccomanda un utilizzo consapevole degli oppioidi, come opzione di seconda linea, con definizione degli obiettivi terapeutici e monitoraggio periodico di efficacia, funzione, eventi avversi e possibili fenomeni di abuso/<i>misuse/addiction</i> (SIAARTI-SNLG, 2024). Analogamente, le raccomandazioni francesi HAS 2025 indicano che nella fibromialgia la prescrizione di tramadolo deve essere prudente e il più breve possibile, con monitoraggio del rischio di <i>misuse</i>; l'impiego a lungo termine deve rappresentare un'eccezione e</p>
-----------------	--

	richiede valutazione specialistica (Haute Autorité de Santé, 2025). L'impiego degli oppioidi deve essere considerato un'opzione terapeutica selezionata e temporanea, riservata a situazioni particolari e non finalizzata al trattamento cronico routinario della fibromialgia.				
2.1.d Gabapentin					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di utilizzare gabapentin per il trattamento del dolore a dosaggio adeguato.				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, disabilità, qualità del sonno, disturbi del tono dell'umore, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>Il panel ha ritenuto che il gabapentin debba essere considerato un'opzione terapeutica di seconda scelta rispetto al pregabalin nel trattamento del dolore associato a fibromialgia. Il suo impiego può essere preso in considerazione in pazienti con intolleranza al pregabalin o in presenza di specifiche comorbidità, quali la neuropatia delle piccole fibre. È stato inoltre evidenziato che, affinché il trattamento possa esprimere un potenziale beneficio clinico, è necessario raggiungere i dosaggi terapeutici impiegati negli studi randomizzati controllati (Arnold et al., 2007). La prescrizione del gabapentin deve essere individualizzata, considerando il rischio di eventi avversi, tra cui, in particolare, l'aumento ponderale. Il panel ha comunque ritenuto opportuno includere il gabapentin tra le opzioni terapeutiche disponibili, anche in considerazione della coerenza con altre raccomandazioni internazionali, comprese le recenti linee guida francesi (Haute Autorité de Santé, 2025).</p>				
2.1.e Pregabalin					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐

Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di utilizzare pregabalin come opzione terapeutica appropriata per il trattamento del dolore				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata moderata e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, disturbi del tono dell'umore, qualità del sonno, qualità di vita correlata alla salute, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>Il panel ha ritenuto che il pregabalin rappresenti un'opzione terapeutica appropriata per il trattamento del dolore associato alla fibromialgia. Il suo impiego può risultare particolarmente vantaggioso nei pazienti con concomitanti disturbi del sonno (Mease et al., 2008; Arnold et al., 2008; Pauer et al., 2011; Ohta et al., 2012; Roth et al., 2012; Zhang et al., 2021; Arnold et al., 2015) o sintomi ansiosi (Arnold et al., 2008; Ohta et al., 2012; Zhang et al., 2021; Arnold et al., 2015), anche in considerazione della sua indicazione registrata per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato. È stato inoltre evidenziato che, per ottenere un potenziale beneficio clinico, è necessario raggiungere dosaggi superiori a 150 mg/die, come dimostrato negli studi clinici randomizzati controllati (Derry et al., 2016; Roth et al., 2012; Zhang et al., 2021; Arnold et al., 2015); è pertanto fondamentale una titolazione progressiva fino al raggiungimento della dose efficace, compatibilmente con la tollerabilità. La prescrizione deve inoltre considerare il profilo di sicurezza del farmaco, in particolare il rischio di sonnolenza, vertigini e aumento ponderale (Derry et al., 2016; Roth et al., 2012; Zhang et al., 2021; Arnold et al., 2015). Alla luce della potenziale scarsa tollerabilità agli alti dosaggi del pregabalin, il panel ha inoltre considerato la possibilità di associare pregabalin e duloxetina, sulla base di evidenze che suggeriscono un possibile effetto additivo sul controllo del dolore (Gilron et al., 2016), valutando la possibilità di modulare i dosaggi dei singoli farmaci in funzione della tollerabilità.</p>				
2.1.f Ciclobenzaprina					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di utilizzare ciclobenzaprina per il trattamento del dolore.				

Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata moderata e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, disturbi del tono dell'umore, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>La ciclobenzaprina è uno dei miorilassanti più studiati nella fibromialgia e rappresenta la molecola con le maggiori evidenze all'interno di questa classe. I dati di letteratura (Shing et al. 2025) documentano un effetto statisticamente significativo e di piccola entità sulla riduzione del dolore e una maggiore probabilità di risposta clinicamente significativa rispetto al placebo, con risultati coerenti indipendentemente dalla durata del trattamento e dalla via di somministrazione. Inoltre, la ciclobenzaprina mostra un beneficio costante su depressione, fatigue e qualità del sonno, con dimensioni dell'effetto piccole ma clinicamente rilevanti, e un impatto funzionale modesto. Infine, il panel evidenzia che la ciclobenzaprina può risultare particolarmente utile nei pazienti con disturbi del sonno marcati e dolore miofasciale (Moldofsky et al., 2011; Leite et al. 2009), ambiti nei quali il profilo farmacologico della molecola può offrire un beneficio specifico.</p> <p>Nei trial, la ciclobenzaprina è stata utilizzata a dosi generalmente comprese tra 5–10 mg, somministrate alla sera o fino a 3 volte/die, con durata del trattamento variabile da poche settimane a diversi mesi.</p> <p>In termini di sicurezza, non emergono differenze significative negli eventi avversi gravi rispetto al placebo, mentre gli eventi avversi complessivi risultano più frequenti nei pazienti trattati con miorilassanti. Per questo motivo, il panel sottolinea la necessità di monitorare attentamente la tollerabilità, soprattutto in caso di trattamenti prolungati, alla luce dell'aumento degli eventi avversi riportato in letteratura.</p> <p>Una parte delle evidenze di letteratura deriva da studi sulla formulazione sublinguale di ciclobenzaprina, che mostra risultati sovrapponibili in termini di efficacia su dolore e sintomi associati. Tuttavia, tale formulazione non è approvata né disponibile in Italia e pertanto non è utilizzabile nella pratica clinica nazionale.</p>				
2.1.g Citalopram/Paroxetina					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	contro l'intervento	sia per l'intervento che per comparatore	a favore dell'intervento	a favore dell'intervento
	□	X	□	□	□
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥18 anni si suggerisce di non utilizzare il citalopram o la paroxetina per il trattamento del dolore.				

Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione contro e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, fatigue, disturbi del tono dell'umore, qualità del sonno, disabilità, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'evidenza a supporto di questa raccomandazione è costituita dall'overview Cochrane (Moore A et al., 2025). Le evidenze relative all'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) nel trattamento del dolore nella fibromialgia risultano limitate e poco affidabili. Una metanalisi (Walitt et al., 2015) non ha evidenziato benefici significativi per la riduzione del dolore $\geq 30\%$ per citalopram (RD 0,14; IC 95% -0,07 a 0,35; 2 RCT; n=82), fluoxetina (RD 0,13; IC 95% -0,20 a 0,45; 2 RCT; n=93) e paroxetina (RD 0,06; IC 95% -0,07 a 0,20; 2 RCT; n=168).</p> <p>Il Panel ha sottolineato come citalopram e paroxetina siano efficaci nel trattamento del disturbo depressivo/d'ansia, ma che abbiano scarsi effetti sul controllo del dolore.</p> <p>I Panelisti inoltre specificano come l'eventuale sospensione di paroxetina in pazienti con storia di attacchi di panico debba essere graduale.</p>
----------	--

2.2 RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE IN PRESENZA DI DISTURBO DEPRESSIVO/D'ANSIA NEI PAZIENTI CON FIBROMIALGIA					
2.2.a Fluoxetina					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	Nei pazienti con fibromialgia ed età ≥ 18 anni si suggerisce di considerare l'utilizzo della fluoxetina per il trattamento del dolore in presenza di un disturbo depressivo.				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, fatigue, disturbi del tono dell'umore, qualità del sonno, disabilità, sicurezza.</p> <p>Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6</p>				

	<p>(EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'evidenza a supporto di questa raccomandazione è costituita dall'overview delle Cochrane review (Moore A et al., 2025). La fluoxetina mostra negli studi un miglioramento del tono dell'umore (SMD -0,55; IC 95% -0,93 a -0,18; 3 RCT; n=116) e della disabilità (SMD -0,70; IC 95% -1,12 a -0,28; 2 RCT; n=92). Benché il numero limitato degli studi sia limitato e di piccole dimensioni.</p> <p>La fluoxetina mostra una riduzione dell'intensità del dolore (SMD -0,72; IC 95% -1,31 a -0,13; 3 RCT; n=116), oltre a miglioramenti del tono dell'umore (SMD -0,55; IC 95% -0,93 a -0,18; 3 RCT; n=116) e della disabilità (SMD -0,70; IC 95% -1,12 a -0,28; 2 RCT; n=92). Tuttavia, tali evidenze derivano da un numero limitato di studi di piccole dimensioni.</p> <p>Il Panel ha ritenuto opportuno sottolineare l'effetto attivante/ansioso di questo farmaco; il suo impiego, infatti, necessita un certo grado di cautela nelle prime settimane di trattamento.</p>
--	---

Commento alla sezione raccomandazioni sui farmaci indicati per il trattamento dei pazienti affetti da FM.

Il panel è risultato concorde nell'evidenziare come la scelta del farmaco da impiegare debba essere guidata dal fenotipo clinico del paziente e dai principali sintomi in compresenza (disturbi del sonno, ansia/depressione, dolore neuropatico, *fatigue*) e che non esista ad oggi un unico farmaco "per la fibromialgia", valido indistintamente per tutti; la scelta deve dipendere dal sintomo dominante, dalle comorbidità, dalla tollerabilità e dalle preferenze del paziente. Il panel sottolinea altresì la possibilità di utilizzo del trattamento con i farmaci in associazione, per potenziare l'effetto sui vari domini di malattia.

In particolare, si segnala che il Panel ha ritenuto insufficienti a formulare una raccomandazione specifica i dati di letteratura relativamente ai seguenti farmaci: cannabinoidi, FANS, glucocorticoidi, anticorpi monoclonali quali rozanolixizumab, mirogabalin, naltrexone, ketamina, mirtazapina, milnacipram, desvenlafaxina, venlafaxina, altri SSRI, palmitoiletanolamide/acetil-L-carnitina (PEA/ALC). Nel dettaglio si segnala che la letteratura a supporto dei cannabinoidi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra cannabinoidi e placebo nel trattamento del dolore (Giossi R et al., 2016). Una revisione sistematica della Cochrane (Derry S et al., 2017) ha sancito l'inefficacia dei FANS nel miglioramento sostanziale e duraturo dell'intensità del dolore. Infine, neppure il trattamento con glucocorticoidi sembrerebbe essere associato ad un miglioramento sostanziale e duraturo dell'intensità del dolore (Moore A et al., 2025).

4.3 Raccomandazioni per il trattamento non farmacologico nei pazienti affetti da fibromialgia

RACCOMANDAZIONI
3.a Esercizio fisico aerobico

Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento □	contro l'intervento □	sia per l'intervento che per comparatore □	a favore dell'intervento □	a favore dell'intervento o X
Raccomandazione	Si raccomanda l'esercizio fisico aerobico regolare per la riduzione del dolore e il miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita.				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e forte sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: dolore, disabilità, qualità di vita correlata alla salute. Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'evidenza a supporto di questa raccomandazione deriva dalla review della Cochrane di Bidonde et al. (2023; 181 RCT, N=11.917), che conferma l'efficacia dell'esercizio aerobico su dolore, stato funzionale e qualità della vita con certezza bassa dell'evidenza. La metanalisi di Núñez-Cortés et al. (2025; 23 RCT) quantifica la riduzione del dolore (Standardized Mean Difference (SMD) -1,16; IC 95% da -1,58 a -0,74) e il miglioramento dello stato funzionale (SMD -0,98; IC 95% da -1,27 a -0,68), con dose minima efficace di 50 min/settimana per il dolore e 65 min/settimana per la funzionalità ed effetto ottimale rispettivamente a 90 e 150 min/settimana. Pur con qualità dell'evidenza bassa, per risk of bias e publication bias degli studi, il Panel ha formulato una raccomandazione forte, poiché i dati convergono in un'unica direzione, l'intervento è privo di eventi avversi rilevanti e le principali linee guida internazionali raccomandano l'esercizio fisico nella FM. L'esercizio va prescritto, pianificato e individualizzato sulla base della valutazione basale del paziente, preferibilmente con il supporto di professionisti esperti nella prescrizione dell'esercizio terapeutico, secondo il modello dell'esercizio come terapia, con intensità bassa-moderata (indicativamente 40-60% della frequenza cardiaca massima), 2-3 sedute settimanali e progressione fino a 30-40 minuti per sessione in base alla tollerabilità. Tali parametri costituiscono un orientamento e non un vincolo prescrittivo. L'inizio a bassa intensità con incremento graduale di frequenza e durata favorisce l'aderenza ed evita il peggioramento dei sintomi; l'integrazione di componenti aerobiche, di resistenza muscolare e di flessibilità si associa a esiti migliori (Han et al., 2024). Poiché i benefici tendono ad attenuarsi dopo 24-48 settimane dalla sospensione, il programma va proseguito nel lungo termine. La raccomandazione comprende anche l'esercizio attivo in ambiente acquatico (idrochinesiterapia, da non confondere con i trattamenti passivi come l'idromassaggio), incluso nei Livelli Essenziali di assistenza (LEA) ed equivalente all'esercizio a secco quale modalità di esercizio aerobico, con benefici peculiari sui sintomi ansioso-depressivi (Zhang et al., 2025) e sulla qualità del sonno (Rivas Neira et al., 2024).</p>				

	Ove possibile, considerate le barriere di accesso e le controindicazioni relative (ad es. disturbo di panico), può essere proposta l'idrokinesiterapia attiva per il miglioramento del dolore, dei sintomi ansioso-depressivi e della qualità del sonno. L'efficacia, la tollerabilità e l'aderenza agli interventi non farmacologici dovrebbero essere rivalutate periodicamente e il programma terapeutico adattato in base alla risposta clinica.				
3.b Terapia cognitivo-comportamentale.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione condizionata	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento ☐	contro l'intervento ☐	sia per l'intervento che per comparatore ☐	a favore dell'intervento X	a favore dell'intervento ☐
Raccomandazione	Si suggerisce la terapia cognitivo-comportamentale per la riduzione dei sintomi depressivi, ansiosi e dei disturbi del sonno.				
Commento	<p>Il Panel ha sviluppato una raccomandazione a favore e condizionata sulla base di una qualità delle prove scientifiche valutata bassa e sulla presenza negli studi individuati dei seguenti outcome critici, ovvero giudicati importanti ed essenziali: disturbi del tono dell'umore, qualità del sonno. Segue a commento della raccomandazione una sintesi degli studi meritevoli di particolare menzione. I dettagli su tutti gli studi inclusi e sul processo di trasferimento delle prove scientifiche alla raccomandazione sono riportati, rispettivamente, nelle appendici 4 (Evidence Profile) e 6 (EtD). In assenza di studi di economia sanitaria, il giudizio del Panel ha guidato le valutazioni di carattere economico.</p> <p>L'evidenza a supporto di questa raccomandazione deriva dalla metanalisi di Cojocar et al. (2024; 17 RCT sulla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e sull'Acceptance and Commitment Therapy (ACT)), che documenta una riduzione dei sintomi depressivi (SMD -0,31; IC 95% da -0,47 a -0,15) e ansiosi (SMD -0,15; IC 95% da -0,29 a -0,02), e dalla metanalisi di Pathak et al. (2025; 47 RCT, 11.094 partecipanti), in cui la CBT per l'insonnia (CBT-I) migliora significativamente la qualità del sonno (SMD -0,63; IC 95% da -0,98 a -0,27), risultando particolarmente rilevante per i disturbi del sonno e la frammentazione del sonno, mentre la CBT orientata al dolore non mostra un effetto significativo su tale esito. La CBT è una psicoterapia strutturata e manualizzata, con percorso e durata definiti (negli studi indicativamente 10-12 settimane, da intendersi come orientamento e non come prescrizione rigida), che deve essere erogata da un professionista abilitato (psicoterapeuta o medico con formazione specifica); agisce sulla modifica di comportamenti e strategie di coping ed è posizionata come intervento di prima linea in altre linee guida (NICE, 2021). La CBT non va intesa come trattamento diretto del dolore e non tutti i pazienti con FM ne hanno indicazione: la scelta dell'intervento va rimessa allo specialista. Lo studio RCT di Hedman-Lagerlöf et al. (2024; N=274) mostra che la CBT tradizionale e la CBT basata sull'esposizione, erogate per via telematica, sono egualmente efficaci (miglioramento clinicamente rilevante nel 60% dei pazienti, mantenuto a 12 mesi), a supporto</p>				

	della possibilità di erogazione online e, in prospettiva, tramite digital therapeutics, incluse varianti come l'ACT.
--	--

Considerazioni su ulteriori interventi non farmacologici

I seguenti interventi sono stati reputati dal Panel dotati di evidenza insufficiente per una raccomandazione formale e rimangono interventi a corollario da valutare nel singolo caso a discrezione del Curante.

-Stretching: può essere considerato come complemento al programma di esercizio aerobico.

-Yoga: può essere considerato in associazione all'esercizio aerobico per benefici aggiuntivi sull'impatto di malattia. Non sono stati dimostrati effetti significativi sul dolore.

-Resistenza muscolare a bassa intensità: può essere considerata per la riduzione dei sintomi depressivi.

-Acceptance and Commitment Therapy (ACT): può essere considerata come alternativa alla CBT tradizionale.

-Tai Chi: può essere considerato per il miglioramento del dolore, della funzionalità e della qualità del sonno.

-Mindfulness: può essere considerata per il mantenimento dei benefici terapeutici a lungo termine.

-Agopuntura: può essere considerata per la riduzione del dolore a breve termine.

-Teleriabilitazione: può essere considerata come modalità di erogazione degli interventi di esercizio e psicoterapia, con efficacia comparabile alla modalità in presenza.

-Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS): può essere considerata come opzione aggiuntiva per il dolore e i disturbi del sonno, presso centri specifici.

-Biofeedback: può essere eventualmente considerato come opzione aggiuntiva alla terapia per il dolore e la disabilità.

-Digital therapeutics/apps: possono essere considerate come ausilio all'approccio tradizionale. Non sono stati dimostrati effetti significativi sul dolore e sulla fatigue.

-Stimolazione vagale auricolare transcutanea (transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS): rappresenta un approccio promettente, ma non ancora standardizzato né incluso tra le terapie di prima linea. I potenziali meccanismi d'azione includono: modulazione del sistema nervoso autonomo (incremento del tono vagale e riduzione dell'iperattività simpatica); regolazione delle vie centrali del dolore; possibile effetto sull'asse neuroimmune e sui processi infiammatori.

Considerazioni sulla prognosi e la valutazione della severità della malattia

Per via della disomogeneità dell'evidenza scientifica disponibile e delle sue caratteristiche qualitative, il panel non ha ritenuto possibile formulare raccomandazioni sulla prognosi dei pazienti con diagnosi di fibromialgia, ma ha ritenuto opportuno esprimere le seguenti considerazioni a supporto nella pratica clinica.

La quantificazione tramite gli indici WPI e SSS utilizzati in fase di diagnosi, sia separatamente che come sommatoria (*Polysymptomatic Distress [PSD] scale* precedentemente nota anche come *Fibromyalgia Severity [FS] scale*), può essere tenuta in considerazione anche per stimare l'impatto della fibromialgia sul paziente in considerazione della correlazione con scale di valutazione specifiche come il revised Fibromyalgia Impact

Questionnaire (FIQR) (Bennet et al. 2009; Wolfe et al. 2011; Khang et al 2016; Salaffi et al 2020; Salaffi et al. 2021) e il modified Fibromyalgia Assessment Status (mFAS) (Salaffi et al. 2020; Salaffi et al. 2021) e con scale di valutazione sulla qualità di vita quali lo Short-form-36 (Wolfe, 2011) e l'EuroQol five-dimensional questionnaire (Khang et al. 2016) e sulla disabilità tramite il Multidimensional Health Assessment Questionnaire (Khang et al. 2016).

Tuttavia, allo scopo di quantificare la severità della malattia, sullo strumento FIQR sono disponibili dati robusti su un'ampia casistica nazionale italiana. In questo studio multicentrico condotto su 2339 pazienti con diagnosi di fibromialgia (Salaffi et al. 2021), è stata osservata una concordanza tra FIQR, mFAS e PSD nella stratificazione dei pazienti in base alla severità della malattia, con una maggiore accuratezza del FIQR nella discriminazione dei pazienti a bassa rispetto ad elevata severità (Receiver Operating Characteristic - Area Under Curve 0.937, 95% IC 0.927, 0.947) se paragonato alle altre scale di valutazione (mFAS 0.921, 95% IC 0.910, 0.932; PDS 0.874, 95% IC 0.860, 0.887). Sulla base di questi risultati è consigliabile l'utilizzo nella pratica clinica del FIQR come strumento di valutazione della severità di malattia nei pazienti con fibromialgia e sono stati individuati i seguenti valori soglia per la stratificazione del paziente con malattia definibile in remissione (FIQR ≤ 23), stato lieve (>23 e ≤ 40), moderato (> 40 e ≤ 63), grave (>63 e ≤ 82) e molto grave (>82) (Salaffi, 2021). Si precisa inoltre che la remissione è qui definita secondo i criteri basati sul FIQR adottati negli studi considerati e non coincide necessariamente con una remissione clinica globale della fibromialgia.

Inoltre, da studi sparsi in letteratura emergono una serie variegata di fattori che possono essere considerati nella valutazione prognostica del paziente con fibromialgia, in particolare il Panel sottolinea di prestare attenzione anche all'aspetto nutrizionale, benché la letteratura ancora non fornisce risultati conclusivi.

Un'indice di massa corporea nella norma sembra essere associato favorevolmente allo stato della malattia (ÇFakit et al. 2018; Rivera et al. 2023) e alla qualità di vita (Bulut et al. 2018). Uno studio sembra suggerire che un sonno regolare, una scolarizzazione elevata e un elevato reddito sembrano associati favorevolmente alla qualità di vita (Bulut et al 2018). Fattori ambientali atmosferici quali la pressione barometrica e l'umidità relativa potrebbero essere associati ai livelli di dolore e allo stato psicologico (Fagerlund AJ et al. 2019)

La salute mentale è un aspetto di rilevanza ormai riconosciuta nei pazienti con diagnosi di fibromialgia, nella quale è noto da tempo che la compresenza di disturbi psichiatrici come comorbidità sia elevata (Ciapparelli et al 2008). In particolare, la presenza di una diagnosi di disturbo da sintomi somatici (DSS) sembra essere associata a una prognosi meno favorevole in termini di qualità di vita e disabilità, così come la presenza di sintomi come gli acufeni, disturbi del tono dell'umore (ansia, depressione), l'alestitimia e diagnosi di disturbi psichiatrici concorrenti (Axelsson et al. 2020; Akay et al. 2022). Per eventi gravi come l'ideazione suicidaria e i tentativi di suicidio, in una revisione sistematica basata su 4 studi di coorte retrospettivi e 5 studi trasversali è stato osservato un rischio aumentato nei pazienti con fibromialgia rispetto alla popolazione generale, in particolare in presenza di fattori di rischio come diagnosi di disturbi psichiatrici, depressione, autocolpevolizzazione, emicrania, lombalgia cronica, obesità e dipendenza da farmaci (Gill et al. 2021). Inoltre, è stata riscontrata una correlazione significativa tra FIQR e il Plutchik suicide risk scale score ($r = 0.68$ $p < .0001$) (Calandre et al. 2011). In una casistica di 8186 pazienti con fibromialgia è stata osservata una morte

per suicidio del 4.4% rispetto all'1.4% della popolazione generale negli Stati Uniti (Wolfe et al. 2011), rischio che non è apparso aumentato in un altro studio dopo aggiustamento per la presenza di comorbidità psichiatriche (Ilgen et al. 2013).

Infine, nella fibromialgia è stato osservato che un'elevata catastrofizzazione del dolore e una bassa accettazione del dolore sono fenomeni associati a una prognosi sfavorevole in termini di disabilità (Varallo et al. 2021).

4.5 Considerazioni conclusive

Una linea guida nazionale aggiornata sulla FM è certamente uno strumento clinico fondamentale per il raggiungimento e il mantenimento dei migliori standard di cura e assistenza dei pazienti sul territorio italiano. Tuttavia, le presenti raccomandazioni presentano alcune limitazioni. In primo luogo, l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è condizionato alla data di fine della ricerca (30 ottobre 2025) e gli studi pubblicati in data successiva non sono stati inclusi nella discussione dell'evidenza scientifica. In secondo luogo, la maggior parte delle raccomandazioni è stata basata su una qualità delle evidenze bassa. Permangono inoltre criticità legate all'eterogeneità degli outcome, alla limitata durata dei trial, alla scarsità di studi head-to-head e di approcci fenotipo-specifici, nonché alla necessità di dati a lungo termine e di una più chiara definizione di remissione e obiettivi terapeutici. Si segnala, infine, che non vi erano studi inclusi che esplorassero aspetti di economia sanitaria. Tuttavia, quando possibile, gli aspetti di efficienza delle specifiche strategie sono stati considerati in queste raccomandazioni ai fini dell'applicazione al contesto sanitario italiano.

Il 30 settembre 2026, nella fase di finalizzazione della Linea Guida, sono stati pubblicati in Gazzetta Ufficiale gli aggiornamenti dei Livelli Essenziali di Assistenza, nell'ambito dei quali è riconosciuto per la prima volta l'inserimento della FM limitatamente alle forme molto severe (FIQR>82) tra le malattie o condizioni di esenzione (Decreto 3 agosto 2026, G.U. n. 227 30 settembre 2026). Le raccomandazioni contenute nel presente documento finale di linea guida, seppur sviluppate e approvate prima di tale pubblicazione, sono in linea con i suddetti aggiornamenti.

5. Revisione esterna

Una revisione esterna è stata condotta consultando 3 esperti che non fossero stati coinvolti a nessun titolo durante il processo di sviluppo della LG. La consultazione si è svolta mediante survey online (dal 30 settembre 2026 al 9 ottobre 2026, via REDcap®) ed è stato richiesto ad ogni revisore esterno di assegnare un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 9 (concordanza massima) e di fornire eventuali commenti per ciascuna raccomandazione. I revisori esterni non hanno aggiunto commenti rispetto alla valutazione espressa per il tramite della survey online. L'esito della consultazione è riportato in Appendice 7. La revisione esterna è stata condotta sulla versione 1.0 del 23/09/2026 del documento. L'esito della revisione esterna e le modifiche successive sono stati recepiti nella versione finale 1.1 del 09/10/2026.

6. Applicabilità

Le considerazioni su barriere e facilitazioni all'implementazione della LG sono riportate, laddove disponibili, nei commenti alle raccomandazioni e in Appendice 8.

7. Monitoraggio (*audit*) delle linee guida

Alla presente LG si accompagna uno strumento di *audit* basato su un questionario che potrà essere utilizzato su un campione di Centri che si occupano di malattie reumatiche nella pratica clinica allo scopo di monitorare l'aderenza alle raccomandazioni SIR (Appendice 9).

8. Piano di aggiornamento

La necessità di aggiornamento sarà rivalutata a distanza di 3 anni, come da indicazioni del SNLG dell'ISS. In caso di novità scientifiche rilevanti pubblicate in letteratura, sarà presa in considerazione una revisione parziale o completa di queste linee guida.

9. Indipendenza editoriale

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha fornito il supporto non economico, quale lo spazio per i *meeting*, i servizi di segreteria e i servizi digitali, con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti e senza alcuna influenza sul contenuto della linea guida. Inoltre, la SIR ha fornito un supporto economico e ha bandito un concorso riservato ai Soci SIR per l'assegnazione di contributi economici (premi) finalizzati alla formazione e alla collaborazione alla produzione di una linea guida per la pratica clinica. I membri dell'Evidence Review Team C. Crotti, N. Ughi, G. Cassone, M. Favretti e V. Venerito hanno ricevuto un contributo economico dalla SIR per la realizzazione di queste linee guida senza alcuna influenza sul contenuto della linea guida. Non è stato ricevuto alcun finanziamento da enti pubblici, dal settore commerciale e/o organizzazioni *no-profit* per la realizzazione di queste raccomandazioni.

I conflitti d'interesse sono stati gestiti in conformità con la modulistica pubblicata nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. I moduli di dichiarazione sui potenziali interessi sono stati raccolti a luglio 2025 prima dell'inizio delle attività e aggiornati a luglio 2026 in caso di segnalazione di cambiamenti rilevanti. Nessun membro del Panel ha dichiarato la presenza di potenziali interessi.

I moduli per la valutazione di potenziali conflitti d'interesse sono pubblicati in Appendice 11.

10. Appendici

Appendice 1. Quesiti clinici strutturati

I quesiti clinici sono stati strutturati secondo la metodologia PICO (*population, intervention, comparator, outcome*). Di seguito sono riportati solo i quesiti che hanno portato alla produzione di una raccomandazione. I quesiti sono riportati in lingua inglese in relazione alla metodologia originale di ricerca applicata.

QUESITI PICO

DIAGNOSI

1. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 1990 diagnostic criteria (I) when compared to expert clinical judgment?
2. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 2010 diagnostic criteria (I) when compared to expert clinical judgment?
3. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of Modified 2011 ACR criteria (I) when compared to expert clinical judgment?
4. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 2016 diagnostic criteria (I) when compared to expert clinical judgment?
5. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 1990 diagnostic criteria (I) when compared to ACR 2010 diagnostic criteria (C)?
6. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 1990 diagnostic criteria (I) when compared to modified 2011 ACR criteria (C)?
7. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 1990 diagnostic criteria (I) when compared to ACR 2016 criteria (C)?
8. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 2010 diagnostic criteria (I) when compared to modified 2011 ACR criteria (C)?
9. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of ACR 2010 diagnostic criteria (I) when compared to ACR 2016 criteria (C)?
10. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), what is the diagnostic accuracy (O) of modified 2011 ACR diagnostic criteria (I) when compared to ACR 2016 criteria (C)?

TRATTAMENTO

11. In people with FM (P), what is the impact of duloxetine (I) compared to no duloxetine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
12. In people with FM (P), what is the impact of amitriptyline (I) compared to no amitriptyline (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
13. In people with FM (P), what is the impact of tramadol (I) compared to no tramadol (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
14. In people with FM (P), what is the impact of gabapentin (I) compared to no gabapentin (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
15. In people with FM (P), what is the impact of pregabalin (I) compared to no pregabalin (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
16. In people with FM (P), what is the impact of cyclobenzaprine (I) compared to no cyclobenzaprine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
17. In people with FM (P), what is the impact of other antidepressants (SSRIs, other SNRIs, MAOIs) (I) compared to no other antidepressants (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

18. In people with FM (P), what is the impact of aerobic exercise (I) compared to no aerobic exercise (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
19. In people with FM (P), what is the impact of resistance/strength training (I) compared to no resistance training (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
20. In people with FM (P), what is the impact of aquatic exercise/hydrotherapy (I) compared to no aquatic exercise (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
21. In people with FM (P), what is the impact of combined exercise programs (I) compared to no exercise (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
22. In people with FM (P), what is the impact of cognitive behavioral therapy (CBT) (I) compared to no CBT (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?
23. In people with FM (P), what is the impact of CBT for insomnia (CBT-I) (I) compared to no CBT-I (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

Appendice 2. Valutazione degli outcome

Si riporta la sintesi della consultazione dei membri del Panel (n = 27/27, dal 18 agosto al 28 settembre 2025) e degli Stakeholder (n = 35; online survey dal 11 al 25 novembre 2025) sulla valutazione degli outcome attraverso una survey online via REDcap®. Gli esiti di voto sono riportati come media e deviazione standard (ds).

Classificazione degli outcome (metodo GRADE): legenda

Valutazione del Panel (n = 27)

<i>non importanti</i>			<i>importanti ma non essenziali</i>			<i>importanti ed essenziali</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Valutazione degli Stakeholder (n = 19/35)

<i>non importanti</i>			<i>importanti ma non essenziali</i>			<i>importanti ed essenziali</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

OUTCOME POSITIVI

1) Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, and predictive values - positive and negative).

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.3 (0.8)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	8.3 (0.8)	<i>concordanza massima</i>

OUTCOME NEGATIVI

1) Patient global assessment of disease (valutazione globale della malattia da parte del paziente)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.3 (1.4)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.5 (1.6)	<i>concordanza massima</i>

2) Pain (Dolore)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.3 (0.9)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.7 (1.4)	<i>concordanza massima</i>

3) Tenderness (Dolorabilità)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.2 (1.6)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.5 (1.6)	<i>concordanza massima</i>

4) Fatigue (astenia)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.9 (1.3)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.9 (1.3)	<i>concordanza massima</i>

5) Sleep disturbances (disturbi del sonno)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.1 (1.1)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	8.2 (0.9)	<i>concordanza massima</i>

6) Depression (Depressione)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.6 (1.2)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.2 (2.1)	<i>concordanza massima</i>

7) Cognitive Dysfunction (Disfunzioni Cognitive)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.4 (1.2)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	6.9 (2.0)	<i>importante ma non essenziali</i>

8) Anxiety (Ansia)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.0 (1.4)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.1 (1.7)	<i>concordanza massima</i>

9) Stiffness (Rigidità)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.4 (1.4)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	6.7 (1.7)	<i>concordanza massima</i>

10) Disability (Disabilità)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.5 (1.5)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.2 (2.2)	<i>concordanza massima</i>

11) Work disability (Disabilità lavorativa)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.6 (1.1)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.8 (1.0)	<i>concordanza massima</i>

12) Healthcare utilization (Utilizzo dei servizi sanitari)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.1 (1.4)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	6.9 (2.1)	<i>importante ma non essenziale</i>

13) Mortality (Mortalità)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	5.2 (2.1)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	5.2 (2.9)	<i>concordanza massima</i>

14) Health-related quality of life (Qualità di vita associata alla salute)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.0 (1.1)	<i>importante ed essenziale</i>
Stakeholder	7.9 (1.3)	<i>concordanza massima</i>

15) Serious adverse events (i.e. an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a birth defect.).

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.9 (1.9)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	7.0 (2.0)	<i>concordanza massima</i>

16) Non-serious adverse events (Eventi avversi non seri)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	5.6 (1.7)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	5.6 (1.6)	<i>concordanza massima</i>

17) Toxicity leading to discontinuation of the treatment (Tossicità che comporta la sospensione del trattamento)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.5 (1.5)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	7.4 (1.5)	<i>importante ed essenziale</i>

18) Specific adverse events (drowsiness, dizziness, nausea, weight gain, etc.) - Eventi avversi specifici (sonnolenza, vertigini, nausea, aumento di peso, ecc.)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.6 (1.2)	<i>importante ma non essenziale</i>
Stakeholder	7.7 (1.0)	<i>importante ed essenziale</i>

Appendice 3. Stringhe di ricerca

Stringhe (Parole chiave) delle linee guida utilizzate per la ricerca e l'aggiornamento dell'evidenza scientifica sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane nei limiti temporali sottoindicati.

L'aggiornamento include il periodo fino al 30 ottobre 2025.

1) Medline via Pubmed.

("Fibromyalgia"[MeSH Terms] OR Fibromyalgia*[All Fields] OR "Fibromyalgia Syndrome"[All Fields] OR "Myofascial Pain Syndrome"[All Fields] OR Fibromyositis*[All Fields] OR "Muscular Rheumatism"[All Fields] OR chronic NEAR/2 widespread NEAR/2 pain[All Fields] OR chronic NEAR/2 diffuse NEAR/2 pain[All Fields]) AND (Diagnosis[Mesh] OR Diagnosis[All Fields] OR "Classification criteria"[All Fields] OR "Diagnostic test*" [All Fields] OR "Drug Therapy"[Mesh] OR pharmacolog*[All Fields] OR medicat*[All Fields] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] OR antidepress*[All Fields] OR amitriptyline[All Fields] OR duloxetine[All Fields] OR milnacipran[All Fields] OR "Anticonvulsants"[Mesh] OR pregabalin[All Fields] OR gabapentin[All Fields] OR "Analgesics"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid"[Mesh] OR tramadol[All Fields] OR opioid*[All Fields] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR NSAID*[All Fields] OR cyclobenzaprine[All Fields] OR "muscle relaxant"[All Fields] OR "serotonin uptake inhibitor"[All Fields] OR SSRI*[All Fields] OR SNRI*[All Fields] OR "monoamine oxidase inhibitor"[All Fields] OR MAOI*[All Fields] OR Duloxetine[All Fields] OR naltrexone[All Fields] OR Prednisone[All Fields] OR glucocorticoid*[All Fields] OR corticosteroid*[All Fields] OR Cannabinoid*[All Fields] OR CBD[All Fields] OR THC[All Fields] OR "Monoclonal antibody*" [All Fields] OR Rozanolixizumab[All Fields] OR Palmitoiletanolamide[All Fields] OR PEA[All Fields] OR "Acetyl-L-carnitine"[All Fields] OR ALC[All Fields] OR ("Exercise"[Mesh] OR exercise[All Fields] OR training[All Fields] OR aerobic[All Fields] OR strength*[All Fields] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR "cognitive behav*" [All Fields] OR CBT[All Fields] OR "Acceptance and commitment therap*" [All Fields] OR ACT[All Fields] OR "Mindfulness-based stress reduction"[All Fields] OR mindfulness[All Fields] OR "Repetitive transcranial magnetic stimulation"[All Fields] OR rTMS[All Fields] OR "Transcutaneous Vagal Nerve stimulation"[All Fields] OR tVNS[All Fields] OR "Individual therap*" [All Fields] OR "group therap*" [All Fields] OR "Digital therap*" [All Fields] OR "Acupuncture"[Mesh] OR acupuncture[All Fields] OR "Hydrotherapy"[Mesh] OR hydrotherap*[All Fields] OR balneotherap*[All Fields] OR "Complementary Therapies"[Mesh] OR "alternative therap*" [All Fields] OR "Mind-Body Therapies"[Mesh] OR meditation[All Fields] OR yoga[All Fields] OR "tai chi"[All Fields] OR qigong[All Fields] OR massage[All Fields] OR "multicomponent therap*" [All Fields] OR biofeedback[All Fields] OR "physical therap*" [All Fields] OR physiotherap*[All Fields] OR "patient education"[All Fields] OR "self-management"[All Fields]) OR ("Balneology"[Mesh] OR "Mineral Waters"[Mesh] OR "Natural Springs"[Mesh] OR "Health Resorts"[Mesh] OR "Water"[Mesh] OR "Sulfur"[Mesh] OR "Minerals/therapeutic use"[Mesh] OR Balneo*[All Fields] OR Hydrotherap*[All Fields] OR Bath*[All Fields] OR (Spring*[All Fields] AND (hot[All Fields] OR warm*[All Fields] OR natural*[All Fields])) OR (Health*[All Fields] AND Resort*[All Fields]) OR Sulfur*[All Fields] OR (Therma*[All Fields] AND medicine*[All Fields]) OR Thalasso*[All Fields] OR "Spa therap*" [All Fields] OR Mud[All Fields] OR Muds[All Fields] OR Geother*[All Fields] OR Watershiatsu*[All Fields] OR Watsu*[All Fields] OR "Wellness cent*" [All Fields] OR Fangotherap*[All Fields] OR Pelotherap*[All Fields] OR Peloid*[All Fields] OR Peat[All Fields] OR Peats[All Fields] OR Ammotherap*[All Fields] OR "Mineral water*" [All Fields] OR "Health spa"[All Fields] OR "Health spas"[All Fields] OR "Health Resort*" [All Fields] OR Sandbath*[All Fields] OR "Sweat lodge"[All Fields] OR Sauna*[All Fields] OR "Water exerc*" [All Fields] OR "Water therap*" [All Fields] OR Crenotherap*[All Fields] OR steam*[All Fields])) AND (pain[All Fields] OR fatigue[All Fields] OR sleep[All Fields] OR "daily function*" [All Fields] OR "physical function*" [All Fields] OR disability[All Fields] OR "quality of life"[All Fields] OR "health-related quality"[All Fields] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy[All Fields] OR effective*[All Fields] OR safety[All Fields] OR "Pain Measurement"[Mesh] OR "Fatigue"[Mesh] OR "Sleep"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR Tenderness[All Fields] OR Depression[All Fields] OR "Cognitive dysfunction"[All Fields] OR Anxiety[All Fields] OR Stiffness[All Fields] OR mortality[All Fields] OR "tender point*" [All Fields] OR "Work disability"[All Fields] OR "Healthcare utilization"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[Mesh] OR sensitivity[All Fields] OR specificity[All Fields] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "predictive value*" [All Fields]) AND ("Case Reports"[Publication Type] OR "Case Report*" [All Fields] OR "Clinical Study"[Publication Type] OR "Clinical Stud*" [All Fields] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR

“Clinical Trial*”[All Fields] OR “Comparative Study”[Publication Type] OR “Comparative Stud*”[All Fields] OR “Controlled Clinical Trial”[Publication Type] OR “Controlled Clinical Trial*”[All Fields] OR “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Meta-Analysis”[All Fields] OR “Meta Anal*”[All Fields] OR “Metaanal*”[All Fields] OR “Metanal*”[All Fields] OR “Observational Study”[Publication Type] OR “Observational Stud*”[All Fields] OR “Multicenter Study”[Publication Type] OR “Multicenter Stud*”[All Fields] OR “Randomized Controlled Trial”[Publication Type] OR “Randomized Controlled Trial*”[All Fields] OR “Systematic Review”[Publication Type] OR “Systematic Review*”[All Fields] OR "systematic literature review"[All Fields] OR "evidence synthesis"[All Fields] OR "evidence based review"[All Fields] OR "comprehensive review"[All Fields]) AND English[Language] NOT ((animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms] OR child[MeSH Terms] OR adolescent[MeSH Terms]))

2) Embase via Embase

(‘Fibromyalgia’/exp OR ‘Fibromyalgia*’:ab,ti,kw OR ‘Fibromyalgia Syndrome’:ab,ti,kw OR ‘Myofascial Pain Syndrome’:ab,ti,kw OR ‘Fibromyositis*’:ab,ti,kw OR ‘Muscular Rheumatism’:ab,ti,kw OR ‘chronic widespread pain’:ab,ti,kw OR ‘chronic diffuse pain’:ab,ti,kw) AND (‘Diagnosis’/exp OR ‘Diagnosis’:ab,ti,kw OR ‘Disease classification’/exp OR ‘Classification criteria’:ab,ti,kw OR ‘Diagnostic test*’:ab,ti,kw OR ‘Drug Therapy’/exp OR ‘pharmacolog*’:ab,ti,kw OR ‘medicat*’:ab,ti,kw OR ‘antidepressant agent’/exp OR ‘antidepress*’:ab,ti,kw OR ‘amitriptyline’:ab,ti,kw OR ‘duloxetine’:ab,ti,kw OR ‘milnacipran’:ab,ti,kw OR ‘anticonvulsive agent’/exp OR ‘pregabalin’:ab,ti,kw OR ‘gabapentin’:ab,ti,kw OR ‘analgesic agent’/exp OR ‘opiate’/exp OR ‘tramadol’:ab,ti,kw OR ‘opioid*’:ab,ti,kw OR ‘nonsteroid antiinflammatory agent’/exp OR ‘NSAID*’:ab,ti,kw OR ‘cyclobenzaprine’:ab,ti,kw OR ‘muscle relaxant’:ab,ti,kw OR ‘serotonin uptake inhibitor’:ab,ti,kw OR ‘SSRI*’:ab,ti,kw OR ‘SNRI*’:ab,ti,kw OR ‘monoamine oxidase inhibitor’:ab,ti,kw OR ‘MAOI*’:ab,ti,kw OR ‘Duloxetine’:ab,ti,kw OR ‘naltrexone’:ab,ti,kw OR ‘Prednisone’:ab,ti,kw OR ‘glucocorticoid*’:ab,ti,kw OR ‘corticosteroid*’:ab,ti,kw OR ‘Cannabinoid*’:ab,ti,kw OR ‘CBD’:ab,ti,kw OR ‘THC’:ab,ti,kw OR ‘Monoclonal antibod*’:ab,ti,kw OR ‘Rozanolixizumab’:ab,ti,kw OR ‘Palmitoiletanolamide’:ab,ti,kw OR ‘PEA’:ab,ti,kw OR ‘Acetyl-L-carnitine’:ab,ti,kw OR ‘ALC’:ab,ti,kw OR (‘aerobic exercise’/exp OR ‘exercise’:ab,ti,kw OR ‘training’:ab,ti,kw OR ‘aerobic’:ab,ti,kw OR ‘strength*’:ab,ti,kw OR ‘cognitive behavioral therapy’/exp OR ‘cognitive behav*’:ab,ti,kw OR ‘CBT’:ab,ti,kw OR ‘Acceptance and commitment therap*’:ab,ti,kw OR ‘ACT’:ab,ti,kw OR ‘Mindfulness-based stress reduction’:ab,ti,kw OR ‘mindfulness’:ab,ti,kw OR ‘Repetitive transcranial magnetic stimulation’:ab,ti,kw OR ‘rTMS’:ab,ti,kw OR ‘Transcutaneous Vagal Nerve stimulation’:ab,ti,kw OR ‘tVNS’:ab,ti,kw OR ‘Individual therap*’:ab,ti,kw OR ‘group therap*’:ab,ti,kw OR ‘Digital therap*’:ab,ti,kw OR ‘acupuncture’:ab,ti,kw OR ‘hydrotherapy’/exp OR ‘hydrotherap*’:ab,ti,kw OR ‘balneotherap*’:ab,ti,kw OR ‘alternative medicine’/exp OR ‘Complementary Therap*’:ab,ti,kw OR ‘alternative therap*’:ab,ti,kw OR ‘Mind-Body Therapies’:ab,ti,kw OR ‘meditation’:ab,ti,kw OR ‘yoga’:ab,ti,kw OR ‘tai chi’:ab,ti,kw OR ‘qigong’:ab,ti,kw OR ‘massage’:ab,ti,kw OR ‘multicomponent therap*’:ab,ti,kw OR ‘biofeedback’:ab,ti,kw OR ‘physical therap*’:ab,ti,kw OR ‘physiotherap*’:ab,ti,kw OR ‘patient education’:ab,ti,kw OR ‘self-management’:ab,ti,kw) OR (‘balneotherapy’/exp OR ‘mineral water’/exp OR ‘natural spring’/exp OR ‘health center’/exp OR ‘water’/exp OR ‘sulfur’/exp OR ‘Mineral*/therap* use’:ab,ti,kw OR ‘Balneo*’:ab,ti,kw OR ‘Hydrotherap*’:ab,ti,kw OR ‘Bath*’:ab,ti,kw OR (‘Spring*’:ab,ti,kw AND (‘hot’:ab,ti,kw OR ‘warm*’:ab,ti,kw OR ‘natural*’:ab,ti,kw)) OR (‘Health*’:ab,ti,kw AND ‘Resort*’:ab,ti,kw) OR ‘Sulfur*’:ab,ti,kw OR (‘Therma*’:ab,ti,kw AND ‘medicine*’:ab,ti,kw) OR ‘Thalasso*’:ab,ti,kw OR ‘Spa therap*’:ab,ti,kw OR ‘Mud’:ab,ti,kw OR ‘Muds’:ab,ti,kw OR ‘Geother*’:ab,ti,kw OR ‘Watershiatsu*’:ab,ti,kw OR ‘Watsu*’:ab,ti,kw OR ‘Wellness cent*’:ab,ti,kw OR ‘Fangotherap*’:ab,ti,kw OR ‘Pelotherap*’:ab,ti,kw OR ‘Peloid*’:ab,ti,kw OR ‘Peat’:ab,ti,kw OR ‘Peats’:ab,ti,kw OR ‘Ammotherap*’:ab,ti,kw OR ‘Mineral water*’:ab,ti,kw OR ‘Health spa’:ab,ti,kw OR ‘Health spas’:ab,ti,kw OR ‘Health Resort*’:ab,ti,kw OR ‘Sandbath*’:ab,ti,kw OR ‘Sweat lodge’:ab,ti,kw OR ‘Sauna*’:ab,ti,kw OR ‘Water exerc*’:ab,ti,kw OR ‘Water therap*’:ab,ti,kw OR ‘Crenotherap*’:ab,ti,kw OR ‘steam*’:ab,ti,kw)) AND (‘pain’:ab,ti,kw OR ‘fatigue’:ab,ti,kw OR ‘sleep’:ab,ti,kw OR ‘daily function*’:ab,ti,kw OR ‘physical function*’:ab,ti,kw OR ‘disability’:ab,ti,kw OR ‘quality of life’:ab,ti,kw OR ‘health-related quality’:ab,ti,kw OR ‘Treatment Outcome’/exp OR ‘efficacy’:ab,ti,kw OR ‘effective*’:ab,ti,kw ‘safety’:ab,ti,kw OR ‘Pain Measurement’/exp OR ‘Fatigue’/exp OR ‘Sleep’/exp OR ‘Quality of Life’/exp OR ‘Tenderness’:ab,ti,kw OR ‘Depression’:ab,ti,kw OR ‘Cognitive dysfunction’:ab,ti,kw OR ‘Anxiety’:ab,ti,kw OR ‘Stiffness’:ab,ti,kw OR ‘mortality’:ab,ti,kw OR ‘tender

point*:ab,ti,kw OR 'Work disability':ab,ti,kw OR 'Healthcare utilization':ab,ti,kw OR 'sensitivity and specificity'/exp OR sensitivity:ab,ti,kw OR specificity:ab,ti,kw OR 'Predictive Value'/exp OR 'predictive value*':ab,ti,kw) AND ('Case report'/exp OR 'Case Report*':ab,ti,kw OR 'Clinical study'/exp OR 'Clinical Stud*':ab,ti,kw OR 'Clinical trial'/exp OR 'Clinical Trial*':ab,ti,kw OR 'Comparative Study'/exp OR 'Comparative Stud*':ab,ti,kw OR 'Controlled Clinical Trial'/exp OR 'Controlled Clinical Trial*':ab,ti,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'Meta-Analysis':ab,ti,kw OR 'Meta Anal*':ab,ti,kw OR 'Metaanal*':ab,ti,kw OR 'Metanal*':ab,ti,kw OR 'Observational Study'/exp OR 'Observational Stud*':ab,ti,kw OR 'Multicenter Study'/exp OR 'Multicenter Stud*':ab,ti,kw OR 'Randomized Controlled Trial'/exp OR 'Randomized Controlled Trial*':ab,ti,kw OR 'Systematic Review'/exp OR 'Systematic Review*':ab,ti,kw OR 'systematic literature review':ab,ti,kw OR 'evidence synthesis':ab,ti,kw OR 'evidence based review':ab,ti,kw OR 'comprehensive review':ab,ti,kw) AND [english]/lim AND [humans]/lim NOT ('child'/exp OR 'infant'/exp OR 'adolescent') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

3) Cochrane via Cochrane

MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees

Appendice 4. Evidence Profile

A seguire è sintetizzata solo l'evidenza scientifica ottenuta dalla ricerca sistematica. Le tabelle sono organizzate per PICO. Gli studi inclusi sono sintetizzati nelle tabelle delle caratteristiche degli studi e per gli studi controllati randomizzati e non randomizzati sono state strutturate le tabelle *Evidence Profile*. Le tabelle sono organizzate per PICO. La qualità dell'evidenza in conformità con il metodo GRADE attraverso l'analisi dei seguenti domini: *limitations* (Quantificazione del Rischio di Bias), *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision* e *bias di pubblicazione*. La valutazione ha tenuto conto anche dei 3 criteri per l'eventuale upgrading degli studi osservazionali (dimensione dell'effetto, relazione dose-risposta e considerazione dei fattori confondenti). Il giudizio complessivo sulla qualità dell'evidenza è stato riportato nelle tabelle *Evidence Profile* utilizzando i termini "elevata", "moderata", "bassa" e "molto bassa" in base all'impatto atteso sulla fiducia riposta nella stima dell'effetto e in conformità con il metodo GRADE.

La bibliografia è riportata nell'Appendice 10.

Le tabelle delle Evidence Profile sono redatte in lingua inglese per omogeneità in relazione alla necessità di mantenere la terminologia GRADE utilizzata.

PICO 1–10.

In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), which validated diagnostic criteria and assessment tools (I) demonstrate the highest diagnostic accuracy (in terms of sensitivity, specificity, and predictive values) (O) when compared to expert clinical judgment or alternative diagnostic frameworks (C)?

P – adults (≥ 18 years) with suspected FM

I – validated diagnostic criteria and assessment tools*

C – clinical judgment or alternative diagnostic frameworks*

O – diagnostic accuracy (in terms of sensitivity, specificity, and predictive values)

*Sono state considerate le diverse combinazioni tra i seguenti criteri: American College of Rheumatology (ACR) 1990 diagnostic criteria, ACR 2010 diagnostic criteria, Modified 2011 ACR diagnostic criteria, ACR 2016 diagnostic criteria.

Tab. 1a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alle PICO 1–10.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
Outcome: Sensitivity (Se) and Specificity (Sp)					
Wolfe F, 2016	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	Cases ACR 1990 positive patients Controls 1) patients who previously were diagnosed with fibromyalgia but did not meet criteria at the time of the study ("prior fibromyalgia") 2) patients with arthritis related pain disorders who never had a fibromyalgia diagnosis.	ACR 1990 vs ACR 2010/2011	-Sensitivity (Se) -Specificity (Sp) 6,411 subjects from 14 studies Against 1990, the 2010/2011 criteria: - Se 86% - Sp 90% 2010/2011 criteria led to misclassification when applied to regional pain syndromes, but when a modified widespread pain criterion (the "Generalized pain criterion") was added misclassification was eliminated <i>This revision combines physician and questionnaire criteria, minimizes misclassification of regional pain disorders, and eliminates the previously confusing recommendation regarding diagnostic exclusions. The physician-based criteria are valid for individual patient diagnosis. The self-report version of the criteria are not valid for clinical diagnosis in individual patients, but are valid for research studies. These changes allow the criteria to function as diagnostic criteria, while still being useful for classification.</i>

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
					<p>CRITERIA SET:</p> <p>- A patient satisfies modified 2016 fibromyalgia criteria if the following 3 conditions are met:</p> <p>(1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity scale (SSS) score ≥ 5 OR WPI 4–6 and SSS score ≥ 9.</p> <p>(2) Generalized pain, defined as pain in at least 4 of 5 regions, must be present. Jaw, chest, and abdominal pain are not included in generalized pain definition.</p> <p>(3) Symptoms have been generally present for at least 3 months.</p> <p>(4) A diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnoses. A diagnosis of fibromyalgia does not exclude the presence of other clinically important illnesses.</p> <p>1) WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19</p> <p>2) Symptom Severity Scale (SSS) score: Fatigue Waking unrefreshed Cognitive symptoms</p> <p>For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale: 0 = no problem 1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent 2 = moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level 3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems</p> <p>The Symptom Severity Scale (SSS) Score: is the sum of the severity scores of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) (0-9) plus the sum (0-3) of the number of the following symptoms the patient has been bothered by that occurred during the previous 6 months: 1) headaches (0-1) 2) pain or cramps in lower abdomen (0-1) 3) and depression (0-1). The final Symptom Severity Score is between 0 and 12.</p> <p>The Fibromyalgia Severity (FS) Scale is the sum of the WPI and SSS.</p> <p>* Not included in generalized pain definition The FS scale is also known as the Polysymptomatic Distress (PSD) scale.</p> <p><i>This revision makes the following changes to the fibromyalgia criteria:</i></p> <p>1) Changes criterion 1 to “Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and Symptom Severity Scale (SSS) score ≥ 5 OR WPI 4–6 and SSS score ≥ 9.” (WPI minimum must be ≥ 4 instead of previous ≥ 3)</p> <p>2) Adds a generalized pain criterion (criterion 2), and one that is different from the 1990 widespread pain definition. The definition is: “Generalized pain is defined as pain in at least 4 of 5 regions. In this definition, jaw, chest and abdominal pain are not evaluated as part of the generalized pain definition.”</p>

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
					<p>3. Standardizes and makes 2010 and 2011 criterion (criterion 3) wording the same: "Symptoms have been generally present for at least 3 months.</p> <p>4) Removes the exclusion that regarding disorders that could (sufficiently) explain the pain (criterion 4) and adds the following text: "A diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnoses. A diagnosis of fibromyalgia does not exclude the presence of other clinically important illnesses."</p>
Wolfe F, 1990	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases</p> <ul style="list-style-type: none"> -Primary Fibromyalgia ("usual method diagnosis") -Secondary or concomitant fibromyalgia ("usual method diagnosis") with diagnostic criteria also for classical or definite rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knee or hand, low back pain syndromes, cervical pain syndromes or combinations) <p>Controls</p> <ul style="list-style-type: none"> - age-/sex-matched subjects with neck or low back pain syndromes, local(regional) tendinitis, trauma-related pain syndromes, possible (not satisfying diagnostic criteria) systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis or similar disorders. - age-/sex-matched subjects with diagnostic criteria also for classical or definite rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knee or hand, low back pain syndromes, cervical pain syndromes or combinations) AND without fibromyalgia 	<ul style="list-style-type: none"> -Dolorimetry (Dolorimeter tool) -Tender points (palpation with the ulp of the thumb or the first 2 oe 3 fingers at a pressure of about 4 kg) at 24 sites -Skinfold tenderness -Widespread pain defined as all the following present: pain on the left side of the body, on the right side of the body, above the waist, below the waist -Fatigue -Sleep disturbances -Poor Sleep -morning stiffness -Anxiety -Depression -Irritable bowel syndrome -Headaches -Raynaud's phenomenon -Sicca sympoms -Humidity -Warmth -Cold -Weather change 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity (Se) - Specificity (Sp) - Odds Ratio (OR) <p>558 patients, 293 cases, 265 controls</p> <ul style="list-style-type: none"> -15+ painful regions OR 9.5, Se 55.6%, Sp 87.2% -Widespread pain OR 15.6, 97.6%, 30.9% -Fatigue OR 5.8, Se 81.4%, Sp 60.8% -Sleep disturbances OR 6.9, Se 74.6, Sp 73.1 -morning stiffness OR 2.2, Se 77.0%, Sp 57.3% -Anxiety OR 3.3, 47.8%, Sp 78.4% -Paresthesias, OR 4.3, Se 62.8%, Sp 64.4% -Irritable bowel syndrome OR 3.6, Se 29.6%, Sp 87.4% -Headache OR 2.7, Se 52.8%, Sp 72.6% -Depression Se 31.5%, Sp 87.4% -Sicca symptoms Se 35.8%, Sp 77.0% -Raynaud's phenomenon Se 16.7%, Sp 90.4% -Dolorimetry scores P <0.001, 6 sites Se 68.6%, Sp 76.2% -Tender points palpation scores and counts P<0.001, 11 of 18 tender points Se 90.1% Sp 77.7% -Skinfold tenderness P<0.001, at trapezius Se 60.3%, Sp 83.3% <p>CRITERIA SET:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Widespread pain and 11 of 18 Tender points -Overall fibromyalgia syndrome Se 88.4% Sp 81.1% -Primary Fibromyalgia Se 88.6% Sp 80.7% -Secondary-concomitant Fibromyalgia Se 88.1% Sp 81.5% <p>Widespread pain: in addition, axial skeletal (cervical, thoracic, low back) pain must be present, shoulder and buttock are considered sides, low back is lower segment pain.</p> <p>18 tender point sites: occiput, low cervical, trapezius, supraspinatus, second rib, lateral epicondyle, gluteal, grater trochanter, knee. Approximate force of 4 kg, patient must say "painful" not only "tender"</p>
Wolfe F, 2011	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> -diagnosis of fibromyalgia (clinical diagnosis) <p>Controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osteoarthritis or with other noninflammatory rheumatic conditions, 	<ul style="list-style-type: none"> -widespread pain questionnaire (score 0-19) -symptom scale questionnaire on fatigue, trouble thinking or remembering, and waking up tired (unrefreshed) (score 0-12) -Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36), physical component summary score and mental health scale 	<ul style="list-style-type: none"> -Sensitivity (Se) -Specificity (Sp) -Miss-classification rates (%) -Correlation (Pearson correlation coefficient, Lin's concordance coefficient) <p>729 patients with fibromyalgia, 6504 controls (855 with osteoarthritis or with other noninflammatory rheumatic conditions, 439</p>

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
			with systemic lupus erythematosus and 5210 with rheumatoid arthritis.	<ul style="list-style-type: none"> -Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ) -fatigue, disturbed sleep, and pain by visual analog scales (VAS). - presence of somatic symptoms(count 0-37) - Symptom Intensity Scale (SI) = WPI + VAS fatigue scale scores - fibromyalgians scale (FS) = 0–19 WPI + the modified 4-item 0–12 (range 0–31) 	<p>with systemic lupus erythematosus, and 5210 with rheumatoid arthritis)</p> <p>An FS score ≥ 13 best separated modified ACR 2010 criteria+ and criteria– patients, classifying 93.0% correctly, with a sensitivity of 96.6% and a specificity of 91.8% in the study population</p> <p>We modified the ACR diagnostic criteria for fibromyalgia to be applicable to survey research and then applied the modified criteria to patients with rheumatic disease who were enrolled in a longitudinal observational study.</p> <p>The FS can also be applied directly to FM severity, enabling measurement within the group of FM-diagnosed patients. The median score among modified ACR 2010 criteria+ patients is 19, a value that could be a benchmark for FM severity.</p> <p>Correlations between the FS, Symptom severity scale and revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), and the SF-36 domain scales were similar.</p> <p>The modification that we made to the ACR 2010 diagnostic criteria was to substitute a count of 3 symptoms for the physician’s (0–3) evaluation of the extent of somatic symptom intensity</p> <p>CRITERIA SET: A patient satisfies modified ACR 2010 fibromyalgia diagnostic criteria if the following 3 conditions are met: (1) Widespread Pain Index ≥ 7 and Symptom Severity Score ≥ 5 or Widespread Pain Index between 3–6 and Symptom Severity Score ≥ 9. (2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months. (3) The patient does not have a disorder that would otherwise sufficiently explain the pain.</p> <p>a) Widespread Pain Index (WPI): Note the number of areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19</p> <p>b) Symptom Severity Score: Fatigue; Waking unrefreshed; Cognitive symptoms. The Symptom Severity Score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) plus the sum of the number of the following symptoms occurring during the previous 6 months: headaches, pain or cramps in lower abdomen, and depression (0–3). The final score is between 0 and 12.</p> <p>The ACR 2010 diagnostic criteria and the modified ACR 2010 indicate that symptoms should be present for at least 3 months. The ACR 2010 criteria items, however, specify a shorter period of evaluation (7 days). Except for the 3 somatic symptoms, the modified ACR 2010 criteria also use the period of 7 days.</p>
Kang JH, 2019	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases:</p> <p>-Fibromyalgia</p> <p>Controls:</p>	<p>ACR 2016 revised criteria</p> <p>Vs</p>	<p>-Sensitivity (Se)</p> <p>-Specificity (Sp)</p> <p>- Receiver operating characteristic area under the curve (ROC AUC)</p>

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
			- various rheumatological disorders, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, osteoarthritis, and myofascial pain syndrome	ACR 1990, 2010, 2011	<p>-Correlation analysis (Spearman coefficient)</p> <p>-Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), -the EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D), - the Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MD-HAQ).</p> <p>175 subjects (86 patients with Fibromyalgia and 89 controls)</p> <p>Se 93.1% Sp 90.7% ROC AUC 0.966</p> <p><i>The revised criteria correlated significantly with the revised FIQ score ($P < .001$), the EQ-5D score ($P < .001$), and the MD-HAQ score ($P < .001$).</i></p> <p><i>The area under the receiver operating characteristic curve of the revised criteria was higher than those of the 1990, 2010, and 2011 criteria.</i></p>
Stewart JA, 2019	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases & Controls</p> <p>- different chronic functional pain syndromes</p> <p>Excluded:</p> <p>- acute psychosis, severe addiction, primarily neurological, primarily inflammatory diseases</p>	<p>ABC indicators</p> <p>- A: algesia (hyperalgesia operationalized through pain pressure algometry)</p> <p>- B: Bilateral axially-symmetrical pain (operationalized through pain drawings or clinical examination)</p> <p>- C: Chronic distress (operationalized through standardized questionnaires or Symptom Severity Score 2011)</p> <p>Vs</p> <p>ACR 2011</p> <p>- Symptom Severity Score (SSS)</p> <p>- widespread pain index (WPI)</p>	<p>- Sensitivity (Se)</p> <p>- Specificity (Sp)</p> <p>- Diagnostic odds ratios (DOR)</p> <p>- Correct classification rates</p> <p>409 patients with functional pain syndromes were Included (169 patients with whole-body pain and 240 patients with non-whole-body pain)</p> <p>Se:</p> <p>- ABC: 62.3% - ACR 2011: 75.5%</p> <p>Sp:</p> <p>- ABC: 88.3% - ACR 2011: 68.1%</p> <p>DOR:</p> <p>- ABC: 12.47 (CI: 7.30–21.28) - ACR 2011: 6.56 (CI: 4.17–10.31)</p> <p>Correct classification rate:</p> <p>- ABC: 78.3% - ACR 2011: 71.0%</p> <p><i>With the ABC indicators, the specificity of FM diagnosis is substantially above that of the 2011 criteria, which tend to “over-diagnose” FM. Additionally, while the sensitivity is 13.2% below the 2011 criteria’s sensitivity, the overall discriminative ability (DOR) of the proposed clinical indicators is substantially higher than that of the 2011 criteria.</i></p>
Salaffi F, 2020	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases:</p> <p>-Fibromyalgia (clinical diagnosis)</p> <p>Controls:</p> <p>-Patients with chronic widespread pain</p>	<p>ACR 2016 revised criteria</p> <p>Vs</p> <p>ACR 2011 Criteria and the modified Fibromyalgia Assessment Status (FAS)</p>	<p>- Sensitivity (Se)</p> <p>- Specificity (Sp)</p> <p>-Correct classification</p> <p>732 (405 with FM and 327 with other common chronic pain problems)</p>

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
			secondary to common chronic pain problems		<p>ACR 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se 78.0% -Sp 90.5% -Correct classification 83.6% <p>ACR 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se 79.8% -Sp 91.7% -Correct classification 85.1% <p>Modified FAS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se 84.2% -Sp 89.0% <p><i>There is a considerable agreement between criteria-based diagnoses of Fibromyalgia. The modified FAS had comparable characteristics</i></p>
Bruun KD, 2022	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibromyalgia (clinical diagnosis and the following requirements: a. pain in all four body quadrants and axially for at least three months and b. minimum 8 of 18 positive tender points) <p>Controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patients with high impact chronic pain referred for pain rehabilitation. 	ACR 2016 revised criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity (Se) - Specificity (Sp) <p>215 subjects (45% with fibromyalgia, 55% controls)</p> <p>Se 88.5%</p> <p>Sp 81.5%</p> <p><i>The 2016 diagnostic criteria showed sufficient discriminatory properties among patients with high impact chronic pain referred to tertiary care in two pain rehabilitation centers.</i></p>
Outcome: Ability to discriminate (Receiver operating characteristic area under the curve – ROC AUC)					
Wolfe F, 2016	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibromyalgia (clinical diagnosis) <p>Controls</p> <ul style="list-style-type: none"> - Noninflammatory painful disorders, such as degenerative neck and back pain syndromes or regional disorders, osteoarthritis, tendinitis, or similar disorders (sex/age ± 10 yrs old matching) 	<p>ACR 2010</p> <ul style="list-style-type: none"> - physician-based (MD) widespread pain index (WPI) - MD symptom severity (SS) scale - MD polysymptomatic distress (PSD) scale - MD diagnosis - Tender points <p>Vs</p> <p>ACR 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient based (PT) widespread pain index (WPI) - PT symptom severity (SS) scale - PT polysymptomatic distress (PSD) scale - PT diagnosis 	<p>-Receiver operating characteristic area under the curve (ROC AUC)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Agreement (%) -Concordance (kappa, Lin's coefficient - LCC) <p>514 patients with fibromyalgia</p> <p><i>"In summary, 2010 criteria and 2011 criteria can both work well. The 2011 criteria are much better for research because of multiple examiners (the patients) and the ease of assessment. For clinical diagnosis, use of patient questionnaires and physician oversight and review, including interview and examination, can be effective and produce the results desired by the 2010 criteria. Use of the PSD scale enhances diagnostic information."</i></p> <p>MD diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> -ROC = 0.893 (0.851–0.934) <p>PT diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> -ROC = 0.855 (0.808–0.902) <p>MD WPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROC = 0.871 (0.832–0.910) <p>PT WPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROC = 0.840 (0.795–0.885) <p>Tender points:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs MD PSD, ROC = 0.779 - vs PT PSD, ROC = 0.702 <p>PT vs MD diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 83.7%, k = 0.67

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
					<p>PT vs MD WPI: - 83.5%, k = 0.66, LCC = 81.8%</p> <p>MD vs PT PSD - LCC = 85.7%</p> <p>MD vs PT SS - LCC = 79.3%</p>
Outcome: Misclassification rates (%)					
Wolfe F, 2010	Non-RCT (Cross-sectional)	Single-point time frame	<p>Cases: -Fibromyalgia (clinical grounds or by the 1990 ACR classification criteria)</p> <p>Controls: - noninflammatory painful disorders such as degenerative neck and back pain syndromes or regional disorders, osteoarthritis, tendonitis, or similar disorders who had not been diagnosed previously as having fibromyalgia and who were of the same sex and were no more than 10 years younger or 10 years older than the fibromyalgia case</p> <p>- Patients with any inflammatory rheumatic disorder (e.g., rheumatoid arthritis), active cancer, fractures, defined neuropathic causes of pain, or other nonrheumatic causes for pain were excluded</p>	<p>- Patients Widespread pain index [WPI] (regional pain scale)</p> <p>-Patient Somatic symptom scale: blurred vision or problems focusing; dry eyes; ringing in ears; hearing difficulties; mouth sores; dry mouth; loss of or change in taste; headache; dizziness; fever; chest pain; shortness of breath; wheezing (asthma); loss of appetite; nausea; heartburn; indigestion or belching; pain or discomfort in the upper abdomen (stomach); liver problems; pain or cramps in the lower abdomen (colon); diarrhea (frequent, explosive watery bowel movements, severe); constipation; black or tarry stools (not from iron); vomiting; joint pain; joint swelling; low back pain; muscle pain; neck pain; weakness of muscles; tiredness (fatigue); depression; insomnia; nervousness (anxiety); seizures or convulsions; trouble thinking or remembering; easy bruising; hives or welts; itching; rash; loss of hair; red, white, and blue skin color changes in fingers on exposure to cold or with emotional upset; sun sensitivity (unusual skin reaction, not sunburn); yellow skin or eyes (jaundice); fluid-filled blisters; numbness/ tingling/burning; swelling of the hands, legs, feet, or ankles (not due to arthritis); irritable bowel syndrome; faintness; frequent urination; painful urination; pain, fullness, or discomfort in the bladder region; sensitivity to bright lights, loud noises, or odors; fatigue severe enough to limit daily activity; tender lymph nodes; or frequent sore throats.</p> <p>- the ACR tender point count (0 –18)</p> <p>-Physician somatic symptom scale: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing</p>	<p>-Misclassification rates (%)</p> <p>514 subjects, 258 cases, 256 controls</p> <p>The 2010 case definition of fibromyalgia correctly classifies 88.1% of cases classified by the 1990 ACR classification criteria, and does not require a physical or tender point examination.</p> <p>The ACR 2010 diagnostic criteria increased the sensitivity to FM clinicians' diagnosis by about 18% compared with the ACR 1990 criteria. In that study, 38% of patients satisfied ACR 1990 classification criteria and 45% satisfied the ACR 2010 diagnostic criteria</p> <p>CRITERIA SET: A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met: 1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3–6 and SS scale score ≥ 9. 2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months. 3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.</p> <p>a) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.</p> <p>b) SS scale score: Fatigue Waking unrefreshed Cognitive symptoms The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.</p> <p>* Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms. taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity,</p>

Author, Year	Design	Duration	Population	Diagnostic tool(s)	Findings
				difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms	hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms.

Tab. 1b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 1–10)

Certainty Assessment							Test outcome			Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Total Sample	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sensitivity											
True positive (TP) rate = TP count / (TP count + False negative [FN] count)											
Wolfe F, 2016											
Se (%) ACR 2010/2011 criteria vs ACR 1990 criteria (reference standard)											
14	Non-RCT (cross-sectional)	Very serious*	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	6411 (cases and control counts N/A)	Pooled Se 86.0 % (85.1, 86.8)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TP 172 (170, 174) FN 28 (26, 30) -Pr 50% TP 430 (426, 434) FN 70 (66, 75) -Pr 80% TP 688 (681, 694) FN 112 (106, 119)	Low ⊗⊗ ○○	TP would receive adequate treatment and FN would not be undertreated
Stewart JA, 2019											
Se (%) ACR 2011 criteria vs whole-body pain clinical definition (reference standard)											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Serious#	Not serious	Serious°	Not serious	Undetected	409 (169 cases, 240 controls)	Se 75.5% (71.1, 79.6)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TP 151 (142, 159) FN 49 (41, 58) -Pr 50% TP 378 (356, 398) FN 123 (102, 145) -Pr 80% TP 604 (569, 637) FN 196 (163, 231)	Low ⊗⊗ ○○	TP would receive adequate treatment and FN would not be undertreated
Kang JH, 2019											
Se (%) ACR 2016 criteria vs ACR 1990/2010/2011 (reference standard)											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Serious^	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	175 (86 cases, 89 controls)	Se 93.1% (88.3, 96.4)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TP 186 (177, 193) FN 14 (7, 23) -Pr 50% TP 466 (442, 482) FN 35 (18, 59) -Pr 80% TP 745 (706, 771) FN 55 (29, 94)	Moderate ⊗⊗⊗○	TP would receive adequate treatment and FN would not be undertreated
Salaffi, 2020											
Se (%) ACR 2016 criteria vs ACR 2011 (reference standard)											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	732 (405 cases, 327 controls)	Se 78.0% (74.8, 81.0)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TP 156 (150, 162) FN 44 (38, 50)	High ⊗⊗⊗⊗	TP would receive adequate treatment and FN would not be undertreated

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

									-Pr 50% TP 390 (374, 405) FN 110 (95, 126)		
									-Pr 80% TP 624 (598, 648) FN 176 (152, 202)		
Brun KD, 2021											
Se (%) ACR 2016 criteria vs clinical diagnosis by expert opinion											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Serious§	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	215 (97 cases, 118 controls)	Se 88.5% (83.3, 92.3)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TP 177 (167, 185) FN 23 (15, 33) -Pr 50% TP 443 (417, 462) FN 57 (38, 83) -Pr 80% TP 708 (666, 738) FN 92 (62, 134)	Moderate ⊗⊗⊗○	TP would receive adequate treatment and FN would not be undertreated
Specificity											
True negative (TN) rate = TN count / (TN count + False positive [FP] count)											
Sp (%) ACR 2010/2011 criteria vs ACR 1990 criteria (reference standard)											
Wolfe F, 2016											
14	Non-RCT (cross-sectional)	Very serious*	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	6411 (TN count and FP count N/A)	Pooled Sp 90.0 % (89.2, 90.7)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TN 720 (714, 726) FP 80 (74, 86) -Pr 50% TN 450 (446, 454) FP 50 (46, 54) -Pr 80% TN 180 (178, 181) FP 20 (19, 22)	Low ⊗⊗ ○○	TN would be reassured and FP would not be overtreated
Stewart JA, 2019											
Se (%) ACR 2011 criteria vs whole-body pain clinical definition (reference standard)											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Serious#	Not serious	Serious°	Not serious	Undetected	409 (169 cases, 240 controls)	Sp 68.1% (63.5, 72.7)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TN 545 (508, 582) FP 255 (218, 292) -Pr 50% TN 340 (317, 363) FP 160 (137, 183) -Pr 80% TN 136 (127, 145) FP 64 (55, 73)	Low ⊗⊗ ○○	TN would be reassured and FP would not be overtreated
Kang JH, 2019											
Sp (%) ACR 2016 criteria vs ACR 1990/2010/2011 (reference standard)											
1	Non-RCT (cross-sectional)	Serious^	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	175 (86 cases, 89 controls)	Sp 90.1% (85.6, 94.7)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TN 721 (685, 758) FP 79 (42, 115) -Pr 50% TN 451 (428, 474) FP 50 (27, 72)	Moderate ⊗⊗⊗○	TN would be reassured and FP would not be overtreated

									-Pr 80% TN 180 (171, 189) FP 20 (11, 29)		
Salaffi, 2020											
Sp (%) ACR 2016 criteria vs ACR 2011 (reference standard)											
I	Non-RCT (cross-sectional)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	732 (405 cases, 327 controls)	Sp 90.5% (88.1, 92.5)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TN 724 (705, 740) FP 76 (60, 95) -Pr 50% TN 453 (441, 463) FP 47 (37, 59) -Pr 80% TN 181 (176, 185) FP 20 (15, 24)	High ⊗⊗⊗⊗	TN would be reassured and FP would not be overtreated
Brun KD, 2021											
Sp (%) ACR 2016 criteria vs clinical diagnosis by expert opinion											
I	Non-RCT (cross-sectional)	Serious§	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	215 (97 cases, 118 controls)	Sp 81.5% (75.5, 86.4)	Results per 1000 patients tested with assumed prevalence (Pr): -Pr 20% TN 652 (604, 691) FP 148 (109, 196) -Pr 50% TN 408 (378, 432) FP 92 (68, 122) -Pr 80% TN 163 (151, 173) FP 37 (27, 49)	Moderate ⊗⊗⊗○	TN would be reassured and FP would not be overtreated

*High risk of bias in terms of patient selection, index test(s) and reference standard according to QUADAS-2 assessment

^ High risk of bias in terms of patient selection according to QUADAS-2 assessment

High risk of bias in terms of index test(s) according to QUADAS-2 assessment

°Cases and controls with chronic functional pain syndromes, rheumatic disorders not included

§ High risk of bias due to unclear definition of the following QUADAS-2 items: patient selection, index test(s), reference standard

N/A, not available

PICO 11.

In adults (>18 years) with FM (P), what is the impact of duloxetine (I) compared to no duloxetine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (>18 years) with FM

I – duloxetine

C – no duloxetine

O1 – disease-related outcomes

O2 – treatment-related adverse events

Tab. 2a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 11.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DOLORE					
Welsch P, 2018	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	6918 pazienti, 15 studi	Duloxetina	Effetto clinicamente significativo della duloxetina rispetto al placebo
DISTURBO DELL'UMORE: DEPRESSIONE					
Welsch P, 2018	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	6478 pazienti, 14 studi	Duloxetina	Effetto clinicamente significativo

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
					della duloxetina rispetto al placebo
DISTURBO DELL'UMORE: ANSIA					
Welsch P, 2018	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	3533 pazienti, 9 studi	Duloxetina	Nessun effetto significativo della duloxetina rispetto al placebo
EFFETTI COLLATERALI					
Welsch P, 2018	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	6732 pazienti, 13 studi	Duloxetina	Nessun effetto significativo della duloxetina rispetto al placebo

Tab. 2b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 11)

Welsch P, 2018												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Duloxetine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Efficacy of duloxetine on pain												
Self-reported pain relief of 50% or greater												
15	RCT	Low	Not serious	Not serious	Not serious	Suspected	1459	1123	0.1 (0.06-0.14)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
Self-reported pain change of 30% or greater												
15	RCT	Low	Not serious	Not serious	Not serious	Suspected	1460	1128	0.11 (0.07-0.15)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
Self-reported mean pain intensity												
16	RCT	Low	Not serious	Not serious	Not serious	Suspected	1473	1146	-0.26 (-0.3;-0.18)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
MOOD DISTURBANCE												
Efficacy of duloxetine on depression												
Self-reported depression												
14	RCT	Low	Not serious	Serious	Not serious	Suspected	1148	1116	-0.25 (-0.3;-0.17)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
Efficacy of duloxetine on anxiety												
Self-reported anxiety												
9	RCT	Low	Not serious	Serious	Serious	Suspected	702	701	-0.07 (-0.17;0.04)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
SAFETY												
Treatment-related serious adverse events with duloxetine												
Treatment-related serious adverse events with duloxetine												
15	RCT	Very low	Not serious	Serious	Serious	Suspected	1390	1042	0 (-0.01;0.01)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL

PICO 12.

Framework: In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact of amitriptyline (I) compared to the no treatment with amitriptyline (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)?

P – Adults with FM

I – Amitriptyline

C – No Amitriptyline

O – Disease outcomes; adverse events

Tab. 3a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nell'aggiornamento della ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 12.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
AMITRIPTYLIN					
Moore RA, 2015	RCT included in systematic review and meta-analysis; 9 studies, 649 participants	6-24 WEEKS	Adults with fibromyalgia	Amitriptyline 25–50 mg daily vs placebo/no amitriptyline; some trials also included active comparators	Pain relief; fatigue; sleep; quality of life/functional impact; tender points; adverse events; withdrawals due to adverse events; serious adverse events

Tab. 3b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 12)

Moore RA, 2015												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Pain intensity assessed by Visual Analogue Scale (VAS 0–100 mm)												
At least 50% reduction in pain or equivalent, substantial pain relief												
4	RCT	Very serious	Not serious	Not serious	Serious	Not assessed	56/157 (35.7%)	13/118 (11.0%)	RR 2.88, 95% CI 1.69 to 4.91	207 more per 1000 (76 more to 431 more)	 LOW	CRITICAL
ADVERSE EVENTS												
Safety assessed as number of patients experiencing adverse events												
Treatment discontinuation due to adverse events												
4	RCT	Serious	Not serious	Not serious	Very serious	Not assessed	14/166 (8.4%)	12/132 (9.1%)	RR 1.03, 95% CI 0.49 to 2.20	3 more per 1000 (46 fewer to 105 more)	 LOW	IMPORTANT

PICO 13.

In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact a tramadol (I) compared to the treatment Y (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (≥ 18 years) with FM

I – Tramadol

C – No Tramadol

O – Disease outcomes; adverse events

Tab. 4a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nell'aggiornamento della ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 13.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
TRAMADOL					
Da Rocha AP et al, 2020	RCT (source: SLR including 4 RCT, 459 patients)	90d-6months	Adults with fibromyalgia	Tramadol 50–400 mg vs placebo; tramadol 100 mg/2 ml vs placebo; tramadol/acetaminophen vs placebo; tramadol + amitriptyline vs celecoxib + amitriptyline	Pain, FIQ/quality of life, adverse events, sleep quality, depression

Tab. 4b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 13)

Da Rocha AP et al, 2020												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certain y	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Pain intensity assessed by Visual Analogue Scale (VAS 0–100 mm)												
Pain reduction at 91 days: tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg vs placebo — Bennett 2003												
1	RCT	Not serious	Not serious ¹	Serious ²	Serious ³	Not assessable ⁴	156	157	-	MD –12.00 mm, 95% CI –18.77 to –5.23	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Pain reduction at 6 months: tramadol 50 mg + amitriptyline 12.5 mg vs celecoxib 200 mg + amitriptyline — Qin 2009												
1	RCT	Serious ⁵	Not serious ¹	Serious ⁶	Serious ³	Not assessable ⁴	35	30	-	MD –13.00 mm, 95% CI –19.08 to –6.92	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Pain reduction at 90 days: tramadol 50–400 mg vs placebo — Russell 2000												
1	RCT	Serious ⁷	Not serious ¹	Not serious	Serious ³	Not assessable ⁴	35	34	-	MD –13.00 mm, 95% CI –25.37 to –0.63	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Acute pain effect after single dose: intravenous tramadol 100 mg/2 ml vs placebo — Biasi 1998												
1	RCT	Serious ⁸	Not serious ¹	Serious ⁹	Very serious ¹⁰	Not assessable ⁴	12	12	-	MD –4.50 mm, 95% CI –9.94 to 0.94	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
QUALITY OF LIFE												
Disease-specific quality of life assessed by Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)												
FIQ score at 91 days: tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg vs placebo — Bennett 2003												
1	RCT	Not serious	Not serious ¹	Serious ²	Serious ³	Not assessable ⁴	156	157	-	MD –6.00, 95% CI –9.55 to –2.45	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
FIQ score at 90 days: tramadol 50–400 mg vs placebo — Russell 2000												
1	RCT	Serious ⁷	Not serious ¹	Not serious	Very serious ¹⁰	Not assessable ⁴	35	34	-	MD –2.90, 95% CI –10.86 to 5.06	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
ADVERSE EVENTS												
Safety assessed as number of patients experiencing adverse events												
Adverse events at 91 days: tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg vs placebo — Bennett 2003												

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

1	RCT	Not serious	Not serious ¹	Serious ²	Serious ³	Not assessable ⁴	32/156	14/156	RR 2.29, 95% CI 1.27 to 4.11	116 more per 1000, from 24 more to 279 more ¹¹	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Adverse events at 90 days: tramadol 50–400 mg vs placebo — Russell 2000												
1	RCT	Serious ⁷	Not serious ¹	Not serious	Very serious ¹⁰	Not assessable ⁴	15/35	15/34	RR 0.97, 95% CI 0.57 to 1.66	13 fewer per 1000, from 190 fewer to 291 more ¹²	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
SLEEP QUALITY												
Sleep quality assessed by a sleep habits index												
Sleep improvement at 91 days: tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg vs placebo — Bennett 2003												
1	RCT	Not serious	Not serious ¹	Serious ²	Very serious ¹³	Not assessable ⁴	156	157	Not reported	No statistically significant difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
DEPRESSION												
Depressive symptoms assessed with Symptom Checklist-90 (SCL-90)												
Depressive symptoms at 6 months: tramadol 50 mg + amitriptyline 12.5 mg vs celecoxib 200 mg + amitriptyline — Qin 2009												
1	RCT	Serious ⁵	Not serious ¹	Serious ⁶	Very serious ¹³	Not assessable ⁴	35	30	Not reported	No statistically significant difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

PICO 14.

In people with FM (P), what is the impact of gabapentin (I) compared to no gabapentin as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (≥18 years) with FM

I – Treatment with gabapentin

C – Treatment with placebo

O1 – Disease-related outcomes, in particular pain intensity (measured by VAS, NRS, or similar scales)

O2 – Treatment-related adverse events (Safety)

Tab. 5a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nell'aggiornamento della ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO91.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DOLORE					
Arnold LM et al, 2007	RCT	12 settimane	150 pazienti affetti da fibromialgia	Gabapentin 2,400 mg (n = 75) vs placebo (n = 75)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento del dolore misurato tramite Brief Pain Inventory (BPI) e risposta al trattamento definita come riduzione pari almeno al 30% nel BPI medio. Superiorità rispetto al placebo in termini di global impression of change (GIC) severity scale.
DISABILITA'					
Arnold LM et al, 2007	RCT	12 settimane	150 pazienti affetti da fibromialgia	Gabapentin 2,400 mg (n = 75) vs placebo (n = 75)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della disabilità percepita, valutata mediante

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
					Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)
DISTURBI DEL SONNO					
Arnold LM et al, 2007	RCT	12 settimane	150 pazienti affetti da fibromialgia	Gabapentin 2,400 mg (n = 75) vs placebo (n = 75)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante Medical Outcome Study sleep measure (MOS-SS)
DISTURBI DEL TONO DELL'UMORE					
Arnold LM et al, 2007	RCT	12 settimane	150 pazienti affetti da fibromialgia	Gabapentin 2,400 mg (n = 75) vs placebo (n = 75)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei disturbi del tono dell'umore, misurati mediante Montgomery Asberg Depression rating scale (MADRS)
EVENTI AVVERSI					
Arnold LM et al, 2007	RCT	12 settimane	150 pazienti affetti da fibromialgia	Gabapentin 2,400 mg (n = 75) vs placebo (n = 75)	Incidenza di eventi avversi correlati alla terapia

Tab. 5b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 14)

Arnold LM, 2007. Efficacy of gabapentin in fibromyalgia patients												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certain ty	Importan ce
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain reduction												
Reduction in BPI average pain score at the end of treatment												
BPI average pain severity score												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-0.92 [-1.75; -0.71]	⊕⊕⊕⊖ LOW	CRITICAL
BPI average pain interference score												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-0.81 [-1.56; -0.07]	⊕⊕⊕⊖ LOW	CRITICAL
Global impression of change severity scale												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-0.66 [-1.08; -0.24]	⊕⊕⊕⊖ LOW	CRITICAL
Response to treatment, defined as at least 30% reduction in the BPI average pain severity score												
Pain reduction of 30% or greater												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	1.65 [1.10-2.48]	200 more per 1000 (from 31 more to	⊕⊕⊕⊖ LOW	CRITICAL

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

										455 more)		
Disability												
Improvement in terms of Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)												
FIQ total score (0-80, higher value = worse disability)												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-8.4 [-13; -3.3]	⊕⊕⊕○ LOW	CRITICAL
Sleep quality												
Improvement in terms of Medical Outcome Studies (MOS) sleep measure												
MOS total score (0-100, higher value = worse symptoms)												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-11.5 [-18.6; -4.4]	⊕⊕⊕○ LOW	CRITICAL
Mood disturbances												
Improvement in terms of Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)												
MADRS total score (0-60, higher value = worse symptoms)												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	NA	-2.79 [-6.13; 0.56]	⊕⊕⊕○ LOW	CRITICAL
Safety												
Safety outcome based on the occurrence of discontinuation due to treatment-related adverse events												
Withdrawal due to adverse events												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not serious	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Gabapentin 2,400 mg	Placebo	1.71 [0.71-4.14]	67 more per 1000 (from 27 fewer to 292 more)	⊕⊕⊕○ LOW	CRITICAL

PICO 15.

In people with FM (P), what is the impact of pregabalin (I) compared to no pregabalin as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (≥18 years) with FM

I – Treatment with pregabalin

C – Treatment with placebo

O1 – Disease-related outcomes, in particular pain intensity (measured by VAS, NRS, or similar scales)

O2 – Treatment-related adverse events (Safety)

Tab. 6a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 15.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DOLORE					
Derry S et al, 2016	RCT	NA	3283 partecipanti affetti da fibromialgia	Pregabalin (qualsiasi dose e via di somministrazione) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento pari o superiore a 30% e 50% del dolore

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
					Superiorità rispetto al placebo in termini di patient global impression of change (PGIC) valutata dal paziente come significativa o molto significativa
Roth T et al, 2012	Crossover RCT	4 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 4 settimane di terapia crossover (1:1)	119 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento del dolore misurato tramite scala NRS 0-10
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento del dolore misurato tramite mean pain score (MPS)
Arnold LM et al, 2015	Crossover RT	6 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 6 settimane di terapia crossover (1:1)	197 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (150-450 mg) vs placebo, in aggiunta a terapia antidepressiva stabile	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento del dolore misurato tramite MPS al termine della settimana 6 e 14
DISTURBI DEL SONNO					
Mease PJ et al, 2008	RCT	13 settimane	748 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante Medical Outcome Study Sleep Scale (MOS-SS)
Arnold LM et al, 2008	RCT	14 settimane	745 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante MOS-SS e scala NRS 0-10
Pauer L et al, 2011	RCT	14 settimane	736 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante MOS-SS e scala NRS 0-10
Otha h et al, 2012	RCT	16 settimane	501 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin 300-450 mg (n = 250) vs placebo (n = 248)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante MOS-SS e scala NRS 0-10
Roth T et al, 2012	Crossover RCT	4 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 4 settimane di terapia crossover (1:1)	119 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento soggettivo dei disturbi del sonno, misurata mediante total sleep time (TST), awake after sleep onset (WASO), latency to sleep onset (LSO) e scala NRS 0-10
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità del sonno, misurata mediante MOS-SS e Subjective Sleep Questionnaire (SSQ)
Arnold LM et al, 2015	Crossover RT	6 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di	197 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (150-450 mg) vs placebo, in	Superiorità rispetto al placebo in termini di

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
		washout – 6 settimane di terapia crossover (1:1)		aggiunta a terapia antidepressiva stabile	miglioramento soggettivo dei disturbi del sonno, misurata mediante TST, WASO, LSO e SSQ
SINTOMI ANSIOSI					
Arnold LM et al, 2008	RCT	14 settimane	745 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi ansiosi, valutati mediante Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), dominio dell'ansia
Otha h et al, 2012	RCT	16 settimane	501 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin 300-450 mg (n = 250) vs placebo (n = 248)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi ansiosi, valutati mediante HADS, dominio dell'ansia
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi ansiosi, valutati mediante HADS, dominio dell'ansia
Arnold LM et al, 2015	Crossover RT	6 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 6 settimane di terapia crossover (1:1)	197 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (150-450 mg) vs placebo, in aggiunta a terapia antidepressiva stabile	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi ansiosi, valutati mediante HADS, dominio dell'ansia
SINTOMI DEPRESSIVI					
Arnold LM et al, 2008	RCT	14 settimane	745 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi depressivi, valutati mediante HADS, dominio della depressione
Otha h et al, 2012	RCT	16 settimane	501 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin 300-450 mg (n = 250) vs placebo (n = 248)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi depressivi, valutati mediante HADS, dominio della depressione
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi depressivi, valutati mediante HADS, dominio della depressione
Arnold LM et al, 2015	Crossover RT	6 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 6 settimane di terapia crossover (1:1)	197 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (150-450 mg) vs placebo, in aggiunta a terapia antidepressiva stabile	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi depressivi, valutati mediante HADS, dominio della depressione
QUALITA' DI VITA					
Arnold LM et al, 2008	RCT	14 settimane	745 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-600 mg) vs placebo	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità di vita, valutato mediante SF-36
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della qualità di vita, valutato mediante SF-36

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
EVENTI AVVERSI					
Derry S et al, 2016	RCT	NA	3283 partecipanti affetti da fibromialgia	Pregabalin (qualsiasi dose e via di somministrazione) vs placebo	Incidenza di qualsiasi evento avverso, di almeno un evento avverso, o di eventi avversi specifici quali sonnolenza e vertigini. Frequenza di sospensione secondaria alla comparsa di eventi avversi
Roth T et al, 2012	Crossover RCT	4 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 4 settimane di terapia crossover (1:1)	119 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) vs placebo	Incidenza di eventi avversi
Zhang X et al, 2021	RCT	14 settimane	343 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (300-450 mg) (n = 170) vs placebo (n = 164)	Incidenza di qualsiasi evento avverso, di almeno un evento avverso, o di eventi avversi specifici quali sonnolenza e vertigini. Frequenza di sospensione secondaria alla comparsa di eventi avversi
Arnold LM et al, 2015	Crossover RT	6 settimane di terapia (1:1) – 2 settimane di washout – 6 settimane di terapia crossover (1:1)	197 pazienti affetti da fibromialgia	Pregabalin (150-450 mg) vs placebo, in aggiunta a terapia antidepressiva stabile	Incidenza di event avversi correlati alla terapia

Tab. 6b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 15)

Derry 2016; Roth 2012; Zhang 2021; Arnold 2015. Efficacy of pregabalin in fibromyalgia patients												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain reduction												
Pain relief, defined as moderate (pain relief 30% or greater, or much or very much improved on Patient Global Impression of Change scale (PGIC)) or substantial (pain relief 50% or greater, or very much improved on PGIC) benefit (IMMPACT definition)												
Pain relief of 30% or greater with pregabalin 150 mg												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 150 mg	Placebo	1.13 [0.78-1.65]	63 more per 1000 (from 44 fewer to 220 more)	LOW	CRITICAL
Pain relief of 30% or greater with pregabalin 300 mg												
4	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300 mg	Placebo	1.39 [1.20-1.62]	113 more per 1000 (from 56 more to 169 more)	Moderate	CRITICAL
Pain relief of 30% or greater with pregabalin 450 mg												
5	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 450 mg	Placebo	1.48 [1.31-1.68]	144 more per 1000 (from 86 more to 202 more)	Moderate	CRITICAL
Pain relief of 30% or greater with pregabalin 600 mg												
3	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 600 mg	Placebo	1.38 [1.17-1.63]	113 more per 1000 (from 57 more to 170 more)	Moderate	CRITICAL
Much or very much improved PGIC with pregabalin 150 mg												
1	RCT	Serious (missing outcomes)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 150 mg	Placebo	1.2 [0.8-1.8]	81 more per 1000 [from 56 less to 280 more]	LOW	CRITICAL

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Much or very much improved PGIC with pregabalin 300 mg												
4	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300 mg	Placebo	1.33 [1.14-1.56]	121 more per 1000 [from 51 more to 206 more]	 Moderate	CRITICAL
Much or very much improved PGIC with pregabalin 450 mg												
5	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 450 mg	Placebo	1.33 [1.16-1.52]	121 more per 1000 [from 59 more to 190 more]	 Moderate	CRITICAL
Much or very much improved PGIC with pregabalin 600 mg												
3	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 600 mg	Placebo	1.48 [1.25-1.75]	178 more per 1000 [from 93 more to 278 more]	 Moderate	CRITICAL
Pain relief of 50% or greater with pregabalin 150 mg												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 150 mg	Placebo	0.99 [0.53-1.86]	1 fewer per 1000 (from 65 fewer to 117 more)	 LOW	CRITICAL
Pain relief of 50% or greater with pregabalin 300 mg												
4	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300 mg	Placebo	1.51 [1.20-1.90]	72 more per 1000 (from 29 more to 130 more)	 Moderate	CRITICAL
Pain relief of 50% or greater with pregabalin 450 mg												
5	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 450 mg	Placebo	1.75 [1.44-2.13]	110 more per 1000 (from 55 more to 152 more)	 Moderate	CRITICAL
Pain relief of 50% or greater with pregabalin 600 mg												
3	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 600 mg	Placebo	1.64 [1.28-2.1]	88 more per 1000 (from 44 more to 162 more)	 Moderate	CRITICAL
Very much improved PGIC with pregabalin 300 mg												
4	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300 mg	Placebo	1.59 [1.22-2.08]	69 more per 1000 (from 26 more to 126 more)	 Moderate	CRITICAL
Very much improved PGIC with pregabalin 450 mg												
5	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 450 mg	Placebo	1.86 [1.47-2.35]	89 more per 1000 (from 49 more to 140 more)	 Moderate	CRITICAL
Very much improved PGIC with pregabalin 600 mg												
3	RCTs	Serious (missing outcomes)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 600 mg	Placebo	1.64 [1.13-2.38]	49 more per 1000 (from 10 more to 106 more)	 Moderate	CRITICAL
Pain intensity (continuous outcomes)												
NRS pain (0-10 scale, higher = worse pain)												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-400 mg	Placebo	NA	-0.52 [-0.9; -0.14]	 Moderate	CRITICAL
NRS pain (0-10 scale, higher = worse pain)												
1	RCT	Serious (missing data)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 300-400 mg	Placebo	NA	-0.73 [-1.1; -0.36]	 LOW	CRITICAL
VAS pain (0-100 scale, higher = worse pain)												

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

1	RCT	Serious (missing data)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 300-400 mg	Placebo	NA	-3.62 [-8.34; 1.1]	 LOW	CRITICAL
NRS pain (0-10 scale, higher = worse pain)												
1	RCT	Serious (missing data, selective reporting)	Not applicable	Not serious	Serious (small sample, wide CI)	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-0.61 [-0.91; -0.31]	 LOW	CRITICAL
Sleep disturbances												
Sleep quality, measured using subjective measures of sleep												
Subjective total sleep time (sTST)												
3	RCT	Serious (missing data)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	14.03 [2.31; 25.75]	 Moderate	CRITICAL
Subjective awake after sleep onset (sWASO)												
3	RCT	Serious (missing data)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious (Suspected bias)	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-9.10 [-13.07; -5.13]	 LOW	CRITICAL
Subjective latency to sleep onset (LSO)												
3	RCT	Serious (missing data)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious (Suspected bias)	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-3.46 [-7.81; 0.89]	 LOW	CRITICAL
NRS sleep quality (0-10 scale, higher = worse sleep quality)												
7	RCT	Serious (missing outcome)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-0.34 [-0.82; 0.14]	 Moderate	CRITICAL
Anxiety												
Symptoms of anxiety, measured using the anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)												
HADS, anxiety subscale												
4	RCT	Serious (missing outcome)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-0.64 [-0.88; -0.39]	 Moderate	CRITICAL
Depression												
Symptoms of depression, measured using the depression subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)												
HADS, depression subscale												
4	RCT	Serious (missing outcome)	Serious (Heterogeneous effects across studies)	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	NA	-0.45 [-0.82; 0.08]	 LOW	CRITICAL
Health related quality of life												
Quality of life, measured using the principal component summary (PCS) and mental component summary (MCS), derived from SF-36												
PCS												
2	RCT	Serious (missing outcome)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-600 mg	Placebo	NA	0.59 [-0.24; 1.41]	 Moderate	CRITICAL
MCS												
2	RCT	Serious (missing outcome)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-600 mg	Placebo	NA	0.85 [-0.36; 2.06]	 Moderate	CRITICAL
Safety												
Safety and tolerability outcomes, including the occurrence of any adverse event, specific adverse events (somnolence and dizziness), and treatment discontinuation due to adverse events.												
Any adverse events												
6	RCTs	Serious (missing data)	Serious (heterogeneous effects across studies)	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 150-450 mg	Placebo	1.28 [1.02-1.60]	193 more per 1000 (from 14 more to 415 more)	 LOW	CRITICAL
Total adverse events												
5	RCTs	Serious (missing data)	Serious (heterogeneous effects across studies)	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-450 mg	Placebo	0.96 [0.34-2.69]	4 fewer per 100 (from 66 fewer to 169 more)	 LOW	CRITICAL
Somnolence												

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

3	RCTs	Serious (missing data)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-450 mg	Placebo	3.33 [2.77-4.00]	164 more per 1000 (from 125 more to 211 more)	 Moderate	CRITICAL
Dizziness												
3	RCTs	Serious (missing data)	Serious (heterogeneous effects across studies)	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-450 mg	Placebo	3.17 [2.26-4.45]	229 more per 1000 (from 133 more to 364 more)	 LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
5	RCTs	Serious (missing data)	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	Pregabalin 300-450 mg	Placebo	1.78 [1.46-2.19]	64 more per 1000 (from 38 more to 97 more)	 Moderate	CRITICAL

PICO 16.

In adults (>18 years) with FM (P), what is the impact of cyclobenzaprine (I) compared to no cyclobenzaprine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (>18 years) with FM

I – cyclobenzaprine

C – no cyclobenzaprine

O1 – disease-related outcomes

O2 – treatment-related adverse events

Tab. 7a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 16.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DOLORE					
Shing CH, 2024	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	14 studi 1851 pazienti	Ciclobenzaprina	Riduzione del dolore di entità modesta ma statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo
DISTURBO DELL'UMORE: DEPRESSIONE					
Shing CH, 2024	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	14 studi 1851 pazienti	Ciclobenzaprina	Riduzione della sintomatologia depressiva di entità modesta ma statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo
EFFETTI COLLATERALI					
Shing CH, 2024	Revisione sistematica con meta-analisi	variabile	14 studi 1851 pazienti	Ciclobenzaprina	Rispetto al placebo, non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi avversi gravi. Gli eventi avversi complessivi risultavano invece statisticamente più frequenti nei pazienti trattati con miorilassanti rispetto al placebo.

Tab. 7b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 16)

Shing CH, 2024												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	cyclobenzaprine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		CRITICAL
PAIN												
Efficacy of cyclobenzaprine on pain												
SMD across pain scales: various pain scales (VAS, NRS, etc.)												

	RCT	Not serious	P 0%	Not serious	Not serious	Suspected	1378	1303	-0.23 (-0.31; -0.15)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
MOOD DISTURBANCE												
Efficacy of cyclobenzaprine on depression												
SMD across depression scales: Beck Depression Inventory, PHQ-9, HADS-D, etc.												
	RCT	Not serious	P 0%	Not serious	Serious	Suspected	611	539	-0.2 (-0.32; -0.07)		Moderate (⊕⊕⊕○)	CRITICAL
SAFETY												
Treatment-related serious adverse events with duloxetine												
	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	Suspected			4.76 (2-11.29)		Moderata (⊕⊕⊕○)	CRITICAL

PICO 17.

In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact of other antidepressants (SSRIs/SNRIs/MAOIs) (I) compared to the no other antidepressant (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)?

P – adults (>18 years) with FM

I – Other antidepressants (SSRIs/SNRIs/MAOIs)

C – no other antidepressant

O – disease-related outcomes and treatment-related adverse events

Tab. 8a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 17.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DOLORE					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento pari o superiore a 30% del dolore, intensità del dolore secondo scala NRS o indici compositi
MIGLIORAMENTO GLOBALE					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di patient global impression of change (PGIC)
FATIGUE					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della fatigue
DISTURBI DEL SONNO					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei disturbi del sonno

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
DISTURBI DEL TONO DELL'UMORE					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento dei disturbi del tono dell'umore
TOLLERABILITA'					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Frequenza di sospensione della terapia a causa della comparsa di eventi avversi
FUNZIONE FISICA					
Walitt P et al, 2015	RCT	NA	347 pazienti affetti da fibromialgia	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vs placebo (farmaci considerati: citalopram, fluoxetina, paroxetina)	Superiorità rispetto al placebo in termini di miglioramento della funzione fisica, misurata mediante Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) oppure Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Tab. 8b.1, Tab. 8b.2 e Tab. 8b.3 Tabelle *Evidence Profile* (PICO 17)

Tab. 8b.1 Citalopram

2015, Walitt B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome												
CITALOPRAM												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Number of patients with at least 30% pain reduction rates (authors preferred single item pain scales (e.g. Visual Analogue Scale (VAS) or numeric rating scales) over composite pain scales, (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Number of patients with at least 30% pain reduction rate												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	42/82 (51.2%)	40/82 PBO (48.8%)	0.14 (-0.07-0.35)			Critical
GLOBAL IMPROVEMENT												
Number of patients with a clinically important global improvement.												
Authors preferred proportion of patients who reported to be much or very much improved over investigator-defined composite responder scores. If these outcomes were not available, we used the proportion of patients with a >= 25% reduction of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)FIQ total score. Authors calculated responder rates by a validated imputation method (Furukawa 2005) based on means and SDs of average FIQ total score												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	42/82 (51.2%)	40/82 PBO (48.8%)	0.14 (-0.07-0.34)			Critical
PAIN INTENSITY												
Single item pain scales (e.g. VAS or numeric rating scales) over composite pain scales (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Pain scales												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	37/76 (48.7%)	39/76 PBO (51.3%)	-0.24 (-0.69-0.21)			Critical
FATIGUE												
Reduction of total scores of validated fatigue instruments (e.g. Fatigue Impact Scale) over single item scales (e.g. VAS 0-10)												
Validated fatigue instruments												

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	37/76 (48.7%)	39/76 PBO (51.3%)	-0.17 (-0.62- 0.28)		Critical
SLEEP PROBLEMS											
Total scores of validated sleep problem instruments (e.g. Medical Outcomes Study (MOS) sleep scale) over single item scales (e.g. VAS 0-10).											
Validate sleep problem instruments											
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	37/76 (48.7%)	39/76 PBO (51.3%)	0.05 (-0.51- 0.62)		Critical
DEPRESSION											
Total scores of validated depression instruments (e.g. Beck Depression Inventory (BDI)) over single item scales (e.g. VAS 0-10)											
Beck Depression Inventory											
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	37/76 (48.7%)	39/76 PBO (51.3%)	-0.13 (-0.59- 0.32)		Critical
ANXIETY											
Total scores of validated anxiety instruments (e.g. AIMS anxiety) over single item scales (e.g. VAS 0-10).											
Validated anxiety scores											
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	77/148 (52.0%)	71/148 PBO (48.0%)	-0.11 (-0.44- 0.21)		Critical
TOLERABILITY											
Discontinuation rates due to adverse events.											
Withdrawal											
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	25/51 (49.2%)	26/51 PBO (50.8%)	0.29 (0.04- 0.54)		Critical
PHYSICAL FUNCTIONING											
Assessed by a single item VAS scale of the FIQ in three studies (Anderberg 2000; Arnold 2002; Hussain 2011) and by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) in two studies											
FIQ or HAQ											
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	38/77 (49.4%)	39/77 PBO (50.6%)	0.0 (-0.45- 0.45)		Critical

Tab. 8b.2 Paroxetine

2015, Walitt B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome												
PAROXETINE												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Number of patients with at least 30% pain reduction rates (authors preferred single item pain scales (e.g. Visual Analogue Scale (VAS) or numeric rating scales) over composite pain scales, (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Number of patients with at least 30% pain reduction rate												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	84/168 (50.0%)	84/168 PBO (50.0%)	0.06 (-0.07-0.2)			Critical
GLOBAL IMPROVEMENT												
Number of patients with a clinically important global improvement.												
Authors preferred proportion of patients who reported to be much or very much improved over investigator-defined composite responder scores. If these outcomes were not available, we used the proportion of patients with a >= 25% reduction of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)FIQ total score. Authors calculated responder rates by a validated imputation method (Furukawa 2005) based on means and SDs of average FIQ total score												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	58/116 (50.0%)	58/116 PBO (50.0%)	0.14 (0.0-0.28)			Critical
PAIN INTENSITY												
Single item pain scales (e.g. VAS or numeric rating scales) over composite pain scales (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Pain scales												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	64/138 (46.4%)	74/138 PBO (53.6%)	-0.09 (-0.43-0.25)			Critical

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

SLEEP PROBLEMS												
Total scores of validated sleep problem instruments (e.g. Medical Outcomes Study (MOS) sleep scale) over single item scales (e.g. VAS 0-10).												
Validate sleep problem instruments												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	26/52 (50.0%)	26/52 PBO (50.0%)	0.25 (-0.3- 0.79)			Critical
DEPRESSION												
Total scores of validated depression instruments (e.g. Beck Depression Inventory (BDI)) over single item scales (e.g. VAS 0-10)												
Beck Depression Inventory												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	26/52 (50.0%)	26/52 PBO (50.0%)	-0.44 (-0.99— 0.14)			Critical
ANXIETY												
Total scores of validated anxiety instruments (e.g. AIMS anxiety) over single item scales (e.g. VAS 0-10).												
Validated anxiety scores												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	26/52 (50.0%)	26/52 PBO (50.0%)	-0.44 (-0.44- 0.21)			Critical
TOLERABILITY												
Discontinuation rates due to adverse events.												
Withdrawal												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	84/168 (50.0%)	84/168 PBO (50.0%)	0.05 (-0.02- 0.12)			Critical
Treatment-related adverse events with Paroxetine												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	84/168 (50.0%)	84/168 PBO (50.0%)	-0.01 (-0.07- 0.05)			Critical
PHYSICAL FUNCTIONING												
Assessed by a single item VAS scale of the FIQ in three studies (Anderberg 2000; Arnold 2002; Hussain 2011) and by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) in two studies												
FIQ or HAQ												
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	26/52 (50.0%)	26/52 PBO (50.0%)	0.12 (-0.42- 0.67)			Critical

Tab. 8b.3 Fluoxetine

2015, Walitt B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome												
FLUOXETINE												
Certainty Assessment							N of patients		Effect		Certainty	Importance
N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PAIN												
Number of patients with at least 30% pain reduction rates (authors preferred single item pain scales (e.g. Visual Analogue Scale (VAS) or numeric rating scales) over composite pain scales, (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Number of patients with at least 30% pain reduction rate												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/93 (49.5%)	47/93 PBO (50.5%)	0.13 (-0.2- 0.45)			Critical
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/94 (48.9%)	48/94 Active drug (51.2%)	-0.07 (-0.35- 0.2)			Critical
GLOBAL IMPROVEMENT												
Number of patients with a clinically important global improvement.												
Authors preferred proportion of patients who reported to be much or very much improved over investigator-defined composite responder scores. If these outcomes were not available, we used the proportion of patients with a $\geq 25\%$ reduction of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)/FIQ total score. Authors calculated responder rates by a validated imputation method (Furukawa 2005) based on means and SDs of average FIQ total score												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	68/132 (51.5%)	64/132 PBO (48.5%)	0.15 (0.2- 0.27)			Critical

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	22/43 (51.2%)	21/43 Active drug (48.8%)	0.13 (-0.08-0.35)		 Moderate	Critical
FATIGUE												
Reduction of total scores of validated fatigue instruments (e.g. Fatigue Impact Scale) over single item scales (e.g. VAS 0-10)												
Validated fatigue instruments												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	22/43 (51.2%)	21/43 Active drug (48.8%)	0.13 (-0.08-0.35)		 Moderate	Critical
SLEEP PROBLEMS												
Total scores of validated sleep problem instruments (e.g. Medical Outcomes Study (MOS) sleep scale) over single item scales (e.g. VAS 0-10).												
Validate sleep problem instruments												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	62/116 (53.4%)	54/116 PBO (46.6%)	-0.32 (-0.69-0.05)		 Moderate	Critical
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/94 (48.9%)	48/94 Active drug (51.1%)	0.31 (-0.1-0.72)		 Moderate	Critical
DEPRESSION												
Total scores of validated depression instruments (e.g. Beck Depression Inventory (BDI)) over single item scales (e.g. VAS 0-10)												
Beck Depression Inventory												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	62/116 (53.4%)	54/116 PBO (46.6%)	-0.55 (-0.93—0.18)		 Moderate	Critical
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/93 (49.5%)	47/93 Active drug (50.5%)	0.11 (-0.4-0.63)		 Moderate	Critical
TOLERABILITY												
Discontinuation rates due to adverse events.												
Withdrawal												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	37/65 (57.0%)	28/65 PBO (43%)	-0.09 (-0.33—0.15)		 Moderate	Critical
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/94 (48.9%)	48/94 Active drug (51.1%)	0.01 (-0.05-0.08)		 Moderate	Critical
PAIN INTENSITY												
Single item pain scales (e.g. VAS or numeric rating scales) over composite pain scales (e.g. McGill Pain Questionnaire).												
Pain scales												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	62/116 (53.4%)	54/116 PBO (46.6%)	-0.72 (-1.31—0.13)		 Moderate	Critical
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	46/94 (48.9%)	48/94 Active drug (51.1%)	0.02 (-0.48-0.51)		 Moderate	Critical
ANXIETY												
Total scores of validated anxiety instruments (e.g. AIMS anxiety) over single item scales (e.g. VAS 0-10).												
Validated anxiety scores												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	34/61 (55.7%)	27/61 PBO (44.3%)	-0.33 (-0.84—0.19)		 Moderate	Critical
1	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	24/51 (47.1%)	27/51 Active drug (52.9%)	-0.27 (-0.82-0.28)		 Moderate	Critical

PICO 18–21.

In adults with fibromyalgia (P), does aerobic exercise (I) compared to no exercise / usual care (C) improve pain, functional status, and quality of life (O)?

P – Adults (>18 years) with FM

I – Structured aerobic exercise (e.g., walking, stationary cycling, aerobic dance), delivered through supervised or home-based programs, with variable dose (50–150 min/week).

C – No exercise, waiting list, or usual care.

O – Pain (VAS/NRS) [critical]; functional status / disease impact (FIQ) [critical]; health-related quality of life (SF-36, FIQ) [critical].

Tab. 9a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 18–21.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
Bidonde 2023 (backbone)	RCT	Variabile (programmi tipicamente 6-24 settimane)	Adulti con FM (overview Cochrane degli interventi di esercizio)	Esercizio aerobico vs nessun esercizio / cura abituale	Dolore (NNTB 4); funzione fisica/mobilità (NNTB 5); HRQoL (NNTB 6)
Nunez-Cortes 2025	RCT	Programmi aerobici a dose variabile (50-150 min/settimana)	Adulti con FM (23 RCT, n=690)	Esercizio aerobico vs nessun esercizio (SLR + meta-analisi dose-risposta; AMSTAR-2 LOW)	Dolore VAS SMD -1.16 (16 studi, n=470; I2=85%); FIQ SMD -0.98 (n=557; I2=79%)
Han 2024	RCT	Variabile	Adulti con FM (SLR; AMSTAR-2 LOW)	Esercizio (incl. aerobico) vs controllo	Dolore SMD -1.21 (-1.62, -0.79); salute mentale/HRQoL SMD -0.95 (-1.32, -0.57)
Rodriguez-Almagro 2023	RCT	Variabile	Adulti con FM (SLR; AMSTAR-2 CRITICALLY LOW)	Esercizio generale/aerobico vs controllo	Dolore SMD -0.62; SF-36 fisica SMD 0.51; SF-36 mentale SMD 0.48; impatto FMS SMD -0.52
Zure 2025	RCT	Programma supervisionato	Adulti con FM	Esercizio aerobico con BFR vs controllo (ROB-2 Low)	Dolore, funzione
Sevgin 2025 / Zhang 2025 / Rivas-Neira 2024	RCT	Programmi 6-12 settimane	Adulti con FM	Esercizio aerobico vs controllo (ROB-2 Some concerns)	Dolore, funzione, qualità di vita
Vilarino 2024 / Zangi 2025	RCT	Programmi supervisionati	Adulti con FM	Esercizio aerobico vs controllo (ROB-2 High)	Dolore, funzione, qualità di vita

Tab. 9b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 18–21)

N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	N intervention	N comparator	Relative effect (95% CI)	Absolute effect (95% CI)	Certainty	Importance
Dolore [Intensità' del dolore misurata con VAS/NRS in adulti con FM, esercizio aerobico vs nessun esercizio / cura abituale]												
16 RCT (Nunez-Cortes 2025, MA sul dolore; backbone overview Cochrane Bidonde 2023)	Randomized controlled trial	Serious	Serious	Not serious	Not serious	Serious	~235 (su n totale 470 nei 16 studi)	~235 (su n totale 470 nei 16 studi)	-	SMD -1.16 (95% CI -1.58, -0.74) sul dolore VAS (Nunez-Cortes 2025, 16 studi, n=470); backbone Bidonde 2023 NNTB 4 (95% CI 2-15); effetto dose-dipendente (50 min/sett SMD -0.67; 90 min/sett SMD -1.14)	Low	Critico
Stato funzionale / funzione fisica (FIQ) [Stato funzionale / impatto della malattia (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ) e funzione fisica/mobilità' in adulti con FM, esercizio aerobico vs nessun esercizio]												
16 RCT (Nunez-Cortes 2025, FIQ); coerente con backbone Bidonde 2023 e supporto da Han 2024 e Rodriguez-Almagro 2023	Randomized controlled trial	Serious	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Bracci di intervento a erobico nei 16 RCT (n totale pooling FIQ = 557)	Bracci di controllo senza esercizio nei 16 RCT (n totale pooling FIQ = 557)	-	FIQ: SMD -0.98 (95% CI -1.27, -0.68), effetto grande a favore dell'esercizio aerobico (Nunez-Cortes 2025); coerente con backbone Bidonde 2023 NNTB 5 (95% CI 3-13) per mobilità'/funzione fisica; effetto dose-dipendente (150 min/sett SMD -1.77)	Low	Critico
Qualità' di vita correlata alla salute (HRQoL) [Qualità' di vita correlata alla salute in adulti con FM, misurata con strumenti generici/malattia-specifici (SF-36 componenti fisica e mentale, FIQ), esercizio aerobico vs nessun esercizio]												
3 SR/MA (Bidonde 2023)	Randomized	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Not serious	Non riportato puntualmente	Non riportato puntualmente	-	Bidonde 2023 (backbone): NNTB 6	Low	Critico

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

backbone; Rodriguez- Almagro 2023; Han 2024) che sintetizz ano gli RCT sottos tanti	controll ed trial						Ile fonti aggreg ate (bracci di eserc izio aerobico d egli RCT inclusi)	Ile fonti aggreg ate (bracci di contr ollo senza eser cizio)		(95% CI 4-14) per miglioramento clin icamente rilevante dell a HRQoL; coerente co n Rodriguez-Almagro 2023 SF- 36 componente fisica S MD 0.51 (95% CI 0.33-0.69) e componente mentale SMD 0.48 (95% CI 0.29-0.67)		
---	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PICO 22–23.

In adults with fibromyalgia (P), does CBT (I) compared to no CBT/control (C) reduce depression, anxiety, and sleep disturbances (O)?

P – Adults with fibromyalgia (FM) diagnosed according to ACR criteria.

I – Cognitive behavioral therapy (CBT), delivered in person or via tele-/online modality, including CBT for insomnia (CBT-I).

C – No CBT (waiting list, usual care/treatment as usual, control).

O – Depression (BDI, HADS-D, CES-D) [critical]; anxiety (HADS-A, STAI, GAD-2) [important]; sleep disturbances (ISI) [critical].

Tab. 10a Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi nella ricerca sistematica dell'evidenza relativa alla PICO 22–23.

Autore, anno	Tipo di studio	Durata	Popolazione	Trattamento	Outcome
Bidonde 2023 (backbone)	RCT	Variabile; effetto sulla depressione mantenuto a 24 settimane	Adulti con FM (overview Cochrane)	CBT vs nessuna CBT / lista d'attesa / cure abituali	Depressione NNTB 6 (95% CI 4-12); ansia non riportata come esito separato per la CBT; sonno non isolato per la CBT generale
Cojocar 2024	RCT	Variabile (post-intervento)	Adulti con FM (SR/MA, 17 RCT CBT/ACT; AMSTAR-2 LOW)	CBT/ACT vs controllo	Depressione SMD -0.31 (95% CI -0.47, -0.15); Ansia SMD -0.15 (95% CI -0.29, -0.02)
Wu 2023	RCT	Variabile	Adulti con FM (SR, 14 RCT telereabilitazione/CBT; AMSTAR-2 LOW)	Telereabilitazione/CBT vs controllo	Depressione SMD -0.42 (95% CI -0.62, -0.22), I ² =51.7%
Pathak 2025	RCT	Variabile (47 RCT complessivi, N=11.094)	Adulti con insonnia/FM (SR/MA CBT-I; AMSTAR-2 CRITICALLY LOW)	CBT-I vs nessuna CBT / treatment as usual	Sonno SMD -0.63 (95% CI -0.98, -0.27); CBT-P/CBT generale nessun effetto sul sonno
Hedman-Lagerlof 2024	RCT	Confronto attivo testa-a-testa online	Adulti con FM (N=274)	Exposure-CBT vs CBT tradizionale online (ROB-2 Low)	Entrambi efficaci; GAD-2 SMD 0.00 (-0.19, 0.19) tra i due bracci
Nhu 2024	RCT	Intervento tele-CBT-I	Adulti con FM (N=35)	Tele-CBT-I vs treatment as usual (ROB-2 Some concerns)	ISI MD -3.28 (95% CI -6.31, -0.30), p=0.038

Tab. 10b Tabelle *Evidence Profile* (PICO 22–23)

N of studies	Study Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	N intervention	N comparator	Relative effect (95% CI)	Absolute effect (95% CI)	Certainty	Importance
Depressione [Riduzione dei sintomi depressivi in adulti con FM trattati con CBT vs nessuna CBT (controllo/lista d'attesa/cure abituali), misurata con scale validate (BDI, HADS-D, CES-D); SMD/MD e NNTB]												
Backbone Bidond e 2023 + Cojocar 2024 (17 RCT) + Wu 2023 (14 RCT); conferma Hedman-Lagerlof 2024 (N=274); complessivamente >25 RCT sottostanti	Randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	CBT (in presenza, tele/online): >500 partecipanti complessivi negli RCT pooled (non disaggregabile dalle SLR; Hedman-Lagerlof 2024 contribuisce N=274 al confronto attivo)	Nessuna CBT (lista d'attesa / cure abituali / controllo): numerosità comparabile al braccio intervento (non disaggregabile dalle SLR)	-	NNTB 6 (95% CI 4-12) (Bidonde 2023, backbone); SMD -0.31 (95% CI -0.47, -0.15) (Cojocar 2024); SMD -0.42 (95% CI -0.62, -0.22), I ² =51.7% (Wu 2023); effetto piccolo-moderato a favore della CBT, mantenuto a 24 settimane	Low	Critico
Ansia [Sintomi ansiosi in adulti con FM, misurati con scale validate (HADS-A, STAI, GAD-2), CBT vs nessuna CBT/controllo; SMD post-intervento]												
17 RCT (Cojocar 2024) + 1 nuovo RCT (Hedman-Lagerlof 2024, confronto attivo)	Randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Not serious	Non riportato in modo aggregato (bracci CBT dei 17 RCT in Cojocar 2024; Hedman-Lagerlof 2024 contribuisce parte dei N=274)	Non riportato in modo aggregato (bracci controllo/no-CBT dei 17 RCT in Cojocar 2024; Hedman-Lagerlof 2024 braccio T-CBT)	-	SMD -0.15 (95% CI -0.29, -0.02) a favore della CBT (Cojocar 2024); effetto piccolo e appena significativo; confronto attivo (Hedman-Lagerlof 2024): GAD-2 SMD 0.00 (-0.19, 0.19), nessuna differenza tra Exp-CBT e T-CBT	Low	Importante
Disturbi del sonno [Riduzione dei disturbi del sonno in adulti con FM trattati con CBT (in particolare CBT-I) vs nessuna CBT/treatment as usual, misurata con scale di gravità del sonno/insonnia (ISI) e stima aggregata SMD]												
SR/MA Pathak 2025 (CBT-I; SR complessiva 47 RCT, N=11.094) + 1 nuovo RCT (Nhu 2024, tele-CBT-I, N=35); backbone Bidond e 2023 non isola il sonno per la CBT generale	Randomized controlled trial	Serious	Not serious	Serious	Not serious	Not serious	Non riportato separatamente per il sonno; CBT-I (Pathak 2025, sottinsieme dei 47 RCT, N totale 11.094) + Nhu 2024 ~18 (braccio tele-CBT-I)	Non riportato separatamente per il sonno; nessuna CBT / treatment as usual (Pathak 2025 controlli; Nhu 2024 ~17, braccio treatment as usual)	-	CBT-I: SMD -0.63 (95% CI -0.98, -0.27) sul sonno (Pathak 2025) - effetto da moderato ad ampio; conferma da 1 nuovo RCT Nhu 2024 (tele-CBT-I): ISI MD -3.28 (95% CI -6.31, -0.30), p=0.038; CBT per il dolore / CBT generale: nessun effetto rilevante sul sonno	Low	Critico

Appendice 5. Risk of bias assessment

ROB-2: Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (Sterne JAC 2019)

Green = low risk of bias, yellow = Some Concerns, Red = High Risk of Bias.

QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-Comparative (Whiting PF 2011)

Green = low risk of bias, yellow = moderate risk of bias, Red = Serious or Critical Risk of Bias.

ROB-2

Study	Overall	ROB-2				
		Randomization process	Adhering to intervention	Missing outcome data	Measurement of outcome	Selection of the reported result
Abdel Fatah YH, 2020	High	Moderate	High	High	High	Moderate
Ackermann, 2025	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low
Ahmed M, 2016	High	Low	High	High	Low	Low
Allen R, 2017	High	Moderate	Moderate	High	Low	Moderate
Ang DC, 2013	High	Moderate	Moderate	High	Moderate	Low
Araya-Quintanilla, 2024	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low
Araya-Quintanilla, 2025	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Arnold LM, 2007	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low
Arnold LM, 2008	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Arnold LM, 2015	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Arnold LM, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Badr MY, 2024	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Badr, 2024	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Bidari A, 2019	High	High	High	High	High	Moderate
Brattberg G, 1999	Moderate	High	Moderate	Low	Low	Moderate
Castro-Sanchez AM, 2011	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low
Ceca D, 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Crofford LJ, 2005	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Due Brunn, 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ekici G, 2009	Moderate	High	Moderate	Moderate	Low	Low
Gilron I, 2016	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Hedman-Lagerlof, 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kankane, 2024	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Kim JL, 2013	High	High	Moderate	High	Low	Moderate
Li, 2025 (Acupuncture)	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low
Li, 2025 (Qigong)	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low
Maindet C, 2025	Moderate	Low	High	Moderate	High	Moderate
Mease PJ, 2008	High	Low	Moderate	High	Moderate	Low
Murphy, 2024	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Nadal-Nicolás Y, 2020	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low
Nasser K, 2014	High	Moderate	Moderate	High	Moderate	Moderate
Nhu, 2024	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low
Noppers I, 2011	High	Low	Moderate	Low	High	Moderate
Okul EB, 2025	High	High	Moderate	Low	High	Moderate

Study	Overall	ROB-2				
		Randomization process	Adhering to intervention	Missing outcome data	Measurement of outcome	Selection of the reported result
Or-Borichev, 2025	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low
Otha H, 2012	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Pauer L, 2011	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low
Rivas-Neira, 2024	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low
Roth T, 2012	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low
Salaffi F, 2023	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate
Sevgin, 2025	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low
Silva A, 2025	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Suttirutsa S, 2016	High	Moderate	High	High	Moderate	High
Taub R, 2024	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Timurtas E, 2025	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low
Timurtas, 2025	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low
Velioglu O, 2023	High	Moderate	High	High	Moderate	Moderate
Vilarino, 2024	High	High	Moderate	High	Moderate	Low
Ware MA, 2010	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Younger J, 2013	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Low
Zangi, 2025	High	Low	High	High	Moderate	Low
Zhang X, 2021	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Zhang, 2025	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low
Zure, 2025	Low	Low	Low	Low	Low	Low

QUADAS-2

Study	Risk of bias					Applicability concerns			
	Overall	Patient selection	Index test(s)	Reference standard	Flow and timing	Overall	Patient selection	Index test(s)	Reference standard
Wolfe F, 1990	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wolfe F, 2010	High	High	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Wolfe F, 2011	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wolfe F, 2016	High	High	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Wolfe F, 2016 rev	High	High	High	High	Low	Low	Low	Low	Low
Kang JH, 2019	High	High	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Stewart JA, 2019	High	Low	Unclear	Low	Low	High	Low	High	Low
Salaffi F, 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bruun KD, 2021	High	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low

Appendice 6. Evidence-to-Decision (EtD)

Si riportano le Tabelle Evidence-to-Decision (EtD) frameworks per ogni quesito PICO affrontato dalla LG. Le tabelle sono organizzate per PICO.

PICO 1–10. In adults (≥ 18 years) with suspected FM (P), which validated diagnostic criteria and assessment tools (I) demonstrate the highest diagnostic accuracy (in terms of sensitivity, specificity, and predictive values) (O) when compared to expert clinical judgment or alternative diagnostic frameworks (C)?

Popolazione: Pazienti adulti (≥ 18 anni) con sospetto di fibromialgia

Intervento: Criteri classificativi e/o strumenti diagnostici validati

Confronto: Giudizio clinico dell'esperto e/o strumenti validati

Outcome principali: Accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità e/o valore predittivo)

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema: il problema è una priorità?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Si	Si
<u>Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Certezza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
La ricerca sistematica della letteratura scientifica ha evidenziato 6 studi (Wolfe F 1990, Wolfe F 2011, Kang JH 2019, Stweart JA 2019, Salaffi F 2020, Bruun KD 2021) e 1 revisione non sistematica della letteratura (Wolfe F 2016) sui criteri classificativi ACR 2010/2011 e 2016 che includessero l'outcome dell'accuratezza diagnostica ed è stata osservata una discreta eterogeneità della certezza dell'evidenza con una valutazione complessivamente bassa.					
Considerazioni aggiuntive: sono stati considerati anche altri 2 studi (Wolfe F 2016, Wolfe F 2010) che non includevano i dettagli sull'outcome ma mostravano risultati d'interesse sulla capacità discriminante e i tassi di misclassificazione dei criteri classificativi					
<u>Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☒		
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza assumere un grado di incertezza rilevante. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste: quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</u>					
Giudizio:					

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Risparmio economico moderato	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☒	☐	☐	☐	☐	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Si		Si
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Si		Si
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 11. In adults (>18 years) with FM (P), what is the impact of duloxetine (I) compared to no duloxetine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Pazienti adulti (>18 anni) affetti da fibromialgia

Intervento: Trattamento con duloxetina

Confronto: Pazienti che non ricevono duloxetina

Outcome principali: Effetti terapeutici ed effetti avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema: il problema è una priorità?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
<u>Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Certezza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☒	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
La ricerca scientifica si è basata sulla metanalisi di Welsh et al. (2018) che ha mostrato l'efficacia della duloxetina su riduzione del dolore e miglioramento di disturbi cognitivi, tono dell'umore, qualità di vita e disabilità. Ha inoltre dimostrato un buon profilo di sicurezza. La qualità dell'evidenza complessiva risulta moderata e la raccomandazione si è sviluppata anche con l'integrazione del giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐		
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sulle evidenze e sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste: quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</u>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: quant'è la certezza complessiva?</u>					
Giudizio:					

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

☐	☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 12. In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact of amitriptyline (I) compared to no amitriptyline (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Adulti (≥ 18 anni) con fibromialgia

Intervento: Amitriptilina

Confronto: No amitriptilina/placebo

Outcome principali: Riduzione sostanziale del dolore; tollerabilità/eventi avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione
Problema: <i>il problema è una priorità?</i>
Giudizio:

☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
Certezza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
Ricerca dell'evidenza: La ricerca dell'evidenza ha incluso la revisione sistematica con metanalisi di Moore RA et al. (2019), comprendente 9 RCT per un totale di 649 pazienti con fibromialgia. L'evidenza relativa agli outcome critici è risultata di certezza complessivamente molto bassa. La raccomandazione si è sviluppata integrando le evidenze disponibili con il giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?					
Giudizio:					
☐	☒	☐	☐		
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Risorse richieste: quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: quant'è la certezza complessiva?					
Giudizio:					
☒	☐	☐	☐	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Costo-efficacia: il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?					
Giudizio:					
☐	☒	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					

Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?						
Giudizio:						
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Ridotto	☐ Probabilmente ridotto	☒ Probabilmente nessun impatto	☐ Probabilmente aumentato	☐ Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?						
Giudizio:						
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Si	☒ Si	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: l'intervento è fattibile nella sua applicazione?						
Giudizio:						
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Si	☒ Si	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 13. In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact of tramadol (I) compared to no tramadol (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)

Popolazione: Adulti (≥ 18 anni) con fibromialgia

Intervento: Tramadolo

Confronto: No tramadolo/placebo

Outcome principali: Dolore; qualità di vita/impatto di malattia; eventi avversi

Outcome aggiuntivi: Qualità del sonno; sintomi depressivi

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
Problema: il problema è una priorità?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Si	☒ Si
Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Minimi	☒ Piccoli	☐ Moderati	☐ Grandi
Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Minimi	☐ Piccoli	☒ Moderati	☐ Grandi

Certezza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>La ricerca dell'evidenza ha incluso la revisione sistematica firmata da Rocha AP et al. (2020), comprendente quattro RCT (Biasi et al., 1998; Russell et al., 2000; Bennett et al., 2003; Qin et al., 2009), per un totale di 459 pazienti con fibromialgia. La certezza dell'evidenza relativa agli outcome critici è risultata da bassa a molto bassa; complessivamente, ai fini dell'EtD, è stata giudicata molto bassa. La raccomandazione si è sviluppata integrando le evidenze disponibili con il giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?						
Giudizio:						
☐	☒	☐	☐			
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Risorse richieste: quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Risparmio economico moderato	Grande risparmio economico
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: quant'è la certezza complessiva?						
Giudizio:						
☒	☐	☐	☐	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?						
Giudizio:						
☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☒ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Sì	☐ Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Fattibilità: l'intervento è fattibile nella sua applicazione?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☒ Probabilmente Sì	☐ Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					

PICO 14. In people with FM (P), what is the impact of gabapentin (I) compared to no gabapentin as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Pazienti affetti da Fibromialgia

Intervento: Trattamento con Gabapentin

Confronto: Pazienti che non ricevono Gabapentin

Outcome principali: Effetti benefici su outcome specifici correlati alla malattia, in particolare intensità del dolore; Effetti avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
Problema: il problema è una priorità?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Sì	☒ Sì
Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Minimi	☐ Piccoli	☒ Moderati	☐ Grandi
Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☒ Minimi	☐ Piccoli	☐ Moderati	☐ Grandi
Certeza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?					
Giudizio:					
☐ Non inclusi studi	☐ Molto bassa	☒ Bassa	☐ Moderata	☐ Alta	
Ricerca dell'evidenza: La ricerca dell'evidenza ha incluso uno studio randomizzato controllato (Arnold LM et al, 2007). Tale studio ha prodotto un'evidenza di qualità complessiva bassa e la raccomandazione si è sviluppata con l'integrazione del giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?					

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Importante incertezza o variabilità ☐ Possibile importante incertezza o variabilità ☒ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ☐ Non importante incertezza o variabilità </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Risorse richieste: <i>quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ Grandi costi ☐ Costi moderati ☒ Costi trascurabili o risparmio economico ☐ Risparmio economico moderato ☐ Grande risparmio economico </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Non inclusi studi ☐ Molto bassa ☒ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ Favorisce il controllo ☐ Probabilmente favorisce il controllo ☐ Non favorisce né il controllo né l'intervento ☒ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ Ridotto ☒ Probabilmente ridotto ☐ Probabilmente nessun impatto ☐ Probabilmente aumentato ☐ Aumentato </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <div> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ No ☐ Probabilmente No ☐ Probabilmente Sì ☒ Sì </div>						
<p>Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i></p>						
<p>Giudizio:</p>						

☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					

PICO 15. In people with FM (P), what is the impact of pregabalin (I) compared to no pregabalin as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Pazienti affetti da Fibromialgia

Intervento: Trattamento con pregabalin

Confronto: Pazienti che non ricevono pregabalin

Outcome principali: Effetti benefici su outcome specifici correlati alla malattia, in particolare intensità del dolore; Effetti avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema:</u> <i>il problema è una priorità?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
<u>Effetti positivi attesi:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Certeza dell'evidenza sugli effetti:</u> <i>quant'è la certezza complessiva?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☒		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
La ricerca scientifica si è basata su una review sistematica della letteratura con metanalisi (Derry S et al, 2016) oltre che su studi randomizzati controllati non inclusi nel precedente studio (Roth T et al, 2012; Zhang X et al, 2021; Arnold LM et al, 2017)					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Valori:</u> <i>c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒		☐	
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità		Non importante incertezza o variabilità	
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste:</u> <i>quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</i>					
Giudizio:					

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Risparmio economico moderato	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì		Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì		Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 16. In adults (>18 years) with FM (P), what is the impact of cyclobenzaprine (I) compared to no cyclobenzaprine (C) as first-line treatment on disease-related outcomes (O) and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Pazienti adulti (>18 anni) affetti da fibromialgia

Intervento: Trattamento con ciclobenzaprina

Confronto: Pazienti che non ricevono ciclobenzaprina

Outcome principali: Effetti terapeutici ed effetti avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema: il problema è una priorità?</u>					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ No	☐ Probabilmente No	☐ Probabilmente Sì	☒ Sì
<u>Effetti positivi attesi: quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Minimi	☐ Piccoli	☒ Moderati	☐ Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati: quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</u>					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☒ Minimi	☐ Piccoli	☐ Moderati	☐ Grandi
<u>Certezza dell'evidenza sugli effetti: quant'è la certezza complessiva?</u>					
Giudizio:					
☐ Non inclusi studi	☐ Molto bassa	☐ Bassa	☒ Moderata	☐ Alta	
Ricerca dell'evidenza: La ricerca dell'evidenza si è basata sulla revisione sistematica di Shing e colleghi (2024) che ha dimostrato un effetto statisticamente significativo e di piccola entità di ciclobenzaprina su riduzione del dolore e altri domini sintomatologici come depressione, stanchezza e qualità del sonno. La ciclobenzaprina ha inoltre dimostrato un buon profilo di sicurezza. La qualità dell'evidenza complessiva risulta moderata e la raccomandazione si è sviluppata anche con l'integrazione del giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Valori: c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</u>					
Giudizio:					
☐ Importante incertezza o variabilità	☐ Possibile importante incertezza o variabilità	☒ Probabilmente non importante incertezza o variabilità	☐ Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste: quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</u>					
Giudizio:					
☐ Elementi insufficienti	☐ Dipende	☐ Grandi costi	☐ Costi moderati	☒ Costi trascurabili o risparmio economico	☐ Risparmio economico moderato
☐ Grande risparmio economico					

Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 17. In adults (≥ 18 years) with diagnosis of FM receiving the first-line therapy or the therapy after the first line (P), what is the impact of other antidepressants (SSRIs/SNRIs/MAOIs) (I) compared to the no other antidepressant (C) on disease-related outcomes and treatment-related adverse events (O)?

Popolazione: Pazienti affetti da fibromialgia

Intervento: Trattamento con altri antidepressivi (SSRIs/SNRIs/MAOIs)

Confronto: Pazienti che non ricevono altri antidepressivi

Outcome principali: Obiettivi legati alla malattia e effetti avversi correlati al trattamento

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione						
Problema: <i>il problema è una priorità?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Effetti positivi attesi: <i>quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi	
Effetti negativi indesiderati: <i>quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐	☐	
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi	
Certeza dell'evidenza sugli effetti: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐			
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Secondo l'overview Cochrane (Moore A et al., 2025), le evidenze relative all'efficacia degli SSRI nel trattamento del dolore nella fibromialgia risultano limitate e poco affidabili. Una metanalisi (Walitt et al., 2015) non ha evidenziato benefici significativi per la riduzione del dolore $\geq 30\%$ per citalopram (RD 0,14; IC 95% -0,07 a 0,35; 2 RCT; n=82), fluoxetina (RD 0,13; IC 95% -0,20 a 0,45; 2 RCT; n=93) e paroxetina (RD 0,06; IC 95% -0,07 a 0,20; 2 RCT; n=168). La fluoxetina rappresenta un'eccezione parziale, mostrando una riduzione dell'intensità del dolore (SMD -0,72; IC 95% -1,31 a -0,13; 3 RCT; n=116), oltre a miglioramenti del tono dell'umore (SMD -0,55; IC 95% -0,93 a -0,18; 3 RCT; n=116) e della disabilità (SMD -0,70; IC 95% -1,12 a -0,28; 2 RCT; n=92). Tuttavia, tali evidenze derivano da un numero limitato di studi di piccole dimensioni.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Valori: <i>c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐			
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Risorse richieste: <i>quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o	Risparmio economico moderato	Grande risparmio economico

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

risparmio economico						
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non vi sono studi mirati su tale aspetto. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì		Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì		Sì
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 18–21. In adulti con fibromialgia (P), l'esercizio aerobico (I) rispetto a nessun esercizio / cura abituale (C) migliora dolore, stato funzionale e qualità di vita (O)?

Popolazione: Pazienti adulti affetti da fibromialgia

Intervento: Esercizio fisico aerobico regolare (incluso l'esercizio attivo in ambiente acquatico/idrochinesiterapia)

Confronto: Nessun esercizio / cura abituale

Outcome principali: Dolore, stato funzionale e qualità della vita

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema:</u> <i>il problema è una priorità?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
<u>Effetti positivi attesi:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Certezza dell'evidenza sugli effetti:</u> <i>quant'è la certezza complessiva?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
La ricerca scientifica si è basata su un'overview di revisioni sistematiche Cochrane (Bidonde J et al, 2023) e su revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi (Núñez-Cortés R et al, 2025; Han T et al, 2024; Zhang R et al, 2025), oltre che su studi randomizzati controllati non inclusi nei precedenti studi (Rivas Neira S et al, 2024)					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Valori:</u> <i>c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐		
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste:</u> <i>quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					

Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: <i>quant'è la certezza complessiva?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐		
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Favorisce il controllo	Probabilmente favorisce il controllo	Non favorisce né il controllo né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						
Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i>						
Giudizio:						
☐	☐	☐	☐	☐	☒	
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.						
Considerazioni aggiuntive: nessuna						

PICO 22–23. In adulti con fibromialgia (P), la CBT (I) rispetto a nessuna CBT/Controllo (C) riduce depressione, ansia e disturbi del sonno (O)?

Popolazione: Pazienti adulti affetti da fibromialgia

Intervento: Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)

Confronto: Nessuna CBT / controllo

Outcome principali: Sintomi depressivi, sintomi ansiosi e disturbi del sonno

Setting: Nazionale Italiano

Prospettiva: Individuale del paziente

Valutazione					
<u>Problema:</u> <i>il problema è una priorità?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☐	☒
Elementi insufficienti	Dipende	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì
<u>Effetti positivi attesi:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti positivi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Effetti negativi indesiderati:</u> <i>quanto sono importanti gli effetti negativi attesi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐	☐	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Minimi	Piccoli	Moderati	Grandi
<u>Certezza dell'evidenza sugli effetti:</u> <i>quant'è la certezza complessiva?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☒	☐	
Non inclusi studi	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	
La ricerca scientifica si è basata su revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi (Cojocaru CM et al, 2024; Pathak A et al, 2025) oltre che su studi randomizzati controllati non inclusi nei precedenti studi (Hedman-Lagerlöf M et al, 2024)					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Valori:</u> <i>c'è importante incertezza o variabilità nel valore che le persone possono attribuire agli outcome?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☒	☐		
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità		
Ricerca dell'evidenza: Il valore dell'outcome è riconosciuto senza sostanziali variazioni e le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Risorse richieste:</u> <i>quanti sono le risorse richieste e i relativi costi?</i>					
Giudizio:					
☐	☐	☐	☐	☒	☐
Elementi insufficienti	Dipende	Grandi costi	Costi moderati	Costi trascurabili o risparmio economico	Grande risparmio economico
Ricerca dell'evidenza: Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.					
Considerazioni aggiuntive: nessuna					
<u>Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste:</u> <i>quant'è la certezza complessiva?</i>					

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

<p>Giudizio:</p> <p> ☐ Non inclusi studi ☐ Molto bassa ☐ Bassa ☒ Moderata ☐ Alta </p>						
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Costo-efficacia: <i>il bilancio costo efficacia favorisce l'intervento o il controllo?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <p> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ Favorisce il controllo ☐ Probabilmente favorisce il controllo ☐ Non favorisce né il controllo né l'intervento ☒ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento </p>						
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Equità: <i>quale sarebbe l'impatto sulle disuguaglianze di salute?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <p> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ Ridotto ☒ Probabilmente ridotto ☐ Probabilmente nessun impatto ☐ Probabilmente aumentato ☐ Aumentato </p>						
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Accettabilità: <i>l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <p> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ No ☐ Probabilmente No ☐ Probabilmente Sì ☒ Sì </p>						
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						
<p>Fattibilità: <i>l'intervento è fattibile nella sua applicazione?</i></p>						
<p>Giudizio:</p> <p> ☐ Elementi insufficienti ☐ Dipende ☐ No ☐ Probabilmente No ☐ Probabilmente Sì ☒ Sì </p>						
<p>Ricerca dell'evidenza:</p> <p>Non sono stati inclusi studi mirati. Le valutazioni si sono basate sul giudizio del Panel.</p>						
<p>Considerazioni aggiuntive: nessuna</p>						

Appendice 7. Valutazione del Panel e degli stakeholder sulle raccomandazioni ed esito della revisione esterna

Si riporta la sintesi della seconda consultazione dei membri del *Panel* (n = 25/27, 89.3%, dal 23 giugno 2026 al 10 luglio 2026) e degli *Stakeholder* (n = 16/35, 45.7%; dal 13 al 29 luglio 2026) sulla valutazione delle raccomandazioni attraverso una *survey online* via REDcap®. Gli esiti di voto sono riportati come media e deviazione standard (ds).

Livello di concordanza con il testo della raccomandazione o della buona pratica clinico-assistenziale: legenda

concordanza nulla			concordanza parziale			concordanza massima		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Raccomandazione		Voto media (ds)	Esito della valutazione
1.0	Panel	7.4 (1.7)	concordanza massima
	Stakeholder	7.6 (1.3)	concordanza massima
2.1a	Panel	8.2 (0.7)	concordanza massima
	Stakeholder	8.0 (1.2)	concordanza massima
2.1b	Panel	7.8 (0.9)	concordanza massima
	Stakeholder	7.0 (2.0)	concordanza massima
2.1c	Panel	6.8 (2.2)	concordanza parziale
	Stakeholder	7.0 (2.2)	concordanza massima
2.1d	Panel	7.3 (1.5)	concordanza massima
	Stakeholder	7.3 (1.6)	concordanza massima
2.1e	Panel	7.9 (1.1)	concordanza massima
	Stakeholder	8.0 (1.4)	concordanza massima
2.1f	Panel	7.6 (1.1)	concordanza massima
	Stakeholder	7.5 (2.1)	concordanza massima
2.1g	Panel	7.4 (1.7)	concordanza massima
	Stakeholder	6.9 (2.3)	concordanza parziale
2.2a	Panel	7.2 (1.5)	concordanza massima
	Stakeholder	7.3 (1.8)	concordanza massima
3.a	Panel	8.6 (0.7)	concordanza massima
	Stakeholder	8.6 (0.6)	concordanza massima
3.b	Panel	8.4 (0.7)	concordanza massima
	Stakeholder	7.6 (1.3)	concordanza massima

Si riporta la sintesi della consultazione dei revisori esterni (n= 3/3, 100%, dal 30 settembre 2026 al 9 ottobre 2026) attraverso una *survey online* via REDcap® sulla valutazione delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale e sulla qualità delle presenti linee guida. Gli esiti di voto sono riportati come media (deviazione standard).

Raccomandazione	Voto media (ds)	Esito della valutazione
1.0	8.7 (0.6)	concordanza massima
2.1a	8.0 (1.7)	concordanza massima
2.1b	7.3 (2.9)	concordanza massima

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla fibromialgia.

Raccomandazione	Voto media (ds)	Esito della valutazione
2.1c	8.3 (1.2)	<i>concordanza massima</i>
2.1d	8.0 (1.7)	<i>concordanza massima</i>
2.1e	7.7 (2.3)	<i>concordanza massima</i>
2.1f	8.7 (0.6)	<i>concordanza massima</i>
2.1g	8.0 (1.7)	<i>concordanza massima</i>
2.2a	7.3 (1.5)	<i>concordanza massima</i>
3.a	9.0 (0)	<i>concordanza massima</i>
3.b	9.0 (0)	<i>concordanza massima</i>

Appendice 8. Applicabilità

Si riportano, inoltre, alcune delle potenziali barriere che nella pratica clinica potrebbero concorrere nel limitare l'applicazione delle linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da fibromialgia.

POTENZIALI BARRIERE	FACILITATORI / STRATEGIE APPLICATIVE
Orari e luoghi delle attività cliniche poco flessibili e inadeguati per il paziente	Fasce orarie dedicate o estese; televisita e teleriabilitazione per i controlli; programmi di esercizio domiciliare supervisionati a distanza
Mancanza percepita di informazioni corrette (compresa la disinformazione)	Materiale informativo validato in linguaggio semplice, elaborato con le associazioni di pazienti; programmi strutturati di educazione terapeutica; rinvio a fonti istituzionali; verifica della comprensione con tecnica teach-back
Problemi di lingua e alfabetizzazione	Mediatori linguistico-culturali; materiali tradotti e in formato facilitato (plain language, supporti visivi); valutazione dell'health literacy; teach-back sistematico
Tempo insufficiente durante le visite mediche per poter discutere approfonditamente i vari domini di malattia	Prima visita di durata dedicata; questionari standardizzati (FIQR, PHQ-9, GAD-7) compilati prima della visita; infermiere case manager per educazione e follow-up
Mancanza di formazione del personale su come approcciare e indirizzare correttamente a centri di riferimento	Formazione ECM rivolta a MMG, specialisti e fisioterapisti; sintesi operativa della Linea Guida e algoritmo di invio con criteri espliciti; scheda di invio standardizzata; consulenza diretta tra territorio e centro di riferimento
Difficoltà logistiche di collaborazione multidisciplinare	PDTA aziendale o regionale con ruoli e criteri di invio definiti; riunioni multidisciplinari periodiche, anche in videoconferenza; documentazione clinica condivisa; figura di riferimento (case manager) per il coordinamento
Difficoltà a trovare un team multispecialistico in ogni area di lavoro	Modello di rete hub & spoke tra centri di riferimento e territorio; teleconsulto specialistico; MMG come primo livello di presa in carico; TCC ed esercizio erogati anche in formato di gruppo o digitale
Mancanza di evidenze scientifiche di alta qualità che fungano da solido supporto alla pratica clinica	EsPLICITARE la certezza delle prove (GRADE) per ogni raccomandazione; decisione condivisa con il paziente nelle raccomandazioni condizionate; agenda di ricerca e aggiornamento programmato della Linea Guida
Opinioni religiose o culturali contrarie	Mediazione culturale; approccio centrato sulla persona che esplora credenze e preferenze; proposta di alternative equivalenti compatibili con i valori del paziente (es. modalità e contesti di esercizio)
Barriere individuali (belonefobia, anginofobia)	Privilegiare le opzioni non invasive raccomandate (esercizio, Terapia Cognitivo Comportamentale, terapia orale); anestetici topici e tecniche di gestione dell'ansia procedurale quando una procedura è necessaria; Terapia Cognitivo Comportamentale mirata alla fobia specifica
Popolazioni speciali e/o condizioni individuali note per poter compromettere i livelli di cura assistenziale (minoranze etniche, nomadi, migranti e richiedenti asilo, senza dimora, disabilità psico-fisica, appartenenza ad aree geografiche condizionanti difficoltà nell'erogazione del servizio assistenziale)	Percorsi di accesso facilitato e servizi di prossimità (Case di Comunità, ambulatori mobili); collaborazione con servizi sociali e terzo settore; mediatori culturali; telemedicina per le aree disagiate; adattamento degli ambienti e dei programmi alle persone con disabilità

Appendice 9. Scheda per il monitoraggio della Linea Guida

Lo scopo di questa scheda di monitoraggio è quello di valutare l'aderenza alle linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da fibromialgia. L'*audit* dovrebbe essere effettuato su un campione di Centri e relativi pazienti affetti da fibromialgia. La presente scheda di monitoraggio ha carattere preliminare. Nella versione definitiva saranno integrati, per ciascun indicatore, le definizioni operative, i denominatori, le soglie di riferimento, i tempi e le responsabilità della rilevazione.

Quesito	Sì	No
1. Nel paziente affetto da fibromialgia si ricorre ad una gestione condivisa multidisciplinare?		
2. Nel paziente affetto da fibromialgia, in buon controllo, la terapia in atto viene proseguita?		
3. Nel paziente affetto da fibromialgia i farmaci menzionati nelle linee guida per il trattamento del dolore vengono utilizzati?		
– se l'attività di malattia è a target i farmaci per il trattamento del dolore vengono sospesi?		
– se si osserva un peggioramento del controllo del dolore, vengono associati più farmaci? Se sì quali?		
4. Nel paziente affetto da fibromialgia i farmaci menzionati nelle linee guida per il trattamento del disturbo depressivo vengono utilizzati?		
5. Nel paziente affetto da fibromialgia i farmaci menzionati nelle linee guida per il trattamento del disturbo d'ansia vengono utilizzati?		
6. Nel paziente affetto da fibromialgia l'esercizio fisico viene raccomandato? Se sì, quale?		
7. Nel paziente affetto da fibromialgia la terapia cognitivo comportamentale viene raccomandata?		
8. Nel paziente affetto da fibromialgia quali altri trattamenti vengono utilizzati tra quelli inclusi nelle considerazioni per il trattamento del dolore? Se sì, quali?		
9. Nel paziente affetto da fibromialgia quali altri trattamenti vengono utilizzati tra quelli inclusi nelle considerazioni per il trattamento del disturbo depressivo? Se sì, quali?		
10. Nel paziente affetto da fibromialgia quali altri trattamenti vengono utilizzati tra quelli inclusi nelle considerazioni per il trattamento del disturbo d'ansia? Se sì, quali?		

Quesiti per l'audit

1. Qual è la prevalenza dei pazienti affetti da fibromialgia nei seguiti presso il Centro?
2. Tra i pazienti con fibromialgia, quanti ricevono una gestione multidisciplinare? Quanti sono periodicamente valutati da altri specialisti? Quanti hanno percorsi dedicati?
3. Tra i pazienti con fibromialgia in quanti viene sospeso il trattamento in atto? In che percentuali la malattia risulta in remissione? In che percentuali la malattia risulta in controllo sub ottimale?
4. Tra i pazienti con fibromialgia in quanti viene sospesa la terapia per il controllo del dolore?
5. Tra i pazienti con fibromialgia in quanti viene sospesa la terapia per il controllo del disturbo depressivo?
6. Tra i pazienti con fibromialgia in quanti viene sospesa la terapia per il controllo del disturbo d'ansia?
7. In quale percentuale i pazienti affetti da fibromialgia sospendono l'esercizio fisico? Se sì, per quali ragioni?
9. In quale percentuale di pazienti affetti da fibromialgia sospendono la terapia cognitivo comportamentale? Se sì, per quali ragioni?

Appendice 10. Bibliografia

1. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2000;4(1):27-35. doi:10.1053/eujp.1999.0148.
2. Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Manara M, Prevete I, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia Best practices based on current scientific evidence. *Reumatismo*. 2021;73(2):89-105.
3. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112(3):191-197. doi:10.1016/S0002-9343(01)01089-0.
4. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-1344. doi:10.1002/art.22457.
5. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792-805. doi:10.1016/j.jpain.2008.03.013.
6. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Brown PB, Clair A, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1237-1244. doi:10.3899/jrheum.141196.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318-1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x. PMID: 20482606.
8. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-545. doi:10.1016/S0002-9343(03)00116-5.
9. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998;18(1):13-19. PMID:9604730.
10. Bidonde J, Fisher E, Perrot S, Moore RA, Bell RF, Makri S, Häuser W. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fibromyalgia and quality of review methods: an overview of Cochrane Reviews. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152248. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152248.
11. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352:i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152.
12. Bruun KD, Jensen HI, Blichfeldt-Eckhardt MR, Vaegter HB, Toft P, Amris K, Kvorning N. Performance of the 2016 diagnostic criteria for fibromyalgia in a tertiary care pain rehabilitation setting: a diagnostic accuracy study. *Scand J Pain*. 2022;22(1):67-76. doi:10.1515/sjpain-2021-0081.
13. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, v. 1.3.1 febbraio 2019. <https://snlg.iss.it>
14. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, v. 1.3.3 marzo 2023. <https://snlg.iss.it>
15. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure, Istituto Superiore di Sanità, Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, v. 2.0 dicembre 2024. <https://snlg.iss.it>
16. Cojocaru CM, Popa CO, Schenk A, Suci BA, Szasz S. Cognitive-behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for anxiety and depression in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Med Pharm Rep*. 2024;97(1):26-34. doi:10.15386/mpr-2661.
17. da Rocha AP, Mizzaci CC, Pinto ACPN, Vieira AGS, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: systematic review. *Int J Clin Pract*. 2020;74(3):e13455. doi:10.1111/ijcp.13455.

18. Decreto 3 agosto 2026. Registrato alla Corte dei conti il 17 settembre 2026, Ufficio di controllo sugli atti del Ministero della salute e del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, reg. n. 856, recante «Primo aggiornamento del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017, in materia di livelli essenziali di assistenza», in Gazzetta Ufficiale n. 227 del 30 settembre 2026.
19. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9):CD011790. doi:10.1002/14651858.CD011790.pub2.
20. 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;3(3):CD012332. doi: 10.1002/14651858.CD012332.pub2.
21. Di Franco M, Iannuccelli C, Bazzichi L, Atzeni F, Consensi A, Salaffi F, et al. Misdiagnosis in fibromyalgia: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6 Suppl 69):S104-8.
22. D'Onghia M, Ciaffi J, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R, Ablin JN, et al. The economic burden of fibromyalgia: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;56:152060.
23. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Watanabe N. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(1):49-52. doi:10.1097/00004850-200501000-00010.
24. Gendelman O, Amital H, Bar-On Y, Ben-Ami Shor D, Amital D, Tiosano S, et al. Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):489-99.
25. Giossi R, Carrara F, Padroni M, Bilancio MC, Mazzari M, Enisci S, Romio MS, Boni G, Corrà F, Fittipaldo VA, Tramacere I, Pani A, Scaglione F, Fornasari D. Systematic Review and Meta-analysis Seem to Indicate that Cannabinoids for Chronic Primary Pain Treatment Have Limited Benefit. *Pain Ther.*
26. Haliloglu S, Ekinçi B, Uzkeser H, Sevimli H, Carlioglu A, Macit PM. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1617-21.
27. Han T, Xi R, Wang J, Yan H, Li L. Adherence to ACSM exercise guidelines and its influence on Fibromyalgia treatment outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Physiol.* 2024;15:1413038. doi:10.3389/fphys.2024.1413038.
28. Hauser W, Fitzcharles MA. Adherence to Clinical Guidelines for Fibromyalgia: Help or Hindrance? *Can J Pain.* 2023;7(1):2255070.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). Fibromyalgia in adults: diagnostic process and treatment strategy [Fibromyalgie de l'adulte : conduite diagnostique et stratégie thérapeutique]. Recommandation de bonne pratique. Validated by the HAS Board (Décision n° 2025.0151/DC/SBP) on 19 June 2025. Published online 10 July 2025. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3634512/en/fibromyalgia-in-adults-diagnostic-process-and-treatment-strategy
30. Hedman-Lagerlöf M, Gasslander N, Ahnlund Hoffmann A, Bragesjö M, Etzell A, Ezra S, et al. Effect of exposure-based vs traditional cognitive behavior therapy for fibromyalgia: a two-site single-blind randomized controlled trial. *Pain.* 2024;165(6):1278-1288. doi:10.1097/j.pain.0000000000003128.
31. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res.* 2011;50(3):267-271. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x.
32. Jurado-Priego LN, Cueto-Urena C, Ramirez-Exposito MJ, Martinez-Martos JM. Fibromyalgia: A Review of the Pathophysiological Mechanisms and Multidisciplinary Treatment Strategies. *Biomedicine.* 2024;12(7).
33. Kang JH, An M, Choi SE, Xu H, Park DJ, Lee JK, Lee SS. Performance of the revised 2016 fibromyalgia diagnostic criteria in Korean patients with fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(9):1734-1740. doi:10.1111/1756-185X.13661.
34. Kashikar-Zuck S, King C, Ting TV, Arnold LM. Juvenile Fibromyalgia: Different from the Adult Chronic Pain Syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(4):19.
35. Leite FM, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EM. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;2009(3):CD006830. doi: 10.1002/14651858.CD006830.pub3. PMID: 19588406; PMCID: PMC6481902.
36. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):94-100.

37. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.
38. Marques AP, Santo A, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(4):356-63.
39. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, Sharma U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35(3):502-514.
40. Minerbi A, Fitzcharles MA. Fibromyalgia in Older Individuals. *Drugs Aging*. 2021;38(9):735-49.
41. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2653-63. doi: 10.3899/jrheum.110194. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885490.
42. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD011824. doi:10.1002/14651858.CD011824.
43. Moore A, Bidonde J, Fisher E, Häuser W, Bell RF, Perrot S, Makri S, Straube S. Effectiveness of pharmacological therapies for fibromyalgia syndrome in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(5):2385-2394. doi: 10.1093/rheumatology/keaf707. PMID: 39705187.
44. Nhu NT, Wong CZ, Chen IY, Jan YW, Kang JH. Telehealth-delivered cognitive behavioral therapy—a potential solution to improve sleep quality and normalize the salience network in fibromyalgia: a pilot randomized trial. *Brain Imaging Behav*. 2024;18(6):1376-1384. doi:10.1007/s11682-024-00925-3.
45. Núñez-Cortés R, Suso-Martí L, Almonacid-Lleida J, Salazar-Méndez J, López-Bueno R, Cruz-Montecinos C, et al. Optimal Dose of Aerobic Exercise Programs to Reduce Pain Intensity and Improve Health Status in Patients With Fibromyalgia: A Dose-Response Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2025;105(6):pzaf057. doi:10.1093/ptj/pzaf057.
46. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R217. doi:10.1186/ar4056.
47. Pathak A, Kelleher EM, Brennan I, Amarnani R, Wall A, Murphy R, et al. Treatments for enhancing sleep quality in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(8):4495-4516. doi:10.1093/rheumatology/keaf147.
48. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, Leon T, Zeiher B; A0081100 Investigators. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2643-2652. doi:10.3899/jrheum.110569.
49. Pinto AM, Luis M, Geenen R, Palavra F, Lumley MA, Ablin JN, et al. Neurophysiological and psychosocial mechanisms of fibromyalgia: A comprehensive review and call for an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;151:105235.
50. Qin L, Jiang F, Hu X. Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of tramadol and amitriptyline. *Chinese J Rural Med Pharm*. 2009;16:18-19.
51. Rivas Neira S, Pasqual Marques A, Fernández Cervantes R, Seoane Pillado MT, Vivas Costa J. Efficacy of aquatic vs land-based therapy for pain management in women with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2024;123:91-101. doi:10.1016/j.physio.2024.02.005.
52. Rodríguez-Almagro D, Del Moral-García M, López-Ruiz MC, Cortés-Pérez I, Obrero-Gaitán E, Lomas-Vega R. Optimal dose and type of exercise to reduce pain, anxiety and increase quality of life in patients with fibromyalgia. A systematic review with meta-analysis. *Front Physiol*. 2023;14:1170621. doi:10.3389/fphys.2023.1170621.
53. Roth T, Lankford DA, Bhadra P, Whalen E, Resnick EM. Effect of pregabalin on sleep in patients with fibromyalgia and sleep maintenance disturbance: a randomized, placebo-controlled, 2-way crossover polysomnography study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):597-606. doi:10.1002/acr.21595.
54. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000;6(5):250-257. doi:10.1097/00124743-200010000-00004.

55. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Atzeni F, Buskila D, Ablin JN, et al. Diagnosis of fibromyalgia: comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(10):3042-3049. doi:10.1093/rheumatology/keaa061.
56. Salaffi F, Di Carlo M, Bazzichi L, Atzeni F, Govoni M, Biasi G, et al. Definition of fibromyalgia severity: findings from a cross-sectional survey of 2339 Italian patients. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(2):728-36.
57. Salaffi F, Farah S, Bianchi B, Lommano MG, Di Carlo M. Delay in fibromyalgia diagnosis and its impact on the severity and outcome: a large cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(6):1198-204.
58. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-60.
59. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, et al. Diagnostic and therapeutic care pathway for fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 130(3):120-7.
60. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
61. Şevgin Ö, Buğday B, Aydoğan Baykara R, Günendi G, Akkurt B, Atasoy H, et al. Efficacy of different exercises in women with fibromyalgia syndrome: a randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(6):1010-1018. doi:10.55563/clinexprheumatol/uol8so.
62. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
63. Shing CH, Wang F, Lau LNL, Lam PM, Ho HC, Wong SSC. Skeletal muscle relaxant for the treatment of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2024. doi:10.1136/rapm-2024-105776.
64. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
65. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
66. Stewart JA, Mailler-Burch S, Müller D, Studer M, von Känel R, grosse Holtforth M, et al. Rethinking the criteria for fibromyalgia in 2019: the ABC indicators. *J Pain Res*. 2019;12:2115-2124. doi:10.2147/JPR.S205299.
67. Vilarino GT, Coimbra DR, Neiva HP, Andrade A. The impact of exercise intensity on depression in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Front Psychol*. 2024;15:1400590. doi:10.3389/fpsyg.2024.1400590.
68. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD011735. doi:10.1002/14651858.CD011735.
69. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010292. doi:10.1002/14651858.CD010292.pub2.
70. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. PMID: 22007046.
71. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, 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):160-172. doi:10.1002/art.1780330203.
72. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Hauser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203755.
73. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-610. doi:10.1002/acr.20140.
74. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological

- studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285161.
75. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29.
 76. Wolfe F, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease PJ, et al. Comparison of Physician-Based and Patient-Based Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):652-659. doi:10.1002/acr.22742.
 77. Wu YQ, Long Y, Peng WJ, Gong C, Liu YQ, Peng XM, et al. The Efficacy and Safety of Telerehabilitation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res*. 2023;25:e42090. doi:10.2196/42090.
 78. Zangi HA, Haugmark T, Provan SA. Can mindfulness have long-term impact on patients with fibromyalgia? A two-year prospective follow-up study of a mindfulness-based intervention. *Rheumatol Int*. 2025;45(1):19. doi:10.1007/s00296-024-05778-z.
 79. Zhang X, Xu H, Zhang Z, Li Y, Pauer L, Liao S, Zhang F. Efficacy and Safety of Pregabalin for Fibromyalgia in a Population of Chinese Subjects. *J Pain Res*. 2021;14:537-548. doi:10.2147/JPR.S281483.
 80. Zhang C, Zhang P, Zhao Y, Liu Y, Hu Y, Zhu Z, Xiao H. The Effect of a Remote Network Technology Supervised Exercise Program Combined With Drug Treatment for Fibromyalgia: Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2025;27:e71624. doi:10.2196/71624.
 81. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101423.
 82. Zure M, Topaloğlu M, Arman S, Ketenci A. The effect of blood flow restricted aerobic exercise training on pain, functional status, quality of life and hormonal response to exercise in fibromyalgia patients: a randomized double-blind study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2025;61(3):564-571. doi:10.23736/S1973-9087.25.08817-3.

Appendice 11. Conflitti di interesse