



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

I fattori clinici ed anamnestici correlati al successo della terapia manuale nei pazienti con Chronic Low Back Pain: Revisione della letteratura e protocollo di studio.

Candidato:

dott. Ft. Luca Gilardoni

Relatore:

dott. Ft. OMT Aldo Ciuro

INDICE

1. REVISIONE DELLA LETTERATURA	3
1.1 ABSTRACT	3
1.2 INTRODUZIONE <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	3
1.3 OBIETTIVI	7
1.4 MATERIALI E METODI <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	7
1.4.1 Disegno di studio	7
1.4.2 Criteri di eleggibilità degli studi	7
1.4.3 Strategie di ricerca	8
1.4.4 Valutazione degli studi e del rischio di bias	8
1.4.5 Elaborazione del protocollo di studio primario	9
1.5 RISULTATI	10
1.5.1 Flow chart	10
1.5.2 Descrizione del processo di selezione <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	10
1.5.3 Sintesi dei dati <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	11
1.5.4 Analisi della qualità <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	15
1.5.5 Analisi del rischio di bias <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	17
1.6 DISCUSSIONE	19
1.6.1 Implicazioni per la pratica clinica <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	19
1.6.2 Confronto con le revisioni precedenti <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	23
1.6.3 Limiti della revisione <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	24
1.7 CONCLUSIONI <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	24
1.8 KEY POINTS <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	26
2. PROTOCOLLO DI STUDIO	27
2.1 TITOLO DEL PROTOCOLLO	27
2.2 RAZIONALE E BACKGROUND <i>a cura di Luca Giardoni</i>	27
2.2.1 Obiettivo	29
2.2.2 Disegno del trial <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	29
2.3 PARTECIPANTI, INTERVENTI E OUTCOME <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	30
2.3.1 Setting dello studio	30
2.3.2 Criteri di eleggibilità	31
2.3.3 Interventi <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	31
2.3.4 Outcome	34
2.3.5 Timeline	36
2.3.6 Dimensione del campione	36
2.3.7 Reclutamento	36

2.4 ASSEGNAZIONE DELL'INTERVENTO <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	37
2.4.1 Allocazione	37
2.4.2 Generazione della sequenza	37
2.4.3 Modalità di occultamento dell'allocazione	37
2.4.4 Blinding.....	37
2.5 RACCOLTA, GESTIONE ED ANALISI DEI DATI <i>a cura di Anastasia D'Orlando</i>	37
2.5.1 Metodi di raccolta dei dati.....	37
2.5.2 Gestione dei dati	38
2.5.3 Metodi statistici.....	38
2.6 MONITORAGGIO EVENTI AVVERSI <i>a cura di Luca Gilardoni</i>	39
RINGRAZIAMENTI	41
BIBLIOGRAFIA.....	42
ALLEGATI	46
Allegato 1: Scala PEDro - versione italiana	46
Allegato 2: SPIRIT Checklist	48
Allegato 3: Oswestry Disability Index Italian version	50
Allegato 4: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire -Italian Version-.....	52
Allegato 5: Italian Version of the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK).....	53

1. REVISIONE DELLA LETTERATURA

1.1 ABSTRACT

Background: Il dolore lombare cronico aspecifico è una condizione molto comune che tende a mantenersi nel tempo. I fattori che sostengono questo tipo di condizione derivano da una variabile combinazione di fenomeni periferici (meccanici, chimici, neurofisiologici periferici...) e centrali (es. sensibilizzazione centrale, atteggiamento da evitamento, *coping* inadeguato...), pertanto il trattamento consigliato nelle linee guida è di tipo multimodale. Ad oggi gli studi non hanno ancora individuato in quali pazienti risulti maggiormente indicato l'utilizzo della terapia manuale. Tuttavia in ambito clinico risulta particolarmente utile avere dei reperti anamnestici o clinici che guidino il processo decisionale verso un trattamento quanto più possibile personalizzato. **Obiettivi:** è stata effettuata una revisione della letteratura al fine di individuare le caratteristiche anamnestiche e/o cliniche che correlano con un maggior successo della terapia manuale (manipolazioni e/o mobilizzazioni) nei soggetti con LBP cronico aspecifico. **Materiali e metodi:** la ricerca è stata condotta su Medline, su Central e su PEDro, includendo gli RCT in inglese pubblicati dopo il 2006 che potessero rispondere all'obiettivo dello studio. **Risultati:** Due RCT sono stati ritenuti idonei. Entrambi gli studi riguardano popolazioni con LBP cronico meccanico e non rilevano differenze statisticamente significative nel trattamento con diverse tecniche manuali. Analizzando i dati sembra però esserci correlazione tra riduzione del dolore con manovre di modifica del sintomo e riduzione della disabilità. Inoltre sembra che i soggetti che rispondono a questo tipo di trattamento abbiano bassi livelli di kinesiofobia e di comportamenti da evitamento. **Conclusioni:** quanto suggerito da questa revisione può costituire la base per un protocollo di trial clinico che vada ad approfondire questi aspetti.

1.2 INTRODUZIONE

La lombalgia è una condizione molto comune nei paesi ad alto reddito, con un'incidenza che varia negli studi dal 6,3% al 15,4% ed è una patologia con un importante impatto sulla società in termini di disabilità, di costi e di assenza dal lavoro ⁽¹⁾. I dati sulla prevalenza di *Low Back Pain* (LBP) in letteratura sono molti e difficilmente interpretabili per l'eterogeneità degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche. Infatti la *point prevalence* varia dal 1% al 58,1% (con una media del 18,1% e una mediana del 15%), in genere aumenta fino ai 65 anni di età e poi gradualmente diminuisce, è leggermente maggiore nelle donne, negli individui con un livello di scolarità minore ed è

significativamente maggiore in persone che sono occupate in lavori pesanti, che prevedono vibrazioni, torsioni della colonna, movimentazione manuale dei carichi e frequenti flessioni anteriori ⁽¹⁾. Nell'85% dei casi il *Low Back Pain* viene definito come non specifico, ovvero non dovuto ad una patologia sottostante, a meccanismi fisiopatologici o ad una fonte anatomica del dolore, identificabile in modo certo ⁽²⁾. Generalmente il LBP è descritto in base al suo decorso temporale e viene diviso in: acuto, meno di un mese, subacuto, tra due e tre mesi, o cronico, più di tre mesi ⁽³⁾. Viene generalmente riportato negli studi come il 90% degli episodi di LBP si risolvano spontaneamente entro un mese dall'esordio, ma è stato anche ipotizzato che questo dato potrebbe non riflettere la realtà: infatti i pazienti che continuano ad avere dolore dopo 12 mesi sarebbero ben il 62% in media. Inoltre il rischio di sviluppare LBP sembra essere raddoppiato in persone con una storia pregressa di tale problematica, rispetto a persone che non hanno mai sofferto di LBP in passato ⁽⁴⁾. Essendo una patologia ricorrente, la guarigione da un singolo episodio non predirebbe quindi, in modo accurato, gli *outcome* e solo il 21% dei pazienti riporterebbe assenza di sintomi ad un anno ⁽⁴⁾. È per questo che diventa fondamentale comprendere quali siano i fattori che portano alla Cronicizzazione del dolore. Alla base del mantenimento della sintomatologia dolorosa sembrerebbero esserci fattori biologici muscoloscheletrici, fattori psicosociali e fattori neurofisiologici. I fattori biologici finora identificati, come alterazioni dei muscoli ⁽⁵⁾, dei corpi e dischi vertebrali, articolazioni zigoapofisarie ⁽⁶⁾ giocherebbero un ruolo poco rilevante nel mantenimento della condizione e la loro influenza sul dolore lombare cronico è sostenuta da evidenze di bassa qualità metodologica ^{(3), (7), (8)}. Le componenti psicosociali che sono state descritte in letteratura come concorrenti al mantenimento del dolore sono ansia, depressione, catastrofizzazione, credenze sbagliate sul LBP, strategie di *coping* inadeguate ⁽⁹⁾, condizioni familiari o lavorative sfavorevoli, disturbi del sonno ⁽¹⁰⁾. I cambiamenti che avvengono, invece, a livello neurofisiologico in una condizione cronica di dolore sembrano essere sensibilizzazione centrale, inibizione del sistema di modulazione sovrasspinale del dolore ⁽¹¹⁾, cambiamenti nella discriminazione somatosensoriale ⁽¹²⁾ e cambiamenti corticali ⁽¹³⁾. Nonostante il ruolo delle componenti psicosociali e neurofisiologiche nel mantenimento della condizione dolorosa sia ancora in fase di studio e i modelli teorici si stiano evolvendo, in clinica è utile ricercare dei fattori prognostici per identificare il trattamento più adatto ad ogni paziente. Pur essendoci una certa discordanza tra gli studi, sembra che la paura del dolore, il dolore di alta intensità che si estende oltre il ginocchio, un certo grado di distress psicologico, le basse aspettative di guarigione e il *coping* passivo siano fattori prognostici negativi per il *Chronic Low*

Back Pain ⁽³⁾. Pertanto, in base alle raccomandazioni delle principali Linee Guida *evidence based* pubblicate, il trattamento di prima scelta per questa condizione, consisterebbe in un approccio multimodale che comprenda l'educazione del paziente, l'aumento delle attività e della partecipazione, la promozione di strategie di *coping* attive e l'esercizio terapeutico, meglio se personalizzato e con approccio tempo contingente ^{(3), (14), (15)}. Le manipolazioni vertebrali verrebbero invece considerate solamente in un secondo momento, essendo stato riportato in letteratura come queste non determinino delle differenze rilevanti rispetto all'esercizio in termini di *outcome* e i criteri per utilizzarle siano unicamente identificati nelle preferenze del paziente e del terapeuta e nei costi dell'intervento ⁽¹⁶⁾. Ad oggi purtroppo non è ancora possibile individuare, a livello anamnestico e valutativo, i pazienti con lombalgia cronica aspecifica in cui la terapia manuale sia maggiormente indicata rispetto ad altri trattamenti ugualmente efficaci. Sebbene sembri che un trattamento mirato alle particolari caratteristiche del paziente sia più efficace rispetto a un trattamento aspecifico, non siamo ancora in grado di avere una sottoclassificazione esaustiva per guidare il *decision making process* dei terapisti ⁽¹⁷⁾. I tentativi passati, purtroppo, non hanno portato ad un risultato soddisfacente poiché sono stati proposti modelli classificativi che non rispettano quello bio-psico-sociale o che non sono stati validati. Infatti, molti modelli sembrano essere basati solamente su alcuni aspetti come quello diagnostico/meccanico o prognostico/psicologico, risultando solo parzialmente utili per l'impostazione del piano terapeutico ⁽¹⁸⁾. Inoltre sembra esserci molta confusione nell'utilizzo del termine "cronico" che viene principalmente utilizzato con accezione prettamente temporale e non viene posta attenzione alla presenza di fattori centrali e/o periferici nel mantenimento della condizione ⁽¹⁷⁾. I meccanismi del dolore, infatti, sono stati ampiamente analizzati in letteratura scientifica e possono essere divisi principalmente in ⁽¹⁹⁾:

- meccanismi di input, comprendenti il dolore nocicettivo e il dolore neurogenico periferico;
- i meccanismi di elaborazione, tra cui il dolore centrale, la sensibilizzazione centrale e la componente cognitivo-affettiva del dolore;
- i meccanismi di output, comprendenti i sistemi autonomico, motorio, neuroendocrino e immunitario.

Uno studio Delphi del 2010 ⁽²⁰⁾ si è posto come obiettivo l'elaborazione di una lista di criteri anamnestici o clinici, reperiti all'anamnesi o all'esame obiettivo, che potessero essere indicativi di una prevalenza di dolore nocicettivo, dolore neuropatico periferico o dolore centrale, nelle

condizioni muscoloscheletriche. Analizzando i risultati di questo studio gli autori hanno poi elaborato delle liste di criteri predittivi di dolore nocicettivo, quindi periferico, o sensibilizzazione centrale, in una popolazione di soggetti con *Low Back Pain* ^{(21), (22)}.

Le caratteristiche cliniche maggiormente correlate al dolore nocicettivo sembrerebbero essere: dolore localizzato nell'area di lesione/disfunzione, direttamente proporzionale a fattori allevianti o aggravanti, solitamente acuto ed intermittente con provocazione meccanica ed un dolore più sordo a riposo, assenza di dolore associato a disestesie, assenza di dolore notturno e/o sonno disturbato, assenza di sintomi urenti o simili ad una scossa, assenza di posture antalgiche o schemi alterati di movimento ⁽²²⁾. I segni e sintomi predittivi di sensibilizzazione centrale emergenti da questo studio includerebbero: un pattern di provocazione del dolore sproporzionato, non meccanico, non prevedibile in risposta a fattori aggravanti o allevianti multipli o non specifici, dolore sproporzionato alla natura o all'entità del danno o patologia, una forte correlazione con fattori maladattativi psicosociali (es. emozioni negative, bassa auto-efficacia, credenze maladattive e comportamenti da dolore) e aree di dolore o dolorabilità alla palpazione diffuse o non anatomiche nella loro distribuzione. Spesso in clinica, nei pazienti con *Chronic Low Back Pain* questi segni e sintomi non sono definiti così nettamente ma sono presenti tutta una serie di condizioni di mantenimento del dolore sostenute da più di un meccanismo ⁽²¹⁾.

Le conoscenze sulla fisiologia del dolore, unite all'inconsistenza dei risultati degli studi per quanto riguarda l'efficacia delle diverse modalità di trattamento proposte per il dolore lombare cronico, stanno guidando la ricerca verso diverse modalità di impostazione dei trial, in cui i ricercatori mirano ad identificare delle categorie di pazienti con caratteristiche simili che possano trarre beneficio da uno specifico intervento.

Alcuni studi hanno analizzato l'efficacia della sottoclassificazione dei pazienti in sottogruppi di trattamento basati su metodi di screening prognostici che dividessero i pazienti in base al rischio di cronicizzazione ⁽²³⁾. Invece in altre classificazioni ⁽²⁴⁾ appaiono interessanti poiché iniziano a suddividere i pazienti in base ai fattori centrali e periferici che sostengono i sintomi del paziente. Questo tipo di distinzione potrebbe rivelarsi particolarmente utile in clinica per la scelta del trattamento più efficace per ogni singolo paziente, se adeguatamente supportata da prove di efficacia. In un altro trial clinico randomizzato⁽²⁵⁾ i ricercatori si sono posti l'obiettivo di identificare dei fattori prognostici predittivi di successo della manipolazione ad alta velocità e piccola ampiezza per quanto riguarda l'*outcome* "dolore". Quello che generalmente manca è una adeguata

stratificazione dei soggetti reclutati, una scelta adeguata degli *outcome* più significativi e dei gruppi di controllo adeguati a sostenere i risultati ottenuti negli studi clinici.

In conclusione, nei pazienti cronici i sintomi sembrano essere generalmente perpetrati da una combinazione di meccanismi centrali e periferici. Questo ci porta a dire che la valutazione debba essere necessariamente di tipo biopsicosociale per comprendere il meccanismo preponderante che sostiene i sintomi del paziente, indipendentemente dalla classificazione temporale, con lo scopo di settare un trattamento personalizzato, certamente più efficace di un trattamento standardizzato.

1.3 OBIETTIVI

In base a queste conoscenze il presente elaborato ha lo scopo di analizzare la letteratura esistente al fine di individuare le caratteristiche anamnestiche e/o cliniche correlate alla predominanza di fattori centrali o periferici che sostengono i sintomi del paziente e che possono influenzare l'efficacia della terapia manuale. In base ai dati emergenti si procederà quindi alla stesura di un protocollo di studio primario per l'esecuzione di un Trial Randomizzato Controllato (RCT) con l'obiettivo di indagare l'efficacia del *High Velocity Low Amplitude Thrust* (HVLAT) nei pazienti *Aspecific Chronic Low Back Pain* (ACLBP) stratificati in due sottogruppi: con fattori prevalentemente centrali o prevalentemente periferici.

1.4 MATERIALI E METODI

1.4.1 Disegno di studio

Una revisione sistematica della letteratura è il disegno di studio più appropriato per rispondere a questo quesito. La ricerca è stata effettuata da 2 revisori indipendenti e il parere di un terzo esperto è stato utilizzato per giungere alla definizione della stringa di ricerca finale, ricercando nella letteratura disponibile in lingua inglese. La revisione è stata concepita con lo scopo di fornire una sintesi sistematica dei dati già esistenti, sull'argomento di nostro interesse, al fine di disporre di un background criticamente analizzato su cui basare il protocollo di studio.

1.4.2 Criteri di eleggibilità degli studi

Sono stati inclusi nello studio i *Randomized Controlled Trials* (RCT) pubblicati negli ultimi 10 anni che indagassero i dati clinici o anamnestici correlati al successo delle manipolazioni vertebrali (HVLAT) o mobilizzazioni in soggetti con *Chronic Low Back Pain* aspecifico. Sono stati quindi esclusi tutti gli studi effettuati con altri disegni di studio, pubblicati prima dell'anno 2006 e che esulano dall'argomento di interesse. In particolare sono stati esclusi gli articoli che:

1. hanno preso in considerazione popolazioni di studio comprendenti soggetti con *Low Back Pain* specifico (es. infezioni, tumori, fratture, patologie metaboliche o reumatiche), soggetti con dolore radicolare e/o con deficit neurologici, soggetti che avevano effettuato precedentemente chirurgia vertebrale, donne in gravidanza, soggetti più giovani di 18 anni;
2. hanno messo a confronto tra loro tipi di trattamento diversi dalla terapia manuale quali: esercizio, diversi tipi di trattamento dei tessuti molli, kinesio taping, terapia cognitivo funzionale, interventi educazionali, tecniche cranio-sacrali, release miofasciale, elettroterapia.

1.4.3 Strategie di ricerca

La ricerca è stata condotta inizialmente in parallelo dai due autori sui database di Medline (tramite PubMed), Central (tramite Cochrane) e PEDro. Sono stati utilizzati rispettivamente i seguenti MesH Terms e parole chiave: *Chronic disease, Low back pain, Manual therapy, Prediction model, Prognosis, Musculoskeletal manipulation, Pain measurement, Patient satisfaction, Spinal manipulation, Chronic low back pain, Clinical prediction rules, Clinical findings*. Inoltre è stata effettuata una ricerca manuale degli articoli correlati a quelli selezionati come pertinenti, avvalendosi delle conoscenze precedenti sull'argomento, identificando e ricercando nella bibliografia di revisioni sistematiche, cercando nella letteratura grigia degli autori degli studi inerenti, e, se necessario, prevedendo di contattare gli autori al fine di reperire i record mancanti. In primo luogo è stato effettuato uno screening degli articoli, trovati tramite i metodi suddetti, in base all'attinenza del titolo e dell'abstract con l'argomento di interesse. Questo processo ha permesso di individuare gli articoli eleggibili per l'inclusione nell'analisi. Successivamente la lettura del testo completo degli articoli rimasti ha reso possibile la selezione degli studi da includere nell'analisi e nella sintesi qualitativa dei dati.

1.4.4 Valutazione degli studi e del rischio di bias

Gli articoli selezionati sono stati analizzati utilizzando la PEDro scale validata in italiano (Allegato 1). La valutazione è stata condotta in cieco dagli autori. Eventuali discrepanze nella valutazione sono state risolte attraverso la valutazione, tramite la stessa scala, di un terzo esperto. La PEDro scale è stata tradotta in Italiano nel 2014 seguendo il procedimento validato per la traduzione delle scale di valutazione: dapprima sono state preparate due traduzioni in italiano da due autori diversi, arrivando poi ad una versione finale che è stata poi tradotta di nuovo in inglese da altri due autori separatamente, giungendo poi alla versione definitiva. La PEDro scale viene utilizzata dal 1999 e contiene item per la valutazione della validità interna (attendibilità), della validità esterna e

delle informazioni statistiche fornite nello studio dagli autori. Questo tipo di analisi ha permesso di evidenziare gli eventuali *bias* presenti negli studi permettendo un'esposizione critica dei risultati degli stessi.

1.4.5 Elaborazione del protocollo di studio primario

Per l'elaborazione del protocollo di studio primario sono state utilizzate le informazioni derivanti dalla presente revisione, articoli correlati all'argomento oggetto di studio, conoscenze precedenti sull'argomento e osservazioni della pratica clinica.

Per la stesura è stata utilizzata la Checklist per il protocollo dei trial clinici messa a punto dagli esperti dell'iniziativa SPIRIT — *Standard Protocol Item: Recommendations for Interventional Trials*. La versione dello SPIRIT aggiornata al 2013 (Allegato 2) fornisce sufficienti dettagli da garantire la comprensione di: background, razionale, obiettivi, popolazione in studio, interventi, metodi, analisi statistiche, aspetti etici, azioni per la gestione e divulgazione del trial; riproducibilità degli aspetti metodologici rilevanti e di conduzione del trial; valutazione del rigore scientifico ed etico del trial, dall'approvazione etica alla divulgazione dei risultati ⁽²⁶⁾.

1.5 RISULTATI

1.5.1 Flow chart

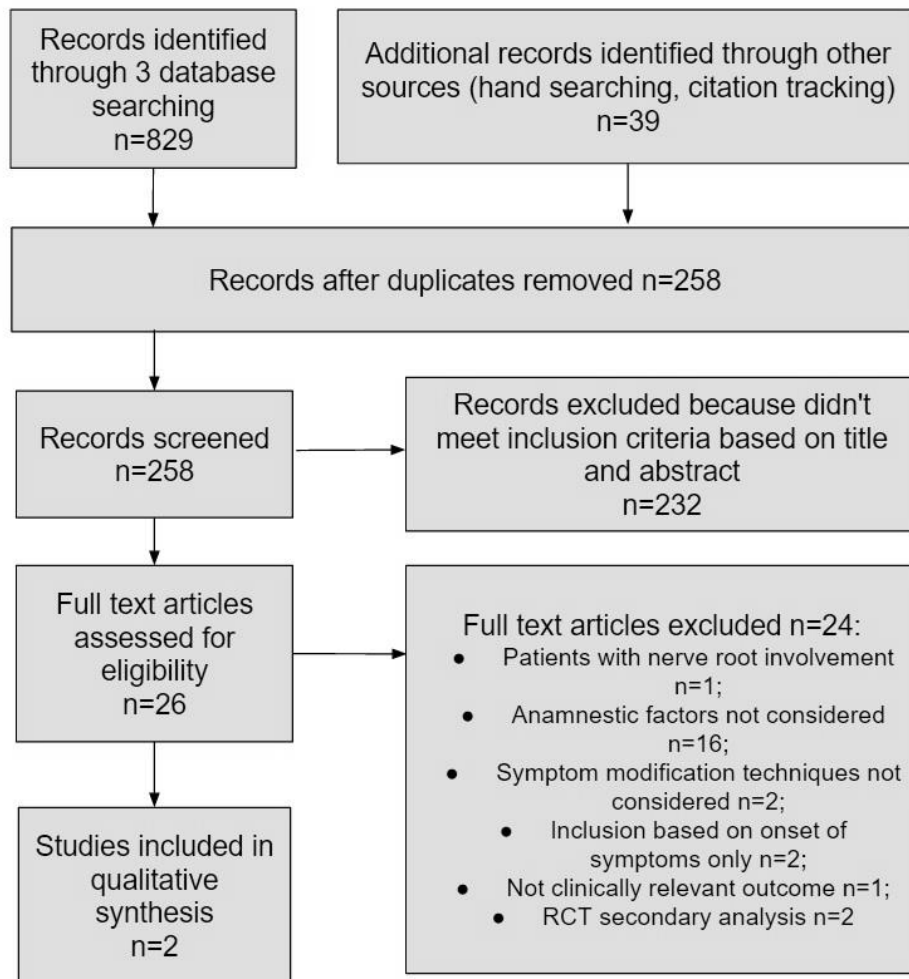


Figura 1: flow chart del processo di selezione degli studi.

1.5.2 Descrizione del processo di selezione

La figura 1 descrive il procedimento seguito per l'individuazione degli studi da includere nella revisione.

Inizialmente sono stati reperiti tramite ricerca sui database 829 articoli, più 39 articoli individuati tramite la ricerca manuale e le citazioni della letteratura nota. Eliminati gli studi che comparivano più volte nelle singole ricerche sono stati screenati 258 articoli, di cui 232 sono stati esclusi in quanto titolo e/o abstract non rispondevano ai criteri di inclusione della presente revisione. Dei 26 articoli considerati eleggibili per la revisione, dopo la lettura del testo, 24 sono stati esclusi, in particolare: in 1 studio venivano presi in considerazione pazienti con interessamento della radice nervosa, in 16 studi non venivano analizzati i reperti clinici o anamnestici rilevati alla valutazione iniziale o al reclutamento dei soggetti dello studio, 2 studi non comprendevano nessuna manovra

di modifica del sintomo rendendo impossibile valutare il peso di questo reperto nell'efficacia del trattamento, 2 studi consideravano solamente pazienti definiti "cronici" in base al criterio temporale, 1 studio prendeva in considerazione un *outcome* non clinicamente rilevante, 2 studi erano analisi secondarie di un RCT. Alla fine del processo di selezione due articoli sono stati inclusi nell'analisi qualitativa della letteratura.

1.5.3 Sintesi dei dati

Il primo studio analizzato è un trial randomizzato controllato di Cook et al. Del 2013 ⁽²⁷⁾, nel quale gli autori si sono posti come obiettivo di comparare l'uso precoce della manipolazione *thrust* (HVLAT) e non *thrust* in pazienti con LBP cronico aspecifico, con una componente meccanica di mantenimento dei sintomi.

Hanno partecipato allo studio 149 soggetti, 76 nel gruppo *thrust* e 73 nel gruppo non *thrust*. I soggetti sono stati reclutati da 16 ambulatori negli Stati Uniti, eleggibili se almeno 18enni, LBP meccanicamente riproducibile e con un cambiamento del dolore all'interno della stessa seduta con le manovre passive di valutazione articolare. Sono stati esclusi inoltre, pazienti con red flags (tumori, patologie metaboliche, osteoporosi, artrite reumatoide, uso prolungato di corticosteroidi), con sintomi/segni neurologici (riproduzione dei sintomi lombari o dolore alla gamba con SLR <45°, debolezza muscolare che coinvolgeva uno dei gruppi principali dei muscoli degli arti inferiori, diminuito riflesso muscolare allo stiramento dei muscoli degli arti inferiori, sensibilità diminuita o assente al *pinprick* test in uno dei dermatomeri dell'arto inferiore), che avevano subito chirurgia pregressa o che fossero in stato di gravidanza. L'intervento è stato effettuato da 17 terapisti manuali, istruiti precedentemente all'inizio del trial (30 minuti di training) sul tipo di intervento e gli obiettivi dello studio. I terapisti hanno effettuato le sedute in setting ambulatoriale privato, ospedaliero o accademico. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo (*thrust manipulation*) ha effettuato un programma di esercizi e delle tecniche manipolative (grado IV) ad alta velocità e piccola ampiezza (tecniche sulla SIAS da supino, tecnica sul fianco in rotazione), l'altro gruppo (*non thrust manipulation*) ha effettuato lo stesso programma di esercizi più tecniche di mobilizzazione articolare secondo il concetto Maitland (*grading* da I a III). In entrambi i gruppi, dopo le prime due visite il fisioterapista era libero di scegliere in aggiunta al trattamento previsto, qualsiasi procedura ritenesse più adeguata alla condizione clinica del paziente. Il livello vertebrale di mobilizzazione o di manipolazione sia nel gruppo *thrust*, sia nel gruppo non *thrust* sono stati selezionati dal terapeuta sulla base della riproduzione del sintomo riconosciuto dal paziente come il suo disturbo principale in seguito

all'applicazione di tecniche passive. Inizialmente i due gruppi contavano ognuno 77 soggetti, ma anche se alcuni soggetti non hanno continuato fino al *follow up* l'analisi è stata condotta su tutti i soggetti (analisi *intention to treat*). Le misure di *outcome*, scelte in linea con gli obiettivi dello studio, sono state: la *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) per il dolore, la *Fear Avoidance Beliefs Questionnaire – work subscale* per quantificare la paura del dolore e le credenze sull'evitamento delle attività, la *Oswestry Disability Index* (ODI) per misurare la disabilità. Questi *outcome* sono stati registrati alla baseline, dopo due visite e alla fine del trattamento. Sono state inoltre registrate il numero di visite e la durata in giorni della presa in carico del paziente.

I cambiamenti nelle misure di *outcome* tra i due gruppi coinvolti nello studio sono risultati pressoché sovrapponibili in quanto per nessuna delle misure di *outcome* riportate sono stati trovati valori di *p* statisticamente significativi. Quindi gli autori del trial riportano come non sia stato possibile evidenziare, con questo studio, alcuna differenza per quanto riguarda dolore, disabilità, grado di guarigione percepita, visite totali e giorni di presa in carico con l'uso precoce di tecniche manuali *thrust* oppure non *thrust* in un gruppo di soggetti con LBP cronico aspecifico mantenuto da meccanismi periferici.

L'altro studio analizzato, Donaldson et al 2016 ⁽²⁸⁾, si è posto come obiettivo di esaminare quali fossero le differenze per quanto riguarda il dolore, la disabilità, l'accettabilità del trattamento da parte dei soggetti e il benessere a medio e a lungo termine in una popolazione con LBP cronico aspecifico di tipo meccanico, nel caso in cui una mobilizzazione fosse applicata su un livello selezionato dal terapeuta, tramite le tecniche di riproduzione del sintomo oppure nel caso in cui il livello da mobilizzare fosse scelto a priori. In questo caso, pertanto, il disegno di studio scelto dagli autori è stato un trial clinico randomizzato controllato a due bracci. I soggetti reclutati nello studio non stavano ricercando assistenza o cure per il loro dolore al momento dell'inclusione nello studio. Sono stati inclusi 63 soggetti, con età maggiore di 18 anni con LBP cronico di natura meccanica, con un punteggio all'*Oswestry Disability Index* modificata di almeno 20/100 e un dolore di almeno 2 punti su una scala NPRS, che presentassero un cambiamento all'interno della stessa seduta per quanto riguarda il dolore o l'articolarià in fase valutativa dopo i movimenti attivi ripetuti oppure dopo i test passivi. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con *clinical red flags* (tumori, malattie metaboliche, artrite reumatoide, osteoporosi, prolungato uso di corticosteroidi), segni compatibili con un quadro di compressione nervosa (riproduzione dei sintomi alla schiena o alla gamba con SLR < 45°, debolezza muscolare di uno dei gruppi principali dell'arto inferiore, diminuito riflesso

allo stiramento dei muscoli dell'arto inferiore, sensibilità diminuita o assente al *pinprick* test in uno dei dermatomeri dell'arto inferiore), che erano stati sottoposti in precedenza ad interventi di chirurgia vertebrale o che fossero in stato di gravidanza.

L'intervento è stato condotto da 4 terapisti manuali, ciascuno con un'esperienza clinica dai 15 ai 26 anni, che erano stati formati per il tipo di studio condotto ed erano stati informati sugli obiettivi dello stesso. Il gruppo di soggetti che ha ricevuto come trattamento la mobilizzazione selezionata a priori è stato trattato con *glide* postero-anteriore di grado III sul processo spinoso della quarta e quinta vertebra lombare. I parametri per la mobilizzazione sono stati definiti: 60 secondi, 2 Hz, con pausa di 30 secondi tra il *glide* di L4 e quello di L5, per un totale di 2 set da 60 secondi su ogni processo spinoso. Il gruppo in cui la mobilizzazione era selezionata dal terapeuta ha ricevuto la mobilizzazione sul livello identificato con manovre provocative, come quello che riproduceva i sintomi familiari al paziente, scegliendo come graduare la tecnica nello specifico dal grado I al IV, secondo il concetto Maitland. Il numero di mobilizzazioni e la posizione dell'applicatore mediano, sul processo spinoso, o unilaterale, sul processo trasverso, era deciso in base al parere del clinico e al feedback del paziente. I soggetti di entrambi i gruppi sono stati trattati per 4 sedute in un periodo di due settimane. Entrambi i gruppi hanno ricevuto degli esercizi standardizzati da eseguire 3 volte al giorno durante le due settimane di trattamento, da continuare poi per un mese dalla fine dello stesso. Le misure di *outcome* che gli autori di questo studio hanno scelto sono: l'*Oswestry Disability Index* modificato per la disabilità e in secondo luogo la NPRS per il dolore, la *Global Rating Of Change scale* (GROC) per valutare il cambiamento percepito dai soggetti nella condizione, la *Patient Acceptable Symptom State* (PASS) per valutare la soddisfazione del paziente del suo stato di salute. Le valutazioni sono state effettuate alla quarta visita, dopo un mese dalla fine del trattamento e dopo 6 mesi. L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata rilevata con la GROC ($p = 0.004$), mentre per gli altri *outcome* i valori di p sono tutti maggiori di 0.05. Pertanto gli autori concludono che selezionare il livello da mobilizzare in base alla sintomatologia o mobilizzare un livello scelto a priori hanno risultati simili per quanto riguarda dolore, disabilità e soddisfazione del paziente, eccetto per il fatto che, a lungo termine, i soggetti in cui il livello era stato selezionato dal terapeuta hanno dato un punteggio più alto alla percezione di miglioramento globale della loro condizione.

I risultati sono stati riportati e messi a confronto sinteticamente nella Tabella 1 (sotto).

Autori/anno di pubblicazione	Punteggi PEDro	Obiettivi dello studio	Disegno di studio	Descrizione del campione (N partecipanti)	Intervento	Misure di outcome	Tempi e tipo di follow up	Risultati	Conclusioni
Cook, 2013	6/10	Confrontare la manipolazione thrust e la manipolazione non-thrust quando usate precocemente nel processo di presa in carico del paziente con LBP meccanico	Trial controllato randomizzato registrato	149 partecipanti con più di 18 anni di età, con LBP meccanicamente riproducibile e che presentassero un cambiamento intrasedita durante la fase di esame clinica passiva. I criteri di esclusione comprendevano presenza di red flags (tumori, patologie metaboliche, osteoporosi, artrite reumatoide, uso prolungato di corticosteroidi), segni incompatibili con compressione nervosa (riproduzione dei sintomi lombari o dolore alla gamba con SLR <45°, debolezza muscolare che coinvolgeva uno dei gruppi principali dei muscoli degli arti inferiori, diminuito riflesso muscolare allo stiramento nei muscoli degli arti inferiori, sensibilità diminuita o assente al pinprick test in uno dei dermatomeri dell'arto inferiore), chirurgia lombare pregressa, stato di gravidanza.	Dopo aver effettuato un training per la valutazione dei pazienti e sull'obiettivo dello studio, 17 fisioterapisti con la certificazione in terapia manuale hanno incontrato i pazienti in setting ambulatoriale privato, ospedaliero o accademico. I pazienti venivano reclutati se i sintomi riprodotti con tecniche passive subivano un cambiamento interselezione. I pazienti sono stati poi randomizzati nei gruppi TM (76 soggetti) e NTM (73 soggetti). I quali hanno effettuato un programma di esercizi più la procedura di terapia manuale a cui il gruppo era designato, selezionando il livello di interesse. Dopo le prime due visite il fisioterapista era libero di scegliere, in aggiunta alla terapia manuale, qualsiasi procedura di trattamento ritenesse appropriata per il paziente. Le tecniche del gruppo TM erano tecniche ad alta velocità, piccola ampiezza (manipolazione in rotazione side-lying e tecnica sulla SIAS da supino), le tecniche NTM seguivano il concetto Maitland (dal grado I al grado IV).	Misure auto-rapportate: NPRS (cambiamento significativo = 2 punti). FABQ-w, ODI (diminuzione maggiore o uguale al 50% considerata clinicamente significativa), grado di guarigione percepito. Altro: visite totali, giorni di presa in carico.	Misure auto-rapportate: alla baseline, dopo due visite e alla fine del trattamento.	Alla dimissione: NPRS: NT = 1.9; T = 1.8; p = 0.66. ODI: NT = 17.2; T = 14.9; p = 0.31. FABQw: NT = 10.7; T = 10.9; p = 0.93. Grado di guarigione percepito: NT = 80.1; T = 78.3; p = 0.62. Visite totali: NT = 7.2; T = 6.6; p = 0.42. Giorni totali in cura: NT = 37.6; T = 33.8; p = 0.46.	Non si sono trovate differenze significative negli outcome per quanto riguarda dolore, disabilità, grado di guarigione riportata, visite totali e carico tra l'uso precoce di tecniche manipolative thrust e non thrust, in soggetti con LBP meccanico.
Donaldson, 2016	9/10	Esaminare le differenze di outcome per dolore, disabilità, accettabilità e benessere a medio termine (4 settimane) e a lungo termine (6 mesi) tra una manipolazione non thrust selezionata dal terapeuta e una manipolazione a priori (prescritta) in soggetti con LBP cronico.	Trial clinico randomizzato controllato a due bracci (variabile indipendente = metodo con cui veniva effettuata la manipolazione e non thrust)	63 soggetti non richiedenti cure per la propria condizione, con età maggiore di 18 anni, con LBP meccanico con una ODI modificata di minimo 20%, un punteggio del dolore alla baseline minimo di 2/10 alla NPRS, e un cambiamento interselezione nel dolore o nel ROM nella fase valutativa, dopo movimenti attivi ripetuti o test passivi. Sono stati esclusi i soggetti con red flags (tumori, malattie metaboliche, artrite reumatoide, osteoporosi, prolungato uso di corticosteroidi), segni incompatibili con compressione nervosa (riproduzione dei sintomi alla schiena o alla gamba con SLR < 45°, debolezza muscolare di uno dei gruppi principali dell'arto inferiore, diminuito riflesso allo stiramento dei muscoli dell'arto inferiore, sensibilità diminuita o assente al pinprick test in uno dei dermatomeri dell'arto inferiore), precedente chirurgia vertebrale, stato di gravidanza.	4 clinici con un'esperienza tra i 15 e i 26 anni a conoscenza degli obiettivi dello studio e ben addestrati alle tecniche hanno effettuato il trattamento. Il gruppo con manipolazione non thrust preselezionata a priori (32 soggetti) ha ricevuto un glide postero-anteriore di grado III sulle spinose di L4 e L5 (60 secondi, 2 Hz, con pausa di 30 secondi tra il glide di L4 e quello di L5, per un totale di 2 set da 60 secondi su ogni processo spinoso). Il gruppo in cui la manipolazione non thrust era selezionata dal terapeuta (31 soggetti) ha ricevuto la mobilizzazione sul livello identificato come quello che riproduceva i sintomi familiari al paziente, scegliendo come gradare la tecnica (gradi da I a IV, secondo Maitland). Il numero di mobilizzazioni e se l'applicatore fosse sulla spinosa o unilaterale era deciso in base al clinico e al feedback del paziente. I soggetti in entrambi i gruppi sono stati visti per 4 sedute in due settimane. Entrambi i gruppi hanno ricevuto degli esercizi standardizzati da eseguire 3 volte al giorno durante le due settimane di trattamento, da continuare poi per un mese dalla fine dello stesso.	Outcome primario: ODI (50% riduzione o più è clinicamente significativo). Outcome secondari: NPRS, PASS, GROC	ODI e NPRS alla baseline, dopo un mese e dopo 6 mesi; PASS e GROC alla 4 visita, dopo 1 mese e dopo 6 mesi.	Alla 4 visita: ODI: PS = 18.1, TS = 16.6, p = 0.12; NPRS: PS = 3.1, TS = 2.4, p = 0.13; PASS - A: PS = 23, TS = 23 p = 0.51; GROC: PS = 2.7, TS = 4.5, p = 0.004; Dopo 1 mese: ODI: PS = 17.8, TS = 16.5, p = 0.17; NPRS: PS = 3.5, TS = 3.0, p = 0.47; PASS - A: PS = 22, TS = 21, p = 0.55; GROC: PS = 1.7, TS = 3.3, p = 0.09. Dopo 6 mesi: ODI: PS = 14.8, TS = 15.2, p = 0.55; NPRS: PS = 2.8, TS = 2.8, p = 0.85; PASS - A: PS = 21, TS = 23, p = 0.46; GROC: PS = 2.0, TS = 4.0, p = 0.013.	La manipolazione non-thrust, selezionata dal terapeuta o scelta a priori sembrano avere effetti simili nel dolore e nella disabilità in pazienti con LBP cronico e riproducibile meccanicamente a breve e lungo termine. Il gruppo che ha ricevuto manipolazione non thrust selezionata dal terapeuta ha dato un punteggio più alto al miglioramento globale della condizione a lungo termine, rispetto a chi ha ricevuto una manipolazione non thrust decisa a priori.

Tabella 1. Presentazione dei risultati degli studi. LBP = Low Back Pain; NPRS = Numeric Pain Rating Scale; ODI = Oswestry Disability Index; FABQw = Fear Avoidance Belief Questionnaire (work); GROC = Global Rating Of Change scale; PASS = Patient Acceptable Symptom State (PASS - A = numero di soggetti che hanno riportato una sintomatologia accettabile). NT = Non Thrust; T = Thrust; PS = prescriptively selected; TS = therapist selected.

1.5.4 Analisi della qualità

La qualità degli articoli è stata analizzata indipendentemente dai due valutatori mediante l'utilizzo della PEDro scale. Oltre al giudizio dei due valutatori si è preso in considerazione anche quello assegnato dai valutatori di PEDro: infatti, la valutazione degli RCT presenti sul *database* viene effettuata da persone che fanno parte dello staff del *Centre for Evidence-Based Physiotherapy* oppure da fisioterapisti volontari. Tutte le persone che valutano gli articoli effettuano uno specifico *training* che comprende sia una parte pratica, sia feedback da parte di valutatori già formati. La qualità del rating è assicurata anche da tre altri meccanismi: tutti i trial vengono valutati due volte, un terzo valutatore interviene per risolvere i disaccordi nel caso in cui siano presenti (a questo punto il punteggio viene confermato) e in ultima istanza vengono effettuati dei controlli informali e non sistematici della qualità di alcuni dei punteggi che sono stati confermati. Inoltre è possibile per gli utenti di PEDro discutere sui punteggi dei trial, quando non si trovino d'accordo con questi.

Per la presente revisione è stata adottata la seguente metodologia di valutazione: laddove sia stata riscontrata una discrepanza nel *rating* degli studi inclusi tra i due valutatori o tra i valutatori e i punteggi PEDro, è stata richiesta l'analisi di un terzo valutatore (Tabella 2). Per quanto riguarda l'articolo di Cook 2013 i due valutatori hanno attribuito indipendentemente un punteggio PEDro di 7/10. I criteri che sono stati valutati positivamente sono: specificazione dei criteri di eleggibilità, assegnazione randomizzata dei soggetti, assegnazione nascosta dei soggetti, comparabilità alla baseline dei gruppi, *follow up* adeguato raggiunto da almeno l'85% dei soggetti, analisi *intention to treat*, comparabilità statistica tra i due gruppi, misure di grandezza e variabilità degli obiettivi riportati. È stato invece attribuito un punteggio negativo nei seguenti *items*: cecità dei soggetti rispetto al trattamento, cecità dei terapisti e cecità dei valutatori rispetto ad almeno uno degli obiettivi dello studio. In particolare, si è riscontrata una discrepanza rispetto al punteggio assegnato dai valutatori di PEDro che attribuiscono un punteggio di 6/10. Questi ultimi danno un punteggio negativo nell'item che riguarda l'assegnazione nascosta dei soggetti. Il terzo valutatore, interpellato vista la discrepanza dei punteggi, ha deciso di assegnare il medesimo punteggio dei valutatori di PEDro in tutti gli *items*. Inoltre si è trovato d'accordo con questi ultimi nell'attribuire un giudizio negativo all'assegnazione nascosta dei soggetti, in quanto nell'articolo non viene menzionato l'utilizzo della busta opaca sigillata per quanto riguarda l'allocazione dei soggetti, ma

l'assegnazione veniva direttamente eseguita dai terapisti dopo la randomizzazione fatta tramite un lancio di dadi. Pertanto il punteggio definitivo assegnato all'articolo di Cook è stato di 6/10.

L'articolo di Donaldson ha ottenuto un punteggio rispettivamente di 8/10 da parte del valutatore 1, di 9/10 dal valutatore 2 e di 8/10 da parte dei valutatori di PEDro. Entrambi i valutatori hanno attribuito un punteggio positivo a: specificazione dei criteri di eleggibilità, assegnazione randomizzata dei soggetti, assegnazione nascosta dei soggetti, comparabilità alla baseline dei gruppi, *follow up* adeguato raggiunto da almeno l'85% dei soggetti, analisi *intention to treat*, comparabilità statistica tra i due gruppi, misure di grandezza e variabilità degli obiettivi riportati. I valutatori si sono inoltre trovati d'accordo nell'attribuire un giudizio negativo all'item riguardante la cecità dei terapisti rispetto al trattamento somministrato. I punti di discrepanza sono stati essenzialmente due: il primo riguarda la cecità dei soggetti rispetto al trattamento, il secondo invece la cecità dei valutatori rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio. Per quanto riguarda il primo punto di divergenza i valutatori di PEDro, al contrario di entrambi i valutatori della revisione, hanno attribuito un punteggio negativo all'item che riguarda la cecità dei soggetti. Il terzo valutatore si è dichiarato in accordo con i valutatori 1 e 2 nell'attribuire un giudizio positivo alla cecità dei soggetti rispetto al trattamento ricevuto, in quanto questi non avrebbero potuto distinguere il trattamento standardizzato da quello pragmatico. Il secondo punto dove si evidenzia una differenza di valutazione è riguardo alla cecità dei valutatori, i punteggi assegnati dagli esperti di PEDro sono concordi al valutatore 2 nell'assegnare un punteggio positivo alla cecità dei valutatori, mentre il valutatore 1 esprime un giudizio negativo su questo punto. Il terzo valutatore si è dimostrato concorde al punteggio PEDro e al valutatore 2 nell'attribuire un punteggio positivo alla cecità dei valutatori rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio sostenendo che la cecità dei valutatori verrebbe enunciata chiaramente nel paragrafo dei materiali e metodi dello studio stesso. Il punteggio assegnato quindi alla fine del confronto è stato di 9/10.

Criteri PEDro	Studio 1 – Cook 2013				Studio 2 – Donaldson 2016					
	Valutatore 1	Valutatore 2	PEDro	Valutatore 3	Punteggio finale	Valutatore 1	Valutatore 2	PEDro	Valutatore 3	Punteggio finale
1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati *	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	sì	sì	no	no ¹	no	sì	sì	sì	/	sì
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	no	no	no	/	no	sì	sì	no	sì ²	sì
6. Tutti i terapeuti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	no	no	no	/	no	no	no	no	/	no
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	no	no	no	/	no	no	sì	sì	sì ³	sì
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intenzione al trattamento"	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	sì	sì	sì	/	sì	sì	sì	sì	/	sì
Totale	7/10	7/10	6/10	/	6/10	8/10	9/10	8/10	/	9/10

* questo criterio non viene conteggiato nel punteggio finale della scala ma dà informazioni sulla validità esterna dello studio.

Tabella 2. Confronto delle valutazioni fatte in autonomia dai due autori tra loro, con il punteggio riportato sul database di PEDro e punteggio finale assegnato agli articoli dopo il confronto con un esperto, sui punti in cui le valutazioni non coincidevano. Le righe evidenziate con un grigio più scuro mettono in evidenza i punti in cui non c'era accordo.

¹ Non si parla di busta opaca, è il terapeuta che assegna il paziente al trattamento.

² I soggetti non potevano distinguere il trattamento standardizzato da quello pragmatico.

³ La cecità dei valutatori è stata dichiarata nei materiali e metodi.

1.5.5 Analisi del rischio di bias

La valutazione critica degli studi inclusi nella revisione fornisce dei dati per capire a quali standard metodologici gli autori si siano attenuti e se questi abbiano rispettato gli standard di ricerca attualmente ritenuti adeguati dalla comunità scientifica. Tuttavia per fare una stima di quanto i dati riportati negli studi si avvicinino al vero effetto dell'intervento messo in atto si è ritenuto

opportuno analizzare il rischio di *bias* dei due studi analizzati, basandosi sui dati già riassunti tramite la valutazione effettuata con la scala di PEDro. Di seguito si riporta quindi una breve analisi di questi aspetti:

- *Selection Bias*: in entrambi gli studi i gruppi sono stati randomizzati, in uno mediante il lancio dei Dadi ⁽²⁷⁾ e nell'altro mediante Software ⁽²⁸⁾ e in nessuno dei due studi si riportano percentuali di drop-out che inficino i risultati degli studi. Pertanto il rischio di *selection bias* negli studi analizzati è minimo.
- *Performance Bias*: lo studio di Cook 2013 presenta un alto rischio di *bias* di performance sia nella cecità dei soggetti sia dei terapisti. Lo studio di Donaldson 2016, invece, presenta un basso rischio di performance *bias* nella cecità dei soggetti mentre è presente per quanto riguarda la cecità dei terapisti. Questo potrebbe portare a sovrastimare o sottostimare l'effetto dell'intervento messo in atto nei due studi.
- *Detection Bias*: l'articolo di Cook 2013 presenta un alto rischio di *detection bias* in quanto i valutatori non erano ciechi. Donaldson 2016 al contrario presenta un basso rischio di *detection bias*, in quanto la cecità dei valutatori viene esplicitata nello studio.
- *Attrition Bias*: non è presente un alto rischio di *attrition bias* in quanto in entrambi gli studi è stata eseguita un'analisi *intention to treat*.
- *Reporting bias*: lo studio di Cook 2013 riporta tutte le misure di *outcome* che sono state raccolte all'inizio dello studio, anche ai *follow up*, per cui il rischio di reporting *bias* è ridotto. Donaldson 2016 presenta invece un rischio più elevato di reporting *bias* in quanto non viene riportata la *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK) nella tabella degli *outcome* finali anche se viene utilizzata nella valutazione iniziale dei soggetti. Per questo motivo si può essere indotti a pensare che alcuni *outcome* raccolti non siano stati riportati.

L'alto rischio di performance *bias* e di *detection bias* dello studio di Cook e di *performance bias* dei soggetti e terapisti dello studio di Donaldson devono essere presi in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Infatti, alla luce di questi *bias* non saremmo in grado di attribuire con un alto livello di probabilità l'eventuale effetto positivo enunciato dagli studi al trattamento piuttosto che ad un eventuale effetto placebo dovuto alle aspettative dei pazienti, dei terapisti o valutatori o ad altre condizioni. Tuttavia è da considerare che gli studi in campo fisioterapico,

essendo prettamente di tipo pragmatico, ovvero esplorando l'efficacia dei trattamenti in un reale setting clinico, sono difficilmente isolabili da performance *bias* e *detection bias*.

Il rischio di reporting *bias* dello studio di Donaldson può far sorgere un dubbio sulla qualità e completezza dei risultati. È da notare però che, benché la TSK non sia stata riportata, non essendo comunque considerata un *outcome* primario all'interno del *trial*, non ha un peso specifico negativo sull'analisi qualitativa dello studio.

In conclusione si può affermare che lo studio Donaldson presenta un basso rischio di *bias* mentre lo studio di Cook, presentando maggiori problematiche metodologiche, ha un moderato rischio di *bias*.

1.6 DISCUSSIONE

1.6.1 Implicazioni per la pratica clinica

Nella ricerca di studi in cui fossero prese in considerazione le caratteristiche anamnestiche e cliniche che potessero predire un maggior successo della terapia manuale, intesa come manipolazioni e/o mobilizzazioni, nei pazienti con *Chronic Low Back Pain*, sono stati quindi due gli studi ritenuti adeguati a rispondere al quesito. Lo studio di Cook, in base al punteggio ottenuto tramite la PEDro scale può essere definito di media qualità e con un rischio di *bias* moderato, dato soprattutto dall'impostazione pragmatica dello studio, che non permette un'efficace *blinding* degli "attori" principali dello stesso. La cecità di terapisti, soggetti e valutatori, sebbene vada tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati, non è comunque desiderabile se l'intento degli autori è quello di trasferire i risultati ottenuti nel *trial* in un *setting* clinico. In questo studio, anzi, la valutazione delle preferenze del terapeuta nei confronti della tecnica utilizzata (*thrust* o non *thrust*), ha permesso di evidenziare come questa sia correlata con minori valori al *follow up* di dolore e disabilità, quando abbinata alla tecnica effettivamente eseguita, confermando l'importanza della *clinical equipoise* da parte dei terapisti nell'esecuzione di uno studio clinico. Con *clinical equipoise* infatti si intende l'insieme delle credenze personali dei clinici coinvolti nel *trial*, per quanto riguarda l'efficacia della manipolazione *thrust* e/o non *thrust*, valutata in questo caso dagli autori all'inizio dello studio.

Lo studio di Cook non ha evidenziato differenze significative nell'applicazione di tecniche *thrust* o non *thrust* in aggiunta al trattamento riabilitativo con esercizi, in pazienti con LBP cronico aspecifico con sintomatologia riproducibile con test manuali o con manovre di modifica del sintomo. In ogni caso il miglioramento riscontrato nelle misure di *outcome* riportate per il dolore e

la disabilità è clinicamente significativo, con una riduzione del punteggio medio alla NPRS di 3.4 punti per il gruppo “thrust” e di 3.3 punti per il gruppo “non thrust” e una riduzione della ODI del 47,23% nel gruppo “thrust” e del 48,08% nel gruppo “non thrust”.

	Non thrust baseline	Non thrust dimissione	Thrust baseline	Thrust dimissione
ODI	32.6	17.2	28.7	14.9
NPRS	5.3	1.9	5.1	1.8
FABQw	11.5	10.7	12.2	10.9

Tabella 3. valori medi per quanto riguarda ODI, NPRS e FABQw dei gruppi “Thrust” e “Non thrust” alla baseline e alla dimissione nello studio di Cook et al. 2013.

Inoltre un’analisi secondaria dei dati ottenuti da questa revisione è stata fatta con lo scopo di determinare se i cambiamenti nel dolore, intra o inter seduta alla valutazione iniziale, fossero associati a cambiamenti nella funzione o nella percezione di guarigione auto-risportata dai soggetti.⁽²⁹⁾ Da questa analisi emerge come 74 dei 100 soggetti di cui i dati sono stati analizzati hanno riportato una riduzione uguale o maggiore al 50% alla ODI alla valutazione finale. Mettendo in correlazione statistica i dati, gli autori hanno trovato come una riduzione di 2 o più punti alla NPRS sia correlato a una riduzione maggiore o uguale al 50% nella ODI (sensibilità = 87.3, specificità = 42.2, *Odds ratio* = 5.0). Gli autori suggeriscono quindi come una modifica inter o intra seduta di 2 o più punti su una NPRS di 11 punti (0 = assenza di dolore, 10 = peggior dolore immaginabile) possa essere utile nel discriminare quali soggetti con dolore lombare cronico aspecifico possano beneficiare del trattamento con tecniche manuali di mobilizzazione o manipolazione, in termini di disabilità.

Lo studio di Donaldson segue degli standard qualitativi molto alti e ha un rischio relativamente basso di *bias*. I pazienti arruolati nello studio anche in questo caso presentavano sintomi che indicavano una natura meccanica degli stessi, condizione posta come criterio di inclusione dei soggetti nello studio. Il trial non ha evidenziato differenze significative nelle due modalità di trattamento (segmento selezionato a priori contro segmento selezionato dal terapeuta in base

all'esame clinico), però è da sottolineare il fatto che la mobilizzazione scelta a priori è stata effettuata sui segmenti L4-L5, che possono essere con buona probabilità quelli scelti anche nel trattamento in cui il livello da mobilizzare fosse selezionato dal terapeuta (fatto comunemente osservato nella pratica clinica). Questo può essere considerato un fattore confondente, in quanto non sono stati riportati i dati relativi ai segmenti lombari selezionati dai terapeuti e la differenza tra i due gruppi potrebbe essere inficiata da quanto qui evidenziato. Nonostante ciò, viene messo in luce come il 36.6% dei pazienti inclusi nello studio abbiano riportato un miglioramento alla ODI maggiore o uguale al 50%, quindi clinicamente significativo. Gli stessi autori notano che la percentuale di soggetti sottoposti a mobilizzazione lombare che riportano miglioramenti superiori o uguali al 50% nella ODI, in un altro studio ⁽³⁰⁾ è inferiore, ovvero il 18.9%. Gli autori ipotizzano che la differenza sia dovuta ad una differenza nella condizione cronica del LBP, dato che nello studio di Cleland ⁽³⁰⁾ erano stati inclusi solo pazienti con LBP acuto. Tuttavia, considerando quanto sopra riportato, altri potrebbero essere i fattori determinanti questa differenza, fra cui dei diversi criteri di inclusione dei soggetti nello studio, quindi una diversa sottoclassificazione dei soggetti, fatta unicamente dal punto di vista temporale ma non basata sul meccanismo che sostiene i sintomi. Cleland e colleghi, infatti, utilizzano come criteri di inclusione quelli contenuti nelle *Clinical Prediction Rules* per l'applicazione di manipolazione *thrust* nell'*acute* LBP ⁽³¹⁾, che non contengono al loro interno la valutazione della modifica del sintomo intra seduta o inter seduta.

La mancanza di un terzo gruppo di controllo sia per quanto riguarda lo studio di Donaldson che quello di Cook, in ogni caso, non permette di fare un confronto diretto tra i trattamenti proposti e l'evoluzione naturale della condizione.

Per quanto concerne le caratteristiche dei soggetti alla baseline, nei due studi sono stati misurati il dolore, la disabilità e sono stati raccolti anche reperti di tipo psicosociale tramite scale di misura validate. Nei due studi analizzati i soggetti avevano valori medi di NPRS e di ODI simili: nello studio di Cook i valori erano rispettivamente di 5.3 - 5.1 e di 32.6 - 28.7, mentre nello studio di Donaldson rispettivamente di 4.67 - 4.47 e di 27.06 - 30.26. Questi valori indicano che i soggetti riportavano alla baseline un dolore intermedio ed una disabilità non troppo elevata (Tabella 4).

Inoltre lo studio di Cook riporta i punteggi della FABQ *work related* che hanno una media di 11.5 e di 12.2 rispettivamente nel gruppo non *thrust* e nel gruppo *thrust*. Considerando che il punteggio totale della FABQw è di 42 punti, e che sopra i 39,5 punti il punteggio è considerato ad alto rischio e sotto i 27,5 a basso rischio di non ritorno all'attività lavorativa ⁽³²⁾, i punteggi dei soggetti

partecipanti allo studio di Cook indicano che l'influenza dei fattori psicosociali non aveva un peso preponderante nei soggetti inclusi nel trial. Similmente nello studio di Donaldson viene utilizzata come misura psicometrica, collegata alla paura del movimento, la *Tampa Scale of Kinesiophobia*. I punteggi medi riportati alla baseline dai due gruppi di soggetti partecipanti allo studio sono rispettivamente 37.44 e 39.16, indicando livelli di kinesiophobia da lieve a moderata ⁽³³⁾ (Tabella 4).

	Cook - 2013		Donaldson - 2016	
	Non thrust	Thrust	Livello preselezionato	Segmento selezionato dal terapeuta
NPRS	5.3	5.1	4.67	4.47
ODI	32.6	28.7	27.06	30.26
FABQw	11.5	12.2	/	/
TSK	/	/	37.44	39.16

Tabella 4. Misure di outcome e strumenti di valutazione utilizzati per la valutazione dei soggetti alla baseline negli studi analizzati. NPRS = Numeric Pain Rating Scale; ODI = Oswestry disability index; FABQw = Fear Avoidance Belief Questionnaire work related; TSK = Tampa Scale of Kinesiophobia. Si può notare come le caratteristiche dei soggetti siano simili nei due studi per quanto riguarda dolore e disabilità e che vi sia un basso rischio di non ritorno all'attività lavorativa per fattori di tipo psicosociale oppure lievi o moderati livelli di kinesiophobia.

Un'altra considerazione da fare riguarda il basso rate di drop-out dei due studi dopo il reclutamento dei partecipanti, nella fase di valutazione: entrambi i trial infatti avevano come criterio di inclusione un miglioramento intra seduta del dolore nella fase valutativa, con i test manuali o con i movimenti ripetuti. I pazienti esclusi in quanto non rispondevano a queste manovre di modifica del sintomo sono stati il 2,9% nello studio di Cook e lo 0% nello studio di Donaldson. Interessante è notare come i soggetti reclutati nel secondo, non stessero cercando cure per il loro mal di schiena al momento del reclutamento, fatto che indica la buona autogestione del problema da parte dei soggetti stessi. È quindi plausibile che queste persone avessero dei sintomi maggiormente sostenuti da meccanismi periferici piuttosto che da meccanismi centrali. Oltre ai due studi inclusi e analizzati dalla revisione bisogna annotare quello di Bade et al. 2016 ⁽³⁴⁾. Quest'ultimo ha lo scopo di valutare e confrontare l'efficacia del trattamento dell'anca in aggiunta a quello del rachide lombare rispetto al solo trattamento al

rachide lombare in pazienti con LBP. I trattamenti eseguiti sono raccomandati dalle linee guida di Delitto et al per il LBP ⁽³⁾ (Terapia manuale, Esercizi di controllo motorio, forza e resistenza fino ad arrivare al gesto provocatorio, Mobilizzazioni neurodinamiche, Trazioni, Attività di *Counselling*) e terapia manuale (trazione da anteriore a posteriore, trazione lungo l'asse dell'arto inferiore e mobilizzazione in postero anteriore) in aggiunta agli esercizi proposti da Selkowitz et al ⁽³⁵⁾ (si mira a migliorare il reclutamento del medio gluteo a discapito del tensore della fascia lata) per quanto riguarda il trattamento dell'anca. I pazienti hanno sintomi sostenuti da meccanismi principalmente periferici in quanto gli autori hanno utilizzato i medesimi criteri di inclusione dello studio di Donaldson e Cook compreso il miglioramento intra seduta del dolore durante la fase valutativa. Il risultato emerso dalla comparazione dei due gruppi è stato, a 2 settimane dalla baseline, un miglioramento clinicamente significativo a favore del gruppo trattamento anca più lombare per quanto riguarda la PASS (*Patient Acceptable Symptom Scale*) e la GROC (*Global Rating Of Change*). Emerge invece alla valutazione finale un miglioramento clinicamente significativo a favore del gruppo anca più lombare rispetto a tutti gli *outcome* presi in esame nello studio (ODI, NPRS, PASS, GROC). Questo studio, oltre a confermare la validità dei criteri di inclusione già utilizzati in precedenza per identificare pazienti affetti da LBP sostenuto da meccanismi periferici, apre una nuova strada nel trattamento del LBP visto come problematica interregionale.

1.6.2 Confronto con le revisioni precedenti

L'ultima revisione della letteratura mirata a valutare la manipolazione ⁽³⁶⁾, costituisce un update delle evidenze per diverse tecniche di terapia manuale in pazienti con diverse fasi di LBP. Emerge, in pazienti con *chronic* LBP (considerato come LBP di durata maggiore a 12 settimane), un contrasto con gli studi precedenti. Infatti in questa revisione gli autori sottolineano come le revisioni precedenti riportino un'efficacia a breve termine della terapia manuale se combinata ad altri interventi, con un livello di evidenza molto variabile (da limitata a forte). Gli autori hanno trovato, nella loro revisione, moderata evidenza a supporto dell'uso della combinazione di manipolazioni coadiuvati da trattamenti miofasciali e/o mobilizzazioni, combinati con gli esercizi o con *l'Usual Care Medicine* (stare attivi, assicurazione, educazione e terapia farmacologica), quando comparati al solo esercizio o al *back school*, per quanto riguarda gli *items* di dolore, funzione e ritorno al lavoro sia sul breve sia sul lungo termine. Ci sono invece limitate evidenze a supporto dell'uso della mobilizzazione e tecniche miofasciali combinate con gli esercizi e con la *Usual Care Medicine*, se questi interventi sono comparati alla sola *Usual Care Medicine*. Infine c'è limitata evidenza che indica che la manipolazione combinata con gli esercizi in estensione non sia

migliore dei soli esercizi in estensione per quanto riguarda il dolore. Anche l'ultima revisione Cochrane ⁽¹⁶⁾, mette in evidenza come l'effetto della terapia manuale in pazienti con lombalgia cronica aspecifica non abbia una differenza clinicamente rilevante rispetto ad altri interventi utilizzati per la stessa problematica. Gli stessi autori in questo caso suggeriscono che l'omogeneità di risultati tra gli interventi effettuati sul LBP sia dovuta ad una mancanza di un'efficace sottoclassificazione dei pazienti che dia un approccio più pragmatico, come invece sembrano fare gli studi da noi analizzati.

Una revisione delle linee guida effettuata nel 2016 ⁽³⁷⁾ raccomanda: educazione con consigli e informazioni per il self management, consiglio di rimanere attivi, esercizi (con prove di efficacia insufficienti per propendere per esercizi specifici), terapia manuale intesa come manipolazioni o mobilizzazioni, paracetamolo, oppioidi o FANS per il controllo del dolore, intervento multimodale comprendente interventi fisici e psicologici. Questa revisione mette in luce inoltre come molte linee guida raccomandino anche massaggio, agopuntura e antidepressivi (che però possono dare effetti collaterali). Gli interventi non raccomandati dalla maggior parte delle linee guida invece consisterebbe in: miorilassanti, gabapentin, modalità passive (TENS, ultrasuoni, Laser, correnti diadinamiche ed interferenziali ecc.).

In conclusione, all'atto pratico il delicato problema della scelta del trattamento più indicato ad ogni paziente non può trovare risposta in indicazioni così generali ma deve basarsi sui reperti trovati durante l'anamnesi e l'esame clinico.

1.6.3 Limiti della revisione

Gli studi inclusi nel processo di selezione sono stati trovati essenzialmente nei database ad accesso gratuito e non è stato possibile consultare alcune banche dati come CINAHL o Embase. Pertanto c'è una discreta probabilità di non aver identificato tutti gli studi rilevanti riguardanti il quesito clinico preposto. Il medesimo problema potrebbe essere insorto per la possibilità di non aver incluso studi in lingue diverse da quella inglese, che avrebbero potuto essere pertinenti con l'argomento di interesse.

1.7 CONCLUSIONI

In conclusione si può affermare che l'orientamento della letteratura scientifica nei confronti della terapia manuale manipolativa nei pazienti affetti da *Aspecific Chronic Low Back Pain* (inteso inizialmente come dolore persistente da almeno 12 settimane) stia cambiando. In precedenza le principali revisioni ⁽¹⁶⁾, ⁽³⁶⁾ affermavano che non vi fosse una differenza significativa in termini di

outcome principali sia a breve che a lungo termine (NPRS, ODI) tra l'esercizio e le manipolazioni e quindi quest'ultimo approccio veniva consigliato solamente come terapia di seconda istanza da valutare a seconda delle preferenze del paziente e dell'expertise del terapeuta. L'ultima revisione disponibile ⁽³⁷⁾ affermerebbe invece che la terapia manuale manipolativa abbia la medesima efficacia dell'esercizio per quanto riguarda gli *outcome* sopra citati e quindi la consiglierebbe come terapia da eseguire in prima istanza insieme all'esercizio e alla terapia su base educativa. Da queste tre revisioni, tuttavia, non emerge chiarezza su quando sia consigliabile utilizzare in via preferenziale un trattamento rispetto all'altro o entrambi combinati, problema già riscontrato in precedenza su questo stesso tema. Gli stessi autori di tali studi sono concordi nel sostenere che manchi una sottoclassificazione dei pazienti affetti da *Chronic Low Back Pain* aspecifico che possa orientare in modo efficace il *Decision Making Process* del terapeuta. La presente revisione è nata con lo scopo di indagare la presenza di fattori anamnestici e clinici che possano consentire al terapeuta di scegliere in via preferenziale un trattamento rispetto all'altro. Purtroppo gli studi trovati a riguardo e che rispettino certi criteri metodologici sono solamente due ^{(27), (28)} con tre analisi secondarie associate. Dall'analisi di questi emerge come la positività, riscontrata durante la valutazione iniziale, ad un miglioramento intra seduta o inter seduta (identificabile come un miglioramento) del 20% alla NPRS (2 punti) (che equivale a un miglioramento del 50% alla ODI ⁽²⁹⁾) sia predittiva di efficacia della terapia manuale in pazienti affetti da CLBP. In associazione a ciò in questi studi emerge che i pazienti avevano alla baseline valori medi non elevati di NPRS, di disabilità misurata alla ODI e bassa influenza di fattori psicosociali (utilizzo del FABQw nello studio di Cook e TSK misurata da Donaldson). Tutto ciò ci porta a considerare questi pazienti come cronici se inquadrati con una classificazione temporale, ma con una prevalenza maggiore di fattori periferici (Modulati da meccanismi bottom up) rispetto a quelli centrali. In conclusione si può ipotizzare, in fase preliminare, che i pazienti con CLBP responsivi (denominati *responder*) alle manovre manuali di modifica del sintomo e con bassi livelli di dolore, disabilità e scarsa importanza dei fattori psicosociali abbiano una maggior probabilità di risposta positiva al trattamento erogato per mezzo di terapia manuale. Bisogna però tenere in considerazione che purtroppo gli studi attualmente presenti con questa particolare sottoclassificazione, oltre che essere scarsi dal punto di vista numerico, mancano di un gruppo di controllo dove viene confrontata l'efficacia del solo trattamento manuale rispetto al trattamento manuale associato agli esercizi sia nei pazienti *responder* che nei pazienti non *responder*. Da qui è nata l'esigenza di

elaborare il protocollo di studio con lo scopo di verificare l'efficacia della sottoclassificazione *responder* e non *responder* nei pazienti con *Chronic Low Back Pain*.

1.8 KEY POINTS

- La sola classificazione basata sul criterio temporale, comprendendo un gruppo molto eterogeneo di soggetti, non permette di valutare le potenziali differenze tra le diverse proposte terapeutiche esistenti per il trattamento del *Chronic Low Back Pain* aspecifico.
- Dalla letteratura da noi analizzata emerge come un cambiamento del dolore in fase valutativa con le manovre di modifica del sintomo e scarsa influenza dei fattori psicosociali (come bassi livelli di catastrofizzazione e paura del movimento) potrebbero rappresentare dei fattori predittivi positivi per il successo della terapia manuale in soggetti classificati come affetti da lombalgia cronica aspecifica.
- Volendo testare questa ipotesi sembra opportuno impostare un protocollo di studio primario che potrebbe dare dei risultati utili per indirizzare ogni paziente verso il trattamento per lui più adeguato.

2. PROTOCOLLO DI STUDIO

2.1 TITOLO DEL PROTOCOLLO

I fattori clinici ed anamnestici correlati al successo della manipolazione nei pazienti con Chronic Low Back Pain: Protocollo di studio RCT pragmatico.

2.2 RAZIONALE E BACKGROUND

Il *Low Back Pain* viene definito come dolore e/o limitazione funzionale compreso tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori con eventuale irradiazione posteriore alla coscia ma non oltre il ginocchio, che può causare l'impossibilità a svolgere le normali attività quotidiane. Questa problematica apparentemente poco disabling ha un alto impatto sociale in quanto la prevalenza varia dall'1% al 58% i costi di cura e di assenteismo lavorativo sono molto elevati ⁽¹⁾. Il *Low Back Pain* (LBP) nell'85% dei casi viene definito come aspecifico, ovvero non dovuto a meccanismi patofisiologici chiari o fonti anatomiche di dolore identificabili con certezza ⁽²⁾. In letteratura viene sotto classificato in base al suo decorso temporale: acuto (meno di 1 mese), subacuto (tra 2 e 3 mesi) e cronico (oltre i tre mesi) ⁽³⁾. Generalmente nel 90% dei casi si risolve spontaneamente, tuttavia solo il 21% non riporta sintomi ad un anno dall'episodio acuto di LBP ⁽⁴⁾. Non è ancora del tutto chiaro il motivo per cui vi sia tale mantenimento a lungo termine della sintomatologia in quanto vi è una certa discordanza tra gli studi presenti in letteratura. La tendenza è quella di considerare fattori come paura del dolore, distress psicologico, basse aspettative di guarigione e *coping* passivo e negativo dei fattori prognostici negativi per l'instaurarsi del *Chronic Low Back Pain* (CLBP) ⁽³⁾. Per quanto concerne il CLBP le principali linee guida raccomandano un approccio multimodale composto da: educazione, promozione di attività, partecipazione e strategie di *coping* attive e esercizi terapeutici personalizzati con approccio tempo contingente ^{(3), (14), (15)}. La terapia manuale, intesa anche come terapia manipolativa, viene raccomandata in seconda istanza solamente in base alle preferenze del paziente e all'expertise del terapeuta in quanto non darebbe risultati migliori o peggiori dell'esercizio ^{(16), (38)}. Del medesimo parere è una delle ultime revisioni presenti in letteratura ⁽³⁶⁾, in cui si afferma che non vi è una chiara superiorità di un trattamento rispetto all'altro sia nel breve che nel lungo termine per quanto riguarda il dolore, disabilità e ritorno al lavoro. La revisione più recente di linee guida ⁽³⁷⁾ raccomanda l'approccio manuale in prima istanza così come gli esercizi specifici o aspecifici, educazione e terapia farmacologica. Non è chiaro e non è purtroppo ancora apparentemente possibile individuare e sottoclassificare in base ai fattori anamnestici e valutativi i pazienti con

CLBP in cui il trattamento manuale sia più o meno efficace rispetto al trattamento raccomandato in prima istanza ⁽¹⁷⁾. Il problema probabilmente risiede nella definizione precedentemente enunciata ⁽³⁾ in quanto considera solamente il fattore temporale. Risulta infatti molto riduttiva e poco esaustiva perché non indaga se la sintomatologia è sostenuta prevalentemente da fattori centrali top down (paura, ansia, catastrofismo, stress, *coping* negativo, basse aspettative di guarigione) o da fattori periferici bottom up (problematiche muscolo scheletriche) ⁽¹⁷⁾, ⁽¹⁸⁾. In questa direzione è molto importante menzionare la revisione da cui scaturisce il presente protocollo. Essa analizza due studi ⁽²⁷⁾, ⁽²⁸⁾ che ricercano la presenza di fattori anamnestici e valutativi che possono essere predittivi di successo della terapia manuale nei pazienti affetti da *Chronic Low Back Pain*. Entrambi gli studi infatti valutano l'efficacia del trattamento manuale nel *Chronic Low Back Pain*. Cook confronta l'efficacia di un approccio manipolativo in aggiunta ad esercizi non personalizzati, a un approccio manuale non manipolativo in aggiunta ai medesimi esercizi. Il risultato finale è stato che nonostante vi fosse un'efficacia evidente in entrambi i gruppi non vi era alcuna differenza significativa nei principali *outcome* (ODI, NPRS e FABQw) tra manipolazione (grado IV secondo Maitland) e mobilizzazione (grado II e III secondo Maitland). Donaldson 2016 indaga l'efficacia della terapia manuale manipolativa su un segmento preselezionato (L4-L5) rispetto ad un segmento selezionato dal terapeuta sempre in abbinamento a un programma di esercizi. Come nello studio di Cook in entrambi i gruppi si riscontra un netto miglioramento anche se non vi è una predominanza di un gruppo sull'altro ai principali *outcome* (ODI, NPRS, TSK). Bisogna tuttavia segnalare in questo caso che non viene enunciato quale fosse il livello selezionato dal terapeuta per ogni singolo paziente ed è molto probabile che nella maggior parte dei casi il segmento scelto fosse L4 e L5. Nonostante ciò, in entrambi gli studi, appare, in tutti i pazienti reclutati, una comprovata efficacia della terapia manuale sia manipolativa che non. A rendere molto interessanti questi studi, che come appena enunciato comprovano l'efficacia della TM nel comprendere i fattori anamnestici e valutativi che ci consentono di sotto classificare i pazienti con CLBP, è la preselezione dei pazienti alla baseline. Essi infatti per essere arruolati dovevano avere la maggiore età e dovevano essere affetti da *Chronic Low Back Pain* riproducibile o modificabile (intra/inter seduta per Cook, intra seduta per Donaldson) con manovre passive di mobilizzazione articolare postero/anteriori. Il criterio di positività era considerato un 20% di variazione alla NPRS che secondo l'analisi secondaria di Cook 2012 corrisponde a un 50% della ODI. Oltre ad avere una situazione modificabile meccanicamente, i soggetti alla baseline erano peculiari perché mostravano medi livelli di dolore (NPRS) e disabilità (ODI), e

contemporaneamente basse componenti psicosociali (FABQw e TSK). Tutto ciò ci spinge ad ipotizzare che i pazienti con CLBP preselezionati avessero una sintomatologia maggiormente alimentata da fattori periferici. La mancanza di studi in letteratura che utilizzino questa classificazione per confrontare direttamente l'approccio manuale agli esercizi ci ha portato a ipotizzare questo protocollo per verificarne l'efficacia. Sono stati denominati *responder* i pazienti che rispondevano positivamente in termini di dolore alle manovre di modifica, mentre non *responder* i pazienti che non rispondono positivamente alla manovra di modifica meccanica. Bisogna segnalare che negli studi sopra citati i pazienti che avevano le caratteristiche identificative di un *responder*, presentavano valori medi di disabilità (ODI) e una componente psicosociale poco influente (TSK e FABQw). Saranno inclusi nel presente studio clinico pazienti affetti da *Chronic Low Back Pain* che non presentano controindicazioni alla terapia manipolativa e/o Red Flags. Il campione sarà diviso in due coorti di pazienti composte a loro volta da due sottogruppi ottenuti mediante una randomizzazione stratificata considerando la variabile *responder* e non *responder*. Quindi ogni coorte avrà un sottogruppo *responder* e uno non *responder*. I pazienti di una coorte verranno sottoposti a trattamento manipolativo in aggiunta ad intervento educativo e a programma di esercizi personalizzato, mentre i soggetti della coorte di controllo verranno sottoposti solamente ad intervento educativo e a programma di esercizi personalizzato, come prevede l'attuale *best practice*. Verranno confrontati i risultati tra le due coorti, tra i sottogruppi delle due coorti e tra i sottogruppi della medesima coorte. In totale verranno quindi effettuati sette confronti in base al punteggio della ODI, NPRS e TSK e FABQw. Gli autori si aspettano che ci sia un miglior risultato nel sottogruppo "manipolazione *responder*" rispetto al sottogruppo "manipolazione non *responder*" e sottogruppo "esercizi *responder*".

2.2.1 Obiettivo

L'obiettivo primario del Trial Clinico che scaturirà dal protocollo, rispetto all'*outcome* principale (ODI) e a quelli secondari (NPRS, TSK, FABQw), è di verificare l'efficacia, dal punto di vista prognostico, della classificazione *responder* e non *responder* in pazienti affetti da *Chronic Low Back Pain* e trattati con HVLA mediante la conferma o la confutazione delle differenze attese precedentemente enunciate.

2.2.2 Disegno del trial

Per questo obiettivo il disegno di studio più adeguato è un Trial clinico Randomizzato e controllato pragmatico a 2 bracci, stratificato per due gruppi di pazienti e a blocchi permutati a multipli di 4, 8, 10 di soggetti, corrispondenti a due diversi interventi su due differenti categorie di soggetti.

Saranno inclusi nello studio pazienti con *Chronic Low Back Pain* aspecifico sia *responder* che non *responder*. Gli interventi saranno effettuati su due coorti: coorte manipolazione ed esercizio e coorte esercizio. Per il primo gruppo l'intervento sarà basato su un approccio educativo, esercizio terapeutico personalizzato e manipolazione ad alta velocità e piccola ampiezza (HVLAT), mentre per il secondo gruppo verrà effettuato solamente l'intervento educativo e l'esercizio. La randomizzazione verrà effettuata mediante stratificazione che consiste in:

- individuare una o più caratteristiche o fattori confondenti che possano influenzare in positivo o in negativo il risultato atteso. Nello specifico ogni coorte presenterà pazienti *responder* e non *responder* come citato nel background;
- generare una sequenza di randomizzazione per ciascuna delle caratteristiche individuate, (*responder* e non *responder* nel nostro caso) affinché si possa ottenere una prevalenza omogenea nelle due coorti con rapporto di 1/1.

Data la pragmaticità dello studio risulta difficile rendere ciechi operatori e valutatori. In ogni caso saranno in cieco le persone che effettueranno l'analisi dei dati. Bisogna segnalare che i pazienti non saranno ciechi rispetto alla coorte di appartenenza, da cui è possibile intuire il trattamento erogato, ma lo saranno rispetto al sottogruppo in cui saranno classificati (*responder* o non *responder*).

Data l'assenza di dati precedenti su cui basare il calcolo del campione sarà effettuato uno studio pilota sui primi 20 pazienti reclutati nel trial, per avere un'idea sulla differenza attesa dell'*outcome* primario tra le coorti e sottogruppi di studio.

La stesura di questo protocollo segue la checklist SPIRIT (*Standard Protocol Item: Recommendations for Interventional Trials*) al fine di garantire una trasparenza e coerenza di tutti gli elementi del trial e un elevato rigore metodologico (Allegato 2).

2.3 PARTECIPANTI, INTERVENTI E OUTCOME

2.3.1 Setting dello studio

Il setting clinico ambulatoriale si presta particolarmente all'effettuazione del presente trial clinico. Questo ci dà la possibilità di strutturare i tempi e la frequenza delle sedute secondo certi parametri comuni per tutti i gruppi di studio. Descrivendo più dettagliatamente i pazienti saranno trattati per 8 settimane per un totale di 16 sedute in 8 centri riabilitativi con due fisioterapisti in ogni centro. La localizzazione di questi ultimi sarà distribuita in modo equo in Italia.

2.3.2 Criteri di eleggibilità

Saranno ammessi allo studio soggetti con più di 18 anni, con LBP cronico aspecifico con un *Oswestry Disability Index* maggiore al 20% e con una NPRS maggiore di 2 punti su una scala di 11 punti (0 = assenza di dolore, 10 = massimo dolore immaginabile). Saranno esclusi i soggetti che presentano condizioni che controindicano il trattamento manuale, quali: red flags cliniche (ad esempio tumori, malattie metaboliche, artrite reumatoide, osteoporosi, uso prolungato di corticosteroidi, ecc.), segni di compressione radicolare (riproduzione del dolore lombare o alla gamba con lo *Straight Leg Raise* <45°, debolezza muscolare di uno dei principali gruppi muscolari degli arti inferiori, diminuito riflesso da stiramento dei muscoli dell'estremità inferiore, diminuita sensibilità dolorifica o sensibilità assente ad uno dei dermatomeri degli arti inferiori). Altri criteri di esclusione, che sono stati scelti sono: precedenti interventi di chirurgia lombare o stato di gravidanza al momento dell'arruolamento nello studio.

2.3.3 Interventi

Erogazione dell'intervento

L'intervento verrà eseguito da 8 centri con 2 fisioterapisti per centro con esperienza di almeno 3 anni nel campo della terapia manuale muscoloscheletrica abilitati con il titolo di *Orthopaedic Manipulative Therapist* (OMT). I terapeuti potranno in ogni caso fare una loro valutazione funzionale prima di cominciare il trattamento a cui il paziente è stato assegnato, anche per ridurre il rischio di eventi avversi (inclusione erronea dei pazienti nel *trial*). Le valutazioni successive previste dal *trial* verranno effettuate tramite le misure di *outcome* prescelte da valutatori esterni al *trial*. Verrà valutato il *clinical equipoise* dei terapeuti partecipanti allo studio, registrando la loro personale preferenza rispetto al tipo di trattamento. Questo renderà possibile testare se e quanto le preferenze dei terapeuti influenzino gli *outcome* (come già testato nell'analisi secondaria di Cook 2012).

Anamnesi ed esame obiettivo

Prima della randomizzazione tutti i pazienti ritenuti eleggibili, sono stati valutati, da persone terze rispetto all'intervento riabilitativo, tramite raccolta anamnestica ed esame clinico standardizzati. In particolare in anamnesi dati sulla storia clinica remota del paziente, informazioni sulle caratteristiche attuali del suo problema (informazioni sul dolore, altri sintomi, disabilità, fattori allevianti aggravanti, correlazione tra i vari sintomi), precedenti trattamenti fisioterapici, eventuali indagini strumentali, terapia farmacologica in atto o pregresse. In particolare saranno raccolte, anche per mezzo di questionari validati, alcune caratteristiche psicometriche come:

catastrofizzazione, paura del movimento, esperienze pregresse negative, credenze sulla propria condizione, condizione socio-familiare, esperienze pregresse, ansia, disturbi del sonno.

all'esame clinico sono state effettuate: ispezione, palpazione, test funzionali, test attivi, test provocativi, test passivi, forza e resistenza muscolare, controllo motorio.

I soggetti dopo l'esame clinico, verranno classificati come *responder* se nella seduta valutativa si nota una riduzione percepita dal paziente nella sintomatologia dolorosa (NPRS) in seguito a manovre passive di mobilizzazione postero anteriore sui segmenti target. Saranno invece classificati come non *responder* i soggetti in cui non si noterà alcun cambiamento o sarà registrato un peggioramento.

Gruppi di trattamento

I pazienti in un primo step saranno divisi in due gruppi: in uno dei due verrà effettuata la terapia manipolativa intesa come manipolazione ad alta velocità e piccola ampiezza. Il segmento da manipolare sarà scelto dal terapeuta, in base alla risposta clinica al test manuale di scivolamento in direzione postero-anteriore. Entrambi i gruppi saranno sottoposti ad un intervento educativo e a esercizio terapeutico settato sul paziente per un periodo di otto settimane. Verranno effettuate settimanalmente rispettivamente tre sedute durante le prime due settimane, due sedute nelle successive quattro e una seduta durante le ultime due. In totale verranno effettuate sedici sedute. L'approccio sostenuto dai terapisti sarà di tipo tempo contingente. La tipologia e posologia dell'esercizio dipenderà dalle preferenze e dalla situazione clinica del paziente.

Coorte Manipolazione più esercizio

I pazienti appartenenti a questa coorte verranno sottoposti a un trattamento manipolativo in tutte le sedute effettuate, programma di esercizi e intervento educativo. La manipolazione verrà effettuata secondo la descrizione data da Maitland ⁽³⁹⁾. Il terapeuta è posto a fianco del paziente. Quest'ultimo è in posizione supina con il ginocchio opposto al terapeuta flesso e il piede del medesimo arto posto a livello del cavo popliteo. Il terapeuta successivamente ruota il paziente verso di sé assicurandosi di mantenere il rachide lombare in posizione neutra. Una volta ruotato viene flessa l'anca omolaterale sottostante di circa 20 gradi assicurandosi che la punta del piede sia posta fuori dal lettino. Nello step successivo il terapeuta ingaggia l'arto superiore omolaterale per creare il *locking* osteo legamentoso fondamentale per l'erogazione dell'impulso. Successivamente pone il braccio craniale con il gomito sulla spalla del paziente per controllare la rotazione del tronco. La mano caudale è posta con il pollice o con presa ad uncino (Presa ad Hook)

sulla spinosa sovrastante al segmento da manipolare, l'avambraccio ruota il paziente verso di sé fino a quando il sacro del paziente assume una posizione di 30 gradi rispetto al piano orizzontale. Il terapeuta a questo punto con le due braccia ricerca la barriera ed eroga il *thrust* in espirazione attraverso una rapida caduta sugli arti inferiori. Gli esercizi per l'*impairment* del controllo motorio⁽⁴⁰⁾ si focalizzano sull'attivazione dei muscoli profondi del tronco con lo scopo di riattivarli e di ripristinare una corretta coordinazione. Il rapporto è di 1/1 e il terapeuta supervisiona sempre il paziente il quale per comprendere la corretta esecuzione del compito utilizza la palpazione manuale o dei biofeedback. Lo scopo è di rendere abile il paziente ad attivare i muscoli desiderati e a mantenere la contrazione di questi ultimi durante il ciclo respiratorio e durante i movimenti. Il programma di esercizi prevede una progressione personalizzata che inizia con posture statiche e si dirige in direzione di movimenti sempre più complessi fino ad arrivare nel suo step finale a quelli funzionali. In questo iter il terapeuta dà continuamente indicazioni sulla corretta contrazione muscolare nelle varie posizioni e contemporaneamente modifica contrazioni non corrette o elimina cocontrazioni patologiche se presenti. L'intervento educativo segue le raccomandazioni delle linee guida americane⁽³⁾ e consiste in strategie che promuovono: comprensione della forza anatomica e strutturale della colonna, comprensione della neurofisiologia del dolore, comprensione di una prognosi favorevole del problema, strategie di *coping* attivo che riducono paura e catastrofismo, ritorno rapido alle attività funzionali, spostamento dell'attenzione del paziente al miglioramento nel campo delle attività e non sul dolore percepito. Nel quadro generale degli interventi del suddetto protocollo il terapeuta è libero di selezionare il livello da manipolare in base alla risposta clinica al test manuale di scivolamento postero anteriore e di personalizzare il programma di esercizi a seconda delle caratteristiche del paziente.

Sottogruppo 1: Responder - manipolazione

Manipolazione, educazione, esercizio in soggetti che hanno avuto una riduzione intra seduta alla NPRS alla mobilizzazione passiva postero anteriore nella seduta valutativa.

Sottogruppo 2: Non responder - manipolazione

Manipolazione, educazione, esercizio in soggetti che non hanno avuto una riduzione intra seduta NPRS alla mobilizzazione passiva postero anteriore nella seduta valutativa.

Coorte Esercizio

I pazienti appartenenti a questa coorte verranno sottoposti a programma di esercizi e a intervento educativo. Il terapeuta è libero di personalizzare il programma di esercizi a seconda delle caratteristiche del paziente.

Sottogruppo 3: Responder - esercizio

Educazione, esercizio in soggetti che hanno avuto una riduzione intra seduta alla NPRS alla mobilizzazione passiva postero anteriore nella seduta valutativa.

Sottogruppo 4: Non responder - esercizio

Educazione, esercizio in soggetti che non hanno avuto una riduzione intra seduta alla NPRS alla mobilizzazione passiva postero anteriore nella seduta valutativa.

2.3.4 Outcome

L'outcome primario scelto per questo trial è la *Oswestry Disability Index* (ODI), nella sua versione Italiana validata ⁽⁴¹⁾ (Allegato 3). Questo questionario auto compilato è stato disegnato per valutare la disabilità conseguente a dolore lombare e/o all'arto inferiore. Dal punteggio si ottiene una percentuale che è indicativa del grado di disabilità dai soggetti: dallo 0 al 20% vi è una minima disabilità, dal 21 al 40% disabilità moderata, dal 41 al 60% disabilità severa, dal 61 al 80% paziente paralizzato, dall'81 al 100% paziente allettato (figura 2). Il *Minimum Detectable Change*, ovvero il cambiamento più piccolo che può essere individuato con questo questionario è stato calcolato dagli autori con un intervallo di confidenza del 90%. Questo risulta essere del 10%, stando a significare che un cambiamento più piccolo può essere dovuto al caso. Invece, è stato studiato che la minima differenza clinicamente significativa è una riduzione del 50% rispetto al punteggio iniziale ⁽⁴²⁾.

0% to 20%: minimal disability:	The patient can cope with most living activities. Usually no treatment is indicated apart from advice on lifting sitting and exercise.
21%-40%: moderate disability:	The patient experiences more pain and difficulty with sitting, lifting and standing. Travel and social life are more difficult and they may be disabled from work. Personal care, sexual activity and sleeping are not grossly affected and the patient can usually be managed by conservative means.
41%-60%: severe disability:	Pain remains the main problem in this group but activities of daily living are affected. These patients require a detailed investigation.
61%-80%: crippled:	Back pain impinges on all aspects of the patient's life. Positive intervention is required.
81%-100%:	These patients are either bed-bound or exaggerating their symptoms.

Figura 2: cut-off dell'Oswestry Disability Index come riportati in lingua originale (fonte: Fairbank, Spine, 2000).

Gli *outcome* secondari sono stati scelti per indagare le caratteristiche del dolore, le caratteristiche psicosociali e le recidive del dolore lombare nei pazienti trattati. Per la misura del dolore sarà utilizzata la *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) che è una scala somministrata verbalmente, strutturata su 11 punti (0 = assenza di dolore, 10 = massimo dolore immaginabile), in cui i soggetti devono valutare l'intensità del loro dolore. La *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) per quanto riguarda il dolore cronico muscoloscheletrico è stata settata sul 15% ⁽⁴³⁾ e per il dolore cronico in generale sul 27,9% ⁽⁴⁴⁾. Vista l'ampia differenza di risultati, si è deciso considerare come clinicamente importante una variazione nel punteggio a questa scala di circa il 20%. Saranno poi utilizzate le versioni italiane della *Fear Avoidance Beliefs Questionnaire*, per registrare le credenze dei soggetti reclutati in merito all'influenza dell'attività fisica e al lavoro sulla loro condizione, e della *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK), per valutare le credenze sul dolore e la paura legata al movimento in soggetti con dolore muscoloscheletrico.

La FABQ è un questionario auto-riportato con 16 item che prevedono ciascuno un punteggio su una scala di 7 punti (da completamente in disaccordo a completamente d'accordo). Il punteggio finale va da 0 a 96, un punteggio più alto riflette una maggior componente di paura del movimento e atteggiamenti da evitamento e viceversa. Questo questionario indaga sia le paure rispetto alle attività in generale, sia le paure rispetto alla componente lavorativa. I valori di cut-off per la parte lavorativa sono un punteggio minore di 27,5 che indica una ridotta influenza della componente lavorativa sulla condizione del paziente, o un punteggio maggiore di 39.5 che indica un'alta influenza⁽³²⁾. Per quanto riguarda il *Low Back Pain* la *Minimal Clinically Important Difference* è stata stimata di 13 punti.

Anche la TSK consiste in un questionario auto riportato e contiene 13 item (versione italiana) ognuno dei quali richiede una risposta su una scala di 4 punti (1 = fortemente in disaccordo; 4= fortemente d'accordo). Il punteggio viene poi calcolato facendo la somma dei punti assegnati ai singoli item, con un minimo di 13 ed un massimo di 52. I punteggi da 13 a 22 sono classificati come subclinici, lievi da 23 a 32, moderati da 33 a 42 e severi da 43 a 52 ⁽³³⁾.

Infine saranno registrate le recidive, ad un anno dalla fine del trial, dei pazienti che saranno considerati come guariti, ovvero con una NPRS minore o uguale ad 1 al momento della valutazione finale.

Le istruzioni per la compilazione di tutti i questionari saranno consegnate ai partecipanti contestualmente ad ogni compilazione prevista.

2.3.5 Timeline

La valutazione dei soggetti inclusi nel trial sarà effettuata prima della randomizzazione dei soggetti nelle due coorti, a metà del trattamento previsto, alla fine dello stesso, a distanza di 6 mesi e a distanza di un anno dalla fine del trattamento (Tabella 5). Sono stati scelti questi tipi di *follow up* in modo da registrare il tasso di recidive nei soggetti inclusi nello studio.

	Reclutamento	Valutazione iniziale	Valutazione intermedia	Valutazione finale	Follow-up 6 mesi	Follow-up 1 anno
Criteri di eleggibilità	X					
Consenso informato	X					
Assegnazione dei soggetti		X				
Registrazione caratteristiche alla baseline		X				
Valutazione fattori psicosociali		X				
Adattamento programma esercizi		X	X			
ODI		X	X	X	X	X
NPRS		X	X	X	X	X
FABQ		X	X	X	X	X
TSK		X	X	X	X	X

Tabella 5: timeline delle operazioni effettuate nel contesto del trial clinico randomizzato controllato. ODI =Oswestry Disability Index; NPRS = Numeric Pain Rating Scale; FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire; TSK = Tampa scale of Kinesiophobia.

2.3.6 Dimensione del campione

In assenza di studi precedenti che prendano in considerazione i parametri del seguente protocollo, verrà effettuato, in prima istanza, uno studio pilota con i primi 20 soggetti reclutati. Per avere un'adeguata dimensione del campione, si è scelto di effettuare un'analisi delle differenze tra i singoli sottogruppi di studio e di scegliere la minore di queste per definire la differenza attesa. Con questo meccanismo si ritiene che si possa essere meno soggetti ad errore random o a errori di tipo sistematico nel momento dell'analisi degli outcome ottenuti nei diversi sottogruppi.

2.3.7 Reclutamento

Il reclutamento verrà eseguito in ambito ambulatoriale dove in seguito i pazienti firmeranno il consenso informato e verranno valutati da altri operatori attraverso una raccolta anamnestica standard e un esame obiettivo che verranno allegati in cartella.

2.4 ASSEGNAZIONE DELL'INTERVENTO

2.4.1 Allocazione

I soggetti saranno assegnati ai gruppi in maniera randomizzata con una randomizzazione stratificata. Innanzitutto si deciderà un codice colore per i soggetti che hanno dimostrato un cambiamento nella loro condizione dolorosa con le manovre passive di modifica del sintomo (*responder*) e per i soggetti che non hanno dimostrato nessun cambiamento a tali manovre (non *responder*).

2.4.2 Generazione della sequenza

In particolare saranno generate separatamente due sequenze a blocchi di numeri random, una per i soggetti *responder* e una per i non *responder*. Per mantenere l'equità numerica all'interno dei sottogruppi in ogni momento del trial, verranno utilizzati i blocchi permutati a gruppi di 4, 8, 10 soggetti. La sequenza random sarà generata mediante il software "web research randomizer" (<https://www.randomizer.org/>).

2.4.3 Modalità di occultamento dell'allocazione

I codici generati saranno sigillati in buste opache di due colori diversi e consegnate ai pazienti al momento dell'arruolamento nello studio, secondo l'ordine previsto dalla sequenza random generata, segnalato sulla busta. Le liste di allocazione saranno conservate da soggetti esterni al setting clinico in cui si svolgerà l'intervento. Il reclutamento dei soggetti sarà ritenuto completo quando tutte le buste con le sequenze random generate saranno consegnate, indipendentemente dal tempo necessario per portare a termine l'operazione.

2.4.4 Blinding

Le buste saranno consegnate da persone esterne rispetto al trattamento ed i dati raccolti verranno valutati sempre da terze parti, ignare dello scopo dello studio. Le persone che effettueranno l'analisi dei dati saranno rese cieche rispetto agli interventi effettuati, tramite la codificazione alfabetica dei sottogruppi coinvolti nello studio.

2.5 RACCOLTA, GESTIONE ED ANALISI DEI DATI

2.5.1 Metodi di raccolta dei dati

I dati anamnestici saranno raccolti utilizzando uno specifico format standardizzato e uguale per tutti. I dati su disabilità, dolore e le misure psicosociali saranno raccolte attraverso gli strumenti di valutazione già presenti in letteratura e precedentemente descritti. Gli eventi avversi saranno registrati tramite l'apposita scheda valutativa, presente anch'essa negli allegati.

2.5.2 Gestione dei dati

I dati saranno conservati in un database elettronico in modo da rendere più agevole l'elaborazione. Saranno gestiti da una persona esterna allo studio, in cieco rispetto agli obiettivi dello stesso.

2.5.3 Metodi statistici

L'analisi dei dati verrà eseguita secondo la metodologia *intention-to-treat*. Essendo programmata in questo studio un'analisi per sottogruppi, è necessario impostare il calcolo delle differenze attese in modo da diminuire la probabilità di incorrere in errore di tipo alfa o di tipo beta ⁽⁴⁵⁾. L'errore alfa verrà impostato al 5% mentre l'errore beta sarà del 20% in modo da avere una potenza dello studio pari all'80%. Per evitare che il caso influenzi in una direzione o nell'altra la differenza osservata nei risultati di una tale analisi si può effettuare un'analisi a scopo confermativo. Le analisi "confirmatory" implicano la necessità di programmare a priori nel protocollo di ricerca tutti gli strumenti idonei a fornire una risposta precisa al quesito primario per cui è stato organizzato il trial. In particolare devono essere pianificate con precisione tutte le tecniche adottate per mantenere a livelli accettabili l'Errore Random associato all'analisi. Infatti, l'insufficiente numerosità dei soggetti che compongono i vari strati esporrebbe ad una grande 'random variation' dei risultati di efficacia le cui dimensioni e direzioni sono spesso imprevedibili. Inoltre la necessità di eseguire confronti ripetuti entro l'ambito dello stesso campione aumenta la probabilità di incorrere nell'Errore di Tipo I e questa probabilità aumenta con il numero di sottogruppi che si intende esaminare. La scarsa numerosità campionaria inoltre espone questo tipo di analisi ad un elevato rischio di errore beta. In figura 3 inoltre sono riportate le condizioni necessarie per rendere tale un'analisi per sottogruppi di tipo confermativo.

Le tecniche di randomizzazione stratificata consentono poi l'assegnazione casuale al braccio di intervento e al braccio di controllo di una simile quantità di pazienti per ogni sottogruppo, evitando la rappresentazione di risultati estremi dovuti alla scarsa numerosità campionaria.

1) Quantità di Errore Tipo I accettato per l'analisi primaria (di solito: 0.05)	
2) Elementi dell'analisi primaria	A) end-point primario 1 a) definizione dell' outcome primario 1 b) rischio basale dell' outcome primario 1 (=rischio basale nel braccio di controllo della coorte originale) c) dimensione ipotizzata dell' effetto dell' intervento sull' outcome primario 1 d) livello di errore alfa accettato per l' outcome primario 1 (α_1) e) potenza statistica accettata per l' outcome primario 1 ($1-\beta_1$) f) sample size per l' outcome primario 1 (calcolato in base a: c, d, e) B) sottogruppo utilizzato per <confirmatory use> La pianificazione di una analisi per sottogruppi ad uso <confirmatory> implica la specificazione del sottogruppo considerato nell' analisi primaria . Se viene considerato più di un sottogruppo questi gli strati del campione originale devono essere classificati per rango di importanza . Se viene considerato più di un sottogruppo l' analisi al punto C va ripetuta per ogni sottogruppo. Gli autori devono specificare con chiarezza nel protocollo le condizioni che devono essere rispettate affinché l' ipotesi primaria del trial possa essere soddisfatta. In particolare devono specificare per quali e quanti sottogruppi i risultati relativi all' outcome considerato in ciascuno di essi dovranno essere <significativi e a favore dell' intervento> affinché l' ipotesi primaria del trial possa essere soddisfatta. C) end point primario 2 strato-specifico a) definizione dell' outcome primario 2 strato-specifico b) rischio basale dell' outcome primario 2 strato specifico (=rischio basale nel braccio di controllo del sottogruppo) c) dimensione dell' effetto prevista per l' outcome primario 2 strato-specifico d) grado di dipendenza dell' outcome primario 2 strato-specifico rispetto all' outcome primario 1 ($D_{2/1}$) e) livello di Errore α per l' outcome primario 2 strato-specifico (α_2): va calcolato in base ai valori prestabiliti di Errore Tipo I programmato per l' analisi e in base ai valori di Errore α_1 (se più di un sottogruppo: di Errore $\alpha_1 + \alpha_3 + \dots \alpha_i$) tenendo conto che $\xi (= \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \dots \alpha_i)$ non deve mai superare l' Errore Tipo I programmato per l' analisi primaria f) potenza statistica accettata per l' outcome primario 2 strato specifico ($1-\beta_2$) g) sample size per l' outcome primario 2 strato specifico (calcolato in base a: c, e, f)

Figura 3: modalità di pianificazione di un'analisi per sottogruppi in modo da minimizzare l'errore di tipo I e l'errore del tipo II (Moyé LA Multiple Analyses in Clinical Trials - Fundamentals for Investigators Springer - Verlag New York 2003 ISBN 10918937).

2.6 MONITORAGGIO EVENTI AVVERSI

Gli autori del trial hanno predisposto una scheda per registrare gli effetti collaterali o gli eventi avversi riportati dai pazienti o dai terapisti durante o dopo il trattamento (Tabella 6). Questa scheda verrà messa a disposizione di tutti i terapisti coinvolti nello studio, all'inizio del trial. Il verificarsi di un effetto collaterale non interrompe la partecipazione al trial mentre il verificarsi di un evento avverso preclude la conclusione del trattamento.

Numero identificativo paziente:		
Il paziente ha mai avuto durante o dopo il trattamento:		
Effetto collaterale	SI	NO
Mal di testa		
Sensazione di rigidità		
Aggravamento dei sintomi		
Dolore riferito		
Fatica		
Spasmo muscolare		
Vertigini		
Nausea		
Disagio psicologico alla manipolazione		
Altro (specificare)		
Eventi avversi	SI	NO
Sindrome della cauda equina		
Ernia lombare		
Frattura		
Ematomi o cisti emorragiche		
Compromissione vascolare		
Compromissioni neurologiche		
Traumi dei tessuti molli		
Ascesso muscolare		
Guarigione di frattura interrotta		
Rottura esofagea		
Altro (specificare)		

Tabella 6: scheda registrazione eventi avversi (Hebert et al JMPT. Adverse Events and Spinal Manipulative Therapy. 2013)

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Anastasia D'Orlando per la stesura delle sezioni della revisione della letteratura comprendenti l'introduzione, la descrizione del processo di selezione, la sintesi dei dati, le implicazioni per la pratica clinica, i limiti della revisione, i punti chiave e per le sezioni del protocollo di studio riguardanti il disegno del trial (all'interno del background), la sezione "partecipanti, interventi, outcome" e la parte relativa a gestione, raccolta e analisi dei dati. Un ringraziamento speciale va al dott. Aldo Ciuro che ci ha sempre aiutato con la grande passione che nutre per questa professione, essendo per noi persona, professore e relatore esemplare.

BIBLIOGRAFIA

1. **Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R.** The epidemiology of low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010, Vol. 24, pp. 769-781.
2. **WHO.** The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *WHO Technical Report Series*. 2003, 919.
3. **Delitto A, George SZ, Van Dillen L, Whitman JM, Sowa G, Shekelle P, Denninger T, Godges JJ.** Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section Disability, and Health from the Orthopaedic Section. *J Orthop Sports Phys Ther* . 2012, Vols. A1-A57, 42(4).
4. **Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C.** Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J*. 2003, Vols. 12 :149–165.
5. **Suri P, Adrielle L. Fry AL, Gellhorn AC.** Do Muscle Characteristics on Lumbar Spine Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Predict Future Low Back Pain, Physical Function, or Performance? A Systematic Review. *PM&R journal*. 2015, pp. 1269-1281.
6. **Chen J, Ding Y, Lv R, Liu Q, Huang J, Yang Z, Liu S.** Correlation Between MR Imaging and Discography With Provocative Concordant Pain in Patients With Low Back Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2011, Vol. 27, 2, p 125–130.
7. **Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, Ledbetter L, Goode AP.** The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015, Vol. 44, 5 pp 571–585.
8. **Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, Williams C, Jensen TS, Latimer J.** Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *European Journal of Pain*. 2013.
9. **Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F.** Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine Journal*. 2014, Vols. 14(11): 2658-78.
10. **I., Axén.** Pain-related Sleep Disturbance: A Prospective Study With Repeated Measures. *The Clinical Journal of Pain*. 2016, Vols. 32(3): 254-9.
11. **Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, Cagnie B.** Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015, Vols. 45: 229–237.
12. **Luomajoki H, Moseley GL.** Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *British journal of sports medicine*. 2011, Vols. 45(5): 437-40.
13. **Baliki MN, Apkarian AV.** Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015, Vols. 87(3): 474-91.
14. **Lehtola V, Luomajoki H, Leinonen V, Gibbons S, Airaksinen O.** Sub-classification based specific movement control exercises are superior to general exercise in sub-acute low back pain when both are combined with manual therapy: A randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016, Vol. 17:135.

15. **Wälti P, Kool J, Luomajoki H.** Short-term effect on pain and function of neurophysiological education and sensorimotor retraining compared to usual physiotherapy in patients with chronic or recurrent non-specific low back pain, a pilot randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015, Vol. 16:83.
16. **Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW.** Spinal Manipulative Therapy for Chronic Low-Back Pain. An Update of a Cochrane Review. *Spine*. 2011, Vol. 36, 13, pp E825–E846.
17. **Fersum KV, Dankaerts W, O’Sullivan PB, Maes J, Skouen JS, Bjordal JM, Kvåle A.** Integration of subclassification strategies in randomised controlled clinical trials evaluating manual therapy treatment and exercise therapy for non specific chronic low back pain: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2010, Vols. 44:1054–1062.
18. **Fairbank J, Gwilym SE, France JC, Daffner SD, Dettori J, Hermsmeyer J, Andersson G.** The Role of Classification of Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2011, Vol. 36, 21S, pp S19–S42.
19. **L, Gifford.** Pain, the tissues and the nervous system: a conceptual model. *Physiotherapy*. 1998, Vols. 84: 27-36 .
20. **Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C.** Clinical indicators of ‘nociceptive’, ‘peripheral neuropathic’ and ‘central’ mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Manual Therapy*. 2010, Vols. 13: 80-87.
21. **Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C.** Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (leg) pain. *Manual Therapy*. 2012, Vols. 17: 336-344.
22. —. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 3 of 3: Symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back (and/or leg) pain. *Manual Therapy*. 2012, Vols. 17: 352 - 357.
23. **Hill JC, Whitehurst DGT, Lewis M, Bryan S, Dunn KM, Foster NE, Konstantinou K, Main CJ, Mason E, Somerville S, Sowden G, Vohora K, Hay EM.** Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011, Vols. 378: 1560–71.
24. **Riipinen M, Niemistö L, Lindgren KA, Hurri H.** Psychosocial differences as predictors for recovery from chronic low back pain following manipulation, stabilizing exercises and physician consultation or physician consultation alone. *J Rehabil Med*. 2005, Vols. 37(3): 152-8.
25. **Vavrek D, Haas M, Neradilek MB, Polissar N.** Prediction of pain outcomes in a randomized controlled trial of dose–response of spinal manipulation for the care of chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015, Vol. 16: 205.
26. **Chan AW, Tezlaff JM, Altman DG et al.** SPIRIT statement 2013: checklist per il protocollo di trial clinci. *Evidence*. 2016, Vol. 8, 8.
27. **Cook C, Learman K, Showalter C, Kabbaz V, O’Halloran B.** Early use of thrust manipulation versus non-thrust manipulation: A randomized clinical trial. *Manual Therapy*. 2013, Vols. 18: 191-198.
28. **Donaldson M, Petersen S, Cook C, Learman K.** A Prescriptively Selected Nonthrust Manipulation Versus a Therapist-Selected Nonthrust Manipulation for Treatment of Individuals With Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016, Vols. 46(4): 243-250.

29. **Cook CE, Showalter C, Kabbaz V, O'Halloran B.** Can a within/between-session change in pain during reassessment predict outcome using a manual therapy intervention in patients with mechanical low back pain? *Manual Therapy*. 2012, Vols. 17: 325-329.
30. **Cleland JA, Fritz JM, Kulig K, Davenport TE, Eberhart S, Magel J, Childs JD.** Comparison of the effectiveness of three manual physical therapy techniques in a subgroup of patients with low back pain who satisfy a clinical prediction rule: a randomized clinical trial. *Spine*. 2009, Vols. 34(25): 2720-9.
31. **Flynn T, Fritz J, Whitman J, Wainner R, Magel J, Rendeiro D, Butler B, Garber M, Allison S.** A clinical prediction rule for classifying patients with low back pain who demonstrate short-term improvement with spinal manipulation. *Spine*. 2002, Vols. 27(24): 2835-43.
32. **Holden J, Davidson M, Tam J.** Can the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire predict work status in people with work-related musculoskeletal disorders? *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2010, Vols. 23(4): 201-8.
33. **Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Bradford EM, Gatchel RJ.** Establishing clinically meaningful severity levels for the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-13). *European Journal of Pain*. 2015, Vols. 20: 701-710.
34. **Bade M, Cobo-Estevez M, Neeley D, Pandya J, Gunderson T, Cook C.** Effects of manual therapy and exercise targeting the hips in patients with low-back pain—A randomized controlled trial. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2016, Vols. 1–7.
35. **Selkowitz DM, Beneck, GJ, Powers CM.** Which Exercises Target the Gluteal Muscles While Minimizing Activation of the Tensor Fascia Lata? Electromyographic Assessment Using Fine-Wire Electrodes. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2013, Vol. 43, 2.
36. **Hidalgo B, Detrembleur C, Hall T, Mahaudens P, Nielens H.** The efficacy of manual therapy and exercise for different stages of non-specific low back pain: an update of systematic reviews. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2014, Vol. 22, 2.
37. **Wong JJ, Cotè P, Sutton DA, Randhawa K, Yu H, Varatharajan S, Goldgrub R, Nordin M, Gross DP, Shearer HM, Carroll LJ, Stern PJ, Ameis A, Southerst D, Mior S, Stupar M, Varatharajan T.** Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *European Journal of Pain*. 2016.
38. **A., Merepeza.** Effects of spinal manipulation versus therapeutic exercise on adults with chronic low back pain: a literature review. *J Can Chiropr Assoc*. 2014, Vols. 58: 456-466.
39. **Maitland GD, Hengeveld E, Banks K, English K.** *Maitland's Vertebral Manipulation Seventh Edition*. s.l. : Elsevier, 2006.
40. **Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, Costa LOP, Menezes Costa LC, Ostelo RWJG, Macedo LG.** Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Vol. 1, CD012004.
41. **Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, Foti C, Mugnai R, Pillastrini P, Vanti C, Zanolli G.** Development of the Italian version of the Oswestry Disability Index (ODI-I): A cross-cultural adaptation, reliability, and validity study. *Spine*. 2009, Vols. 34(19): pp. 2090-5.
42. **Fairbank JCT, Pynsent PB.** The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000, Vol. 25, 22: pp 2940–2953.
43. **Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W.** Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European journal of pain*. 2004, Vols. 8(4): 283-91.

44. **Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001, Vols. 94(2): 149-58.
45. **A, Battaggia.** *Analisi per sottogruppi*. 2006.

ALLEGATI

Allegato 1: Scala PEDro - versione italiana

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati	no ☐ si ☐	dove:
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	no ☐ si ☐	dove:
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	no ☐ si ☐	dove:
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	no ☐ si ☐	dove:
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	no ☐ si ☐	dove:
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	no ☐ si ☐	dove:
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	no ☐ si ☐	dove:
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	no ☐ si ☐	dove:
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento"	no ☐ si ☐	dove:
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	no ☐ si ☐	dove:
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no ☐ si ☐	dove:

Annotazioni sulla compilazione della scala di PEDro:

Per tutti i criteri	<u>I punti degli item vengono conferiti solo quando un criterio risulta chiaramente soddisfatto.</u> Se da una lettura del report dello studio sembra che un criterio non sia soddisfatto, non bisognerebbe conferire il punto per quel criterio.
Criterio 1	Questo criterio è soddisfatto se l'articolo descrive l'origine dei soggetti ed una lista di criteri usati per determinarne l'eleggibilità per partecipare allo studio.
Criterio 2	Uno studio viene considerato avere usato un'assegnazione random se così viene dichiarato nell'articolo. Il metodo di randomizzazione non deve essere necessariamente specificato. Metodi quali il lancio della moneta o dei dadi si possono considerare random. Procedure di assegnazione quasi-random quali assegnazioni rispetto al numero identificativo ospedaliero o la data di nascita non soddisfano questo criterio.
Criterio 3	<i>Assegnazione nascosta</i> significa che la persona che decide se un paziente è eleggibile per partecipare allo studio era ignara, al momento della decisione, a quale gruppo sarebbe stato assegnato il paziente. Il punto per questo criterio viene assegnato, anche quando non viene dichiarata l'assegnazione nascosta, quando l'articolo riporta che è stata usata una busta opaca sigillata o se l'assegnazione avveniva attraverso il contatto con il possessore della scheda di assegnazione che si trovava in un luogo esterno.
Criterio 4	Per studi terapeutici, l'articolo deve descrivere almeno una misura di gravità della condizione trattata ed almeno il valore di un (diverso) obiettivo chiave alla partenza dello studio. Il valutatore dell'articolo è soddisfatto se i gruppi non differiscono in modo clinicamente significativo rispetto agli indicatori prognostici della partenza dello studio. Questo criterio è soddisfatto se sono solo presenti i dati di inizio studio dei soggetti che hanno terminato lo studio.
Criteri 4, 7-11	<i>Obiettivi chiave</i> sono quegli obiettivi che forniscono le misure principali di efficacia (o di mancanza di efficacia) della terapia. Nella maggior parte degli studi vengono usate più variabili come obiettivi da misurare.

Criteri 5-7	<i>Rendere ciechi</i> significa che la persona in oggetto (paziente, terapeuta o valutatore) non sapeva in quale gruppo il paziente sarebbe stato assegnato. Inoltre i soggetti ed i terapisti vengono considerati “ciechi” se si può presupporre che siano incapaci di distinguere i trattamenti usati nei diversi gruppi. In studi dove gli obiettivi chiave sono autoriportati (es scala visivo analogica, diario del dolore), il valutatore viene considerato “cieco” se il paziente era “cieco”.
Criterio 8	Questo criterio è soddisfatto solamente se l'articolo specifica chiaramente <i>sia</i> il numero dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi <i>sia</i> il numero dei soggetti da cui sono state ottenute le misure degli obiettivi chiave. Per studi dove gli obiettivi sono misurati in diversi momenti nel tempo, un obiettivo chiave deve essere stato misurato in più dell'85% dei soggetti in uno dei diversi momenti.
Criterio 9	Un'analisi per <i>intenzione al trattamento</i> significa che se i soggetti non hanno ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) come da assegnazione e se le misure degli obiettivi sono presenti, l'analisi dei dati è stata eseguita come se i soggetti avessero ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) cui erano stati assegnati. Questo criterio è soddisfatto anche, qualora non vi sia menzione dell'analisi per intenzione al trattamento, se l'articolo afferma chiaramente che tutti i soggetti hanno ricevuto il trattamento o la condizione di controllo cui erano stati assegnati.
Criterio 10	Una comparazione statistica <i>fra gruppi</i> comporta un confronto statistico fra un gruppo ed un altro. A seconda del disegno dello studio, questo può comportare il confronto fra due o più trattamenti od il confronto fra il trattamento od il placebo. L'analisi può essere una semplice comparazione fra i risultati misurati dopo la somministrazione del trattamento od un confronto fra le variazioni in un gruppo rispetto alle variazioni nell'altro (quando si è usata un'analisi fattoriale della varianza il secondo è spesso riportato come una “group time interaction”). Il confronto può essere in forma di verifica di un'ipotesi (che fornisce un valore “p”, che indica la probabilità che i gruppi differiscano solo per l'effetto del caso) od in forma di una stima (per esempio la differenza media o mediana, o la differenza tra proporzioni, od il numero dei soggetti da trattare, od il rischio relativo o l'hazard ratio) corredata del proprio intervallo di confidenza.
Criterio 11	La <i>misura puntiforme</i> è una misura della dimensione dell'effetto del trattamento. L'effetto del trattamento può essere descritto come differenza fra i risultati dei gruppi o come il risultato in ciascuno dei gruppi. Le <i>misure di variabilità</i> includono deviazioni standard, errore standard, intervalli di confidenza, intervalli interquartili (o altri intervalli quantili) ed intervalli. La misura puntiforme e/o le misure di variabilità possono essere mostrate in forma grafica (per esempio, la deviazione standard può essere rappresentata come barra di variabilità in un grafico) purchè sia chiaro quale dato sia rappresentato graficamente (per esempio, deve essere chiaro se le barre rappresentano l'errore standard o la deviazione standard). Dove i risultati siano in categorie questo criterio è soddisfatto se viene fornito per ogni categoria il numero di soggetti di ogni gruppo.

Fonte: <https://www.pedro.org.au/italian/downloads/pedro-scale/> (ultimo accesso 18/02/2017)

Allegato 2: SPIRIT Checklist

Sezione/Item	N° item	Descrizione
INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE		
Titolo	1	Titolo descrittivo che identifica il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi e l'acronimo del trial se disponibile
Registrazione del trial	2a	Codice identificativo del trial e nome del registro. Se il trial non è ancora registrato, riportare il nome del registro in cui si intende registrarlo.
	2b	Tutti gli item del dataset definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la registrazione dei trial (tabella in appendice)
Versione del protocollo	3	Data e versione identificativa del protocollo
Finanziamento	4	Fonti e tipologie di supporto finanziario, materiale e di altra natura
Ruoli e responsabilità	5a	Nomi, affiliazioni e ruoli di chi ha contribuito alla stesura del protocollo
	5b	Nome e informazioni per contattare lo sponsor dello studio
	5c	Ruolo dello sponsor e di eventuali finanziatori nel disegno dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; nella stesura del report; nella decisione di sottomettere il report per la pubblicazione, indicando se avranno l'ultima parola su una di queste attività
	5d	Composizione, ruoli e responsabilità di: centro di coordinamento, comitato direttivo, comitato per l'aggiudicazione degli outcome, team di data management e altre persone o gruppi che effettuano la supervisione del trial, se applicabile (vedi item 21a relativo al comitato di monitoraggio dei dati)
INTRODUZIONE		
Background e razionale	6a	Descrizione del quesito di ricerca e motivazione per avviare il trial, includendo una sintesi degli studi rilevanti (pubblicati e non) che riportano rischi e benefici di ciascun intervento in studio
	6b	Motivazioni relative alla scelta dei controlli
Obiettivi	7	Specifici obiettivi o ipotesi
Disegno del trial	8	Descrizione del disegno del trial, inclusa la variante di trial (es. gruppi paralleli, crossover, fattoriale, gruppo singolo), il rapporto di allocazione e la tipologia (es. superiorità, equivalenza, non inferiorità, esplorativo)
METODI		
Partecipanti, interventi e outcome		
Setting dello studio	9	Descrizione dei setting dello studio (es. poliambulatorio, ospedale universitario) ed elenco dei paesi dove saranno raccolti i dati. Indicazioni su dove reperire l'elenco dei centri partecipanti allo studio
Criteri di eleggibilità	10	Criteri d'inclusione ed esclusione dei partecipanti. Se applicabile, criteri di eleggibilità dei centri partecipanti allo studio e dei professionisti che erogheranno gli interventi in studio (es. chirurghi, psicoterapeuti).
Interventi	11a	Interventi per ogni gruppo con dettagli sufficienti per consentire di replicarli, incluse modalità e tempistiche di somministrazione
	11b	Criteri per sospendere o modificare gli interventi assegnati a un determinato partecipante (es. modificare la dose del farmaco in seguito ad effetti avversi, per richiesta del partecipante, in conseguenza di un miglioramento/peggioramento della malattia)
	11c	Strategie per migliorare l'aderenza agli interventi previsti dal protocollo e procedure per monitorare l'aderenza (es. restituzione di compresse, test di laboratorio)
	11d	Assistenza e interventi sanitari concomitanti e rilevanti permessi/non consentiti durante il trial
Outcome	12	Outcome primario, outcome secondari e altri outcome, con indicazione della variabile di misurazione specifica (es. pressione sistolica), di metrica dell'analisi (es., modifica dei dati basali, valore finale, tempo all'evento), del metodo di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il timing di rilevazione per ciascun outcome. È fortemente raccomandata la spiegazione della rilevanza clinica degli outcome di efficacia e di sicurezza selezionati.
Timeline	13	Pianificazione delle tempistiche di arruolamento, erogazione degli interventi (compresi i periodi di run-in e washout), valutazioni e visite per i partecipanti. È fortemente raccomandato l'uso di un diagramma (figura).
Dimensione del campione	14	Stima del numero di partecipanti necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio e modalità per calcolarla, inclusi i presupposti clinici e statistici per calcolare la dimensione del campione
Reclutamento	15	Strategie finalizzate a ottenere un adeguato arruolamento dei partecipanti al fine di raggiungere le dimensioni del campione stimate
Assegnazione dell'intervento (per i trial controllati)		
Allocazione		
Generazione della sequenza	16a	Metodo di generazione della sequenza di allocazione (es. numeri casuali generati da un computer) e lista di ogni eventuale variabile utilizzata per la stratificazione. I dettagli relativi a ogni eventuale restrizione pianificata per ridurre la prevedibilità della sequenza casuale (es. blocchi) devono essere riportati in un documento separato, inaccessibile a chi arruola i partecipanti o assegna gli interventi.
Modalità di occultamento dell'allocazione	16b	Meccanismo di implementazione della sequenza di allocazione (es. telefono centralizzato; sequenza numerica di buste opache e sigillate), con la descrizione di ogni eventuale step finalizzato a mantenere occultata la sequenza sino all'assegnazione degli interventi
Implementazione	16c	Chi genera la sequenza di allocazione, chi arruola i partecipanti e chi assegna i partecipanti agli interventi
Blinding	17a	Chi è in cieco dopo l'assegnazione agli interventi (es. partecipanti, professionisti sanitari, valutatori dell'esito, chi analizza i dati) e relative modalità
	17b	Se il trial è in cieco, indicazione delle circostanze in cui è permesso interrompere il blinding e procedura per rivelare l'intervento assegnato a un partecipante durante il trial

Sezione/Item	N° item	Descrizione
Raccolta, gestione e analisi dei dati		
Metodi di raccolta dati	18a	Azioni pianificate per la valutazione e la raccolta degli outcome, dei dati basali e di altri dati del trial, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. misure duplicate, training dei valutatori) e una descrizione degli strumenti dello studio (es. questionari, test di laboratorio) con indicazione della loro affidabilità e validità, se note. Indicazioni su dove reperire i moduli di raccolta dati, se non inclusi nel protocollo
	18b	Azioni pianificate per sostenere la permanenza dei partecipanti nel trial e per completare il follow-up, incluso un elenco completo degli outcome da raccogliere per i partecipanti che escono dallo studio o deviano dai protocolli di intervento
Gestione dei dati	19	Azioni pianificate per l'inserimento, la codifica, la sicurezza e l'archiviazione dei dati, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. doppio inserimento dei dati; check di range per i valori dei dati). Indicazioni su dove reperire i dettagli delle procedure di gestione dