

# Fibromialgia, controversie e uso off-label

## Riassunto

La fibromialgia (FM) è un disordine di eziologia ignota caratterizzato da dolore diffuso, disturbi del sonno, stanchezza e, spesso, problemi psicologici, la cui diagnosi è basata sulla presenza del dolore da almeno 3 mesi e sulla dolorabilità di punti caratteristici. Le conoscenze attuali inducono a considerare la FM un disordine neuropsichiatrico ed orientano la terapia verso i meccanismi coinvolti nella percezione del dolore e verso le condizioni morbose associate. Un'altra caratteristica della FM è la mole di pareri contrastanti espressi da fonti autorevoli ai quali, ultimamente, si è aggiunta la valutazione divergente di FDA ed EMEA riguardo alla terapia con antiepilettici e antidepressivi. Ciò, unitamente alla facilità di accesso alle informazioni e alla promozione di qualche farmaco, può indurre un inappropriato uso off-label di alcuni medicinali non scevro da rischi per i pazienti.

## Abstract

Fibromyalgia (FM) is a disorder of unknown aetiology, characterized by chronic widespread pain, sleep disturbances, fatigue and often psychological problems. The clinical diagnosis of FM is based on the presence of a history of pain lasting more than three months and on a painful response to touch in typical points of the body. According to current knowledge FM is a neuropsychiatric disorder and its treatment is mainly aimed at management of the mechanisms involved in pain perception and related morbid conditions. Furthermore, several controversial opinions on FM exist, with regard to the use of antiepileptics and antidepressants expressed by reliable sources, among which also the divergent assessment on this issue made by the FDA and the EMEA. This, together with the easily accessible information and promotion of some drugs, may determine an inappropriate, off-label use of some drugs which may be harmful for patients.

## Il quadro clinico

La fibromialgia (FM)<sup>1,2</sup> è un disordine di eziologia ignota caratterizzato da dolore diffuso, disturbi del

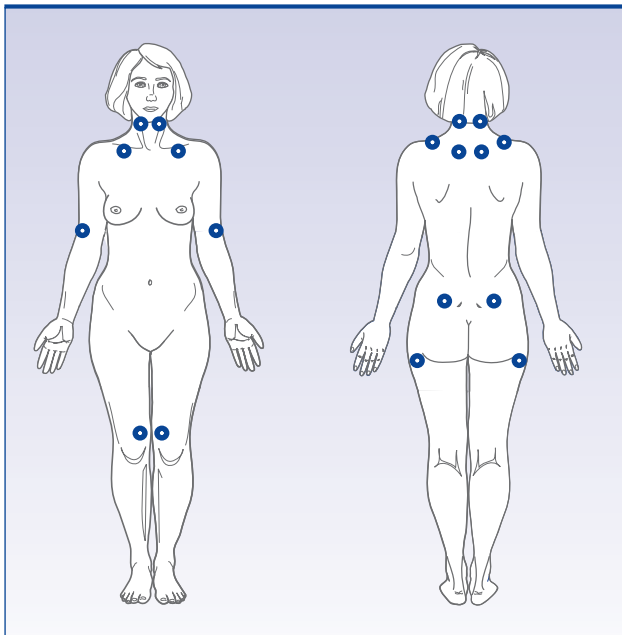
sonno, stanchezza e, spesso, problemi di ordine psicologico. Possono essere presenti anche altri sintomi variamente combinati: rigidità mattutina, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi, varie forme di cefalea compresa l'emicrania, turbe dell'ideazione o della memoria, dismenorrea. Inoltre, in una elevata percentuale di casi (25-65%), la FM può coesistere con malattie reumatiche quali artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) e spondilite anchilosante (SA). È comune, però, anche l'associazione con la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome premenstruale, la sindrome *sicca*, la sindrome delle gambe senza riposo oppure con il fenomeno di Raynaud, con il dolore dell'articolazione temporomandibolare o con il dolore toracico non-cardiaco. Nel 1990 l'American College of Rheumatology (ACR) ha definito i criteri necessari alla diagnosi: presenza di dolore diffuso da almeno 3 mesi e dolorabilità alla pressione di almeno 11 di 18 punti caratteristici esattamente localizzati (figura 1). L'obiettività muscoloscheletrica e neurologica è normale e non sono presenti tipiche alterazioni degli esami di laboratorio o della diagnostica strumentale.

Le cause o i fattori di rischio sono sconosciuti ma alcuni eventi sono labilmente correlati con l'esordio della malattia: situazioni stressanti o fatti traumatici (per es. incidenti automobilistici, lesioni o ferite ripetute), malattie intercorrenti (per es. infezioni virali), particolari patologie (per es. AR, LES o sindrome da fatica cronica); né può essere esclusa una predisposizione genetica.

Il decorso è variabile, con un andamento spontaneamente oscillante ("va-e-vieni") in alcuni pazienti mentre, in altri, dolore e stanchezza persistono nonostante il trattamento.

## L'epidemiologia e i costi

Negli Stati Uniti<sup>2</sup>, la FM ha una prevalenza di circa il 2% e nel 2005 sono stati stimati 5 milioni di adulti affetti, in maggioranza donne (3,4% vs 0,5%; rapporto femmine:maschi di 7:1). La maggior parte delle diagnosi di FM, che non risparmia i bambini, viene posta durante l'età media e la prevalenza aumenta con l'età (nelle donne tra i 60 e i 79 anni supera il 7%<sup>3</sup>). La mor-

**Figura 1.** I 18 punti dolorabili.

talità è stata quantificata approssimativamente in circa 23 decessi/anno nel periodo 1979-1998, con l'imprecisione dovuta alla mancata inclusione della FM tra le cause di morte codificate; "miosite e mialgia, non specificate" (la voce più prossima tra quelle catalogate nelle casistiche ufficiali) è aumentata dagli 8 casi registrati nel 1979 fino ai 45 del 1997, ma risponde solo dello 0,45% (42/9367) di tutti i decessi attribuiti nel 1998 alle patologie reumatiche, anche se è stata responsabile di circa 7500 ricoveri nel 1997. Può essere calcolato, comunque, che i soggetti con FM richiedano una ospedalizzazione ogni 3 anni e 2,2 milioni di visite ambulatoriali l'anno, con un costo medio annuale complessivo stimato in 5945 \$ per persona.

### Una entità controversa

Questa descrizione della FM<sup>1,2</sup>, per quanto sintetica, mette in luce alcuni aspetti rilevanti: quadro clinico multiforme, obiettività limitata alla dolorabilità dei punti caratteristici, assenza di specifici reperti strumentali o di laboratorio, frequenti e molteplici comorbidità, variabilità del decorso, difficoltà di una diagnosi certa. L'insieme di questi elementi ha reso controversa la definizione della FM quale entità nosologica distinta<sup>4,5</sup> e lo stesso Goldenberg, a distanza di una decade dalla pubblicazione della sua prima revisione, non manca di considerare che: *operational diagnostic criteria for any illness lacking definitive pathophysiological abnormalities can be criticized as being arbitrary. Expert opinion is the diagnostic criterion standard, with the potential of leading to circular reasoning or tautology*<sup>6</sup>.

Oltre agli aspetti clinici, che hanno alimentato la lunga e accesa discussione intorno alla natura della FM, appaiono altrettanto evidenti e rilevanti i dati attinenti alla diffusione e ai costi della FM. Peraltro, la prevalenza nei paesi occidentali è stata calcolata da alcune fonti nella misura limite del 5,8% o del 10%<sup>3,7,8</sup>. Valori che sono di gran lunga superiori al 2% comunemente considerato e prossimi al 10-12% che è stimato per il dolore cronico diffuso<sup>9</sup>. Inoltre, dopo l'osteoartrite, la FM è il disturbo che più comunemente giunge all'osservazione dei reumatologi, sebbene a questi specialisti si rivolgano meno del 20% dei soggetti con FM<sup>10,11</sup>.

L'insieme di questi dati lascia intravedere la dimensione del potenziale impatto della FM sul sistema sanitario, previdenziale e assicurativo, sulla spesa assistenziale e sul mercato farmaceutico e suggerisce il dubbio di essere di fronte, almeno in parte, al frutto di interessi che prevalgono su quelli dei pazienti o al risultato di un processo di "medicalizzazione" del disagio sociale e individuale<sup>12,13</sup>.

## Le complesse dinamiche mente-corpo che vengono chiamate in causa suggeriscono un approccio multidisciplinare.

### Ipotesi patogenetiche e approccio terapeutico

La patogenesi incerta e la varietà delle manifestazioni che accompagnano i sintomi principali hanno giustificato fino ad oggi una molteplicità di interventi terapeutici<sup>14</sup>. Attualmente, i meccanismi ipotizzati per spiegare l'anomala percezione del dolore tipica della FM forniscono un sostegno sempre maggiore al suo inquadramento come disordine neuropsichiatrico, piuttosto che reumatologico<sup>15</sup>. Parallelamente, le complesse dinamiche mente-corpo che vengono chiamate in causa suggeriscono un approccio multidisciplinare a questo disturbo e orientano decisamente la terapia verso i meccanismi neuronali coinvolti nella percezione del dolore o verso le condizioni morbose associate; o, più probabilmente, verso entrambe<sup>16</sup>.

Secondo la linea guida sulla FM pubblicata dalla *US National Guideline Clearinghouse*, gli obiettivi del trattamento sono<sup>17</sup>:

1. recuperare un sonno adeguato;
2. trattare stanchezza e depressione;
3. trattare gli spasmi muscolari;
4. controllare il dolore.

### Il diverso punto di vista di EMEA e FDA

Nel 2007 la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato per la prima volta l'inserimento del trattamento della FM tra le indicazioni terapeutiche di un farmaco: l'antiepilettico pregabalin; nel 2008 è stato approvato l'uso dell'antidepressivo duloxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SSNRI) e, quindi, nel 2009 è stato il turno del milnacipran, un altro SSNRI<sup>18</sup>. A queste scelte della FDA non hanno fatto seguito analoghe decisioni della European Medicines Agency (EMA), anzi: fino ad oggi, l'Agenzia europea non ha espresso alcun giudizio favorevole al riguardo.

**Nel 2007 la FDA ha autorizzato l'uso nella fibromialgia del pregabalin e poi di duloxetina e milnacipran; ad oggi l'EMA non ha invece espresso alcun giudizio favorevole.**

In particolare, nell'ottobre del 2008, l'EMA ha reso note le ragioni del rifiuto opposto alla richiesta di estensione delle indicazioni al trattamento della FM presentata per due prodotti a base di duloxetina (Cymbalta e Xeristar)<sup>19</sup>. Ha destato preoccupazione nel Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA il fatto che l'efficacia della duloxetina nel trattamento della FM non fosse stata sufficientemente dimostrata. È stato considerato che l'effetto del farmaco, negli studi a breve termine, fosse troppo ridotto per essere clinicamente rilevante per i pazienti; inoltre, per il CHMP, non è stata prodotta la chiara dimostrazione del miglioramento dei sintomi ed il modesto effetto osservato potrebbe, in realtà, essere dovuto alla nota capacità della duloxetina di migliorare l'umore del paziente. Il CHMP ha anche ritenuto che i dati a lungo termine non fossero sufficienti per dimostrare l'efficacia del farmaco e che ulteriori studi sono necessari. Nel trattamento della FM, per il CHMP, i benefici della duloxetina non superano i rischi.

Un giudizio sostanzialmente sovrapponibile è stato recentemente espresso nei confronti dell'analogha richiesta presentata per il prodotto "Lyrica", a base di pregabalin<sup>20</sup>. Anche in questo caso, il beneficio del trattamento non risulta dimostrato né a breve né a lungo termine. In particolare, gli studi a breve termine non

hanno evidenziato un miglioramento del dolore o degli altri sintomi, costante o direttamente correlato alla terapia. Inoltre, l'effetto del farmaco si è rivelato indipendente dal dosaggio somministrato e, negli studi a lungo termine, non è stato possibile verificarne la persistenza nel corso del tempo. Il CHMP ha mostrato preoccupazione, altresì, per il fatto che i dati di sicurezza ed efficacia non fossero relativi a pazienti europei. Come per la duloxetina, il CHMP ha ritenuto che, nel trattamento della FM, i benefici del pregabalin non superano i rischi.

Una metanalisi relativa all'uso degli antidepressivi nella FM, pubblicata successivamente alla decisione dell'EMA, fornisce elementi che possono aiutare a riflettere sulle differenti conclusioni di FDA ed EMA<sup>21</sup>; non è disponibile, naturalmente, una simile revisione condotta successivamente al recentissimo parere espresso sul pregabalin. La metanalisi ha considerato 18 studi clinici randomizzati e controllati (RCT) per un totale di 1427 pazienti, di cui 3 relativi alla duloxetina, con durata media di 8 settimane (range 4-28). Secondo gli autori risultano "forti evidenze" in favore della terapia con antidepressivi, duloxetina compresa, per quanto attiene al dolore, all'umore depresso e alla qualità del sonno.

A fronte di queste conclusioni, tuttavia, l'articolo pone in evidenza numerosi aspetti che meritano di essere tenuti in adeguata considerazione. Innanzitutto, la dimensione dell'effetto del trattamento è, per tutti questi sintomi, "piccola" mentre è "insignificante" per la stanchezza. Inoltre: nessuno degli studi ha previsto una verifica degli outcome dopo la cessazione del trattamento; i livelli sierici degli antidepressivi non sono stati misurati in alcuno degli studi; in tutti, è stata consentita la somministrazione addizionale di paracetamolo che è stato associato, in 8 studi, con acido acetilsalicilico, antinfiammatori non-steroidi o codeina; in nessuno studio, tuttavia, è stato verificato il consumo degli analgesici, il dosaggio utilizzato o i loro effetti indesiderati; la somministrazione addizionale di altri farmaci non è stata controllata in alcuno studio e in nessuno sono state fornite informazioni dettagliate circa eventuali terapie non-farmacologiche o circa gli eventuali controlli sulle stesse, oppure dati sulla presenza di eventuali patologie non-psichiatriche. Ulteriori limiti degli RCT esaminati erano: la dimensione ridotta del campione studiato e la durata contenuta del periodo di osservazione; l'assenza di un follow-up successivo all'interruzione del trattamento e, quindi, di informazioni sugli eventuali benefici a lungo termine e, altresì, la mancanza di dati sui pazienti di età superiore a 65 anni o su quelli affetti da malattie somatiche gravi,

comprese quelle infiammatorie articolari, oppure, infine, sugli individui di sesso maschile. Per quanto attiene specificamente alla duloxetine, gli autori segnalano, inoltre, che: la sequenza di somministrazione utilizzata negli studi (placebo per una settimana seguito dal farmaco attivo) può aver pregiudicato il requisito di cecità; i dati sugli individui di sesso maschile sono presenti ma, in uno studio, non si è avuta alcuna risposta significativa, sia per gli outcome primari che secondari, mentre, in un altro, la riduzione del dolore era simile tra maschi e femmine; l'effetto sul dolore non era differente tra i pazienti affetti da depressione, o meno; in due studi su tre, sono stati esclusi i pazienti giudicati dai ricercatori come refrattari alla terapia e, in questo modo, è stato probabilmente influenzato l'esito in favore del trattamento.

### Il rischio di un uso off-label inappropriato

Il punto di vista divergente delle autorità statunitensi ed europee si aggiunge alla già notevole mole dei pareri autorevoli e contrastanti espressi sulla FM e contribuisce ad aumentare i dubbi e le incertezze dei pazienti. Inoltre, poiché ogni tentativo terapeutico ha buone probabilità di risultare deludente per il paziente e frustrante per il medico, non può essere trascurata l'importanza

che può assumere, per chi soffre di FM, la ricerca di un rimedio, qualunque sia.

D'altra parte, la quantità di informazioni offerte, soprattutto attraverso internet, a chiunque desideri documentarsi su un problema di salute che lo riguardi è enorme: digitando "fibromyalgia" su Google si ottengono 7.990.000 risultati, mentre sono ben 1.760.000 i blog che hanno trattato l'argomento. Tali informazioni, peraltro, sono spesso accompagnate da forme più o meno esplicite di pubblicità che possono indurre pazienti sfiduciati a sollecitare la prescrizione di un determinato farmaco (l'argomento è stato trattato nell'editoriale dell'ultimo numero del Bif: *L'informazione sui farmaci definisce un nuovo orizzonte*).

In questa situazione, il ricorso all'uso off-label di pregabalin o duloxetine – farmaci che in Italia non sono utilizzabili nella FM – può apparire come la sola possibilità di alleviare le sofferenze di questi pazienti. Occorre considerare, tuttavia, che in questo caso non possono essere completamente rispettati i criteri che consentono l'uso off-label e, in particolare, come si è visto, manca il consenso unanime e consolidato sulla validità della terapia. Ciò dovrebbe suggerire una prudente valutazione delle possibili conseguenze negative per i pazienti anche alla luce dei gravi rischi che sono stati segnalati in associazione ad antiepilettici e antidepressivi<sup>22,23</sup>. **bif**

### Bibliografia

- Langford CA, Gilliland BC. Fibromyalgia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention. Fibromyalgia. [www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm](http://www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm) (accesso verificato il 16/04/2009).
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
- Cohen ML. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The disapproving rheumatologist's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13: 421-5.
- Gordon DA. Fibromyalgia. Real or Imagined? *J Rheumatol* 2003; 30: 1665.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med* 1999; 159: 777-85.
- Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 547-61.
- Forseth KO, Gran JT. The occurrence of fibromyalgia-like syndromes in a general female population. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 23-7.
- Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993; 20: 710-3.
- Marder WD, Meenan RF, Felson DT, et al. Editorial: the present and future adequacy of rheumatology manpower: a study of health care needs and physician supply. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1209-17.
- Crofford LJ, Clauw DJ. Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1136-8.
- Ehrlich GE. Fibromyalgia, a virtual disease. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 8-11.
- Hadler NM. "Fibromyalgia" and the medicalization of misery [Editorial]. *J Rheumatol* 2003; 30: 1668-70.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-95.
- Shir Y, Fitzcharles MA. Should rheumatologists retain ownership of fibromyalgia? [Editorial]. *J Rheumatol* 2009; 36: 667-70.
- Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726-34.



17. National Guideline Clearinghouse. Fibromyalgia treatment guideline. [www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=7352&nbr=004350&string=fibromyalgia](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=7352&nbr=004350&string=fibromyalgia) (accesso verificato il 16/04/2009).
18. MedlinePlus. Medical encyclopedia. Fibromyalgia. [www.nlm.nih.gov/MEDLINEPLUS/ency/article/000427.htm#Treatment](http://www.nlm.nih.gov/MEDLINEPLUS/ency/article/000427.htm#Treatment) (accesso verificato il 16/04/2009).
19. European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar. (London, 23 October 2008) [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/Cymbalta\\_55118108en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/Cymbalta_55118108en.pdf) (accesso verificato il 16/04/2009).
20. European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Lyrica. (London, 23 April 2009) [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/LyricaQ&A\\_23113109en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/LyricaQ&A_23113109en.pdf) (accesso verificato il 29/04/2009).
21. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 198-209.
22. US Food and Drug Administration. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. [www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/default.htm) (accesso verificato il 16/04/2009).
23. US Food and Drug Administration. FDA Alert: SSRIs/SNRI/Triptan and Serotonin Syndrome. [www.fda.gov/cder/drug/infopage/duloxetine/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/duloxetine/default.htm) (accesso verificato il 16/04/2009).

## A proposito di...

## Terapia del dolore

In Italia la terapia del dolore è resa difficoltosa dagli obblighi previsti per la prescrizione degli antidolorifici contenenti oppiacei. In attesa di una revisione della legislazione relativa agli stupefacenti, il Vice Ministro Prof. Ferruccio Fazio ha emanato il 16 giugno 2009 una Ordinanza che semplifica, in alcuni casi, l'accesso a questi farmaci.

**L'Ordinanza, è vigente dal 20 giugno** scorso e rimane tale fino all'entrata in vigore delle disposizioni di revisione del Testo Unico (DPR 309 del 1990) o comunque non oltre i dodici mesi.

In particolare, è stata resa più semplice la prescrizione di alcuni farmaci oppiacei, mediante la loro ricollocazione in una diversa sezione delle tabelle allegate al Testo Unico, consentendo quindi al medico di utilizzare il ricettario normale anziché quello speciale ed eliminando così le difficoltà burocratiche che spesso scoraggiano tali prescrizioni. Le composizioni medicinali, per le quali viene temporaneamente adottata la ricetta semplice, sono tutte composizioni ad uso diverso da quello parenterale, utilizzate nella terapia del dolore grave

di qualsiasi origine e sono specificate nell'Ordinanza stessa. Sono esclusi i medicinali indicati nella terapia della disassuefazione degli stati di tossicodipendenza.

**Da tale ricollocazione (dalla sezione A a quella D della tabella II)** è inoltre derivato un nuovo regime di fornitura di questi medicinali che è da riportare in etichetta come: *"medicinale iscritto nella tabella II, sezione D del testo unico di cui al D.P.R. 309/90 - da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta"*. La conseguente modifica delle etichette è attuata dalle aziende interessate senza specifica autorizzazione dell'AIFA e ha validità per la durata temporale dell'Ordinanza.

I medicinali già presenti nel canale distributivo al momento dell'entrata in vigore dell'Ordinanza, e quindi con etichette conformi al precedente regime di fornitura, possono essere dispensati dai farmacisti secondo le previsioni dell'Ordinanza stessa, senza necessità di aggiornare le etichette; analogamente procederanno i farmacisti ospedalieri, per quanto riguarda la distribuzione di tali medicinali alle singole unità operative. •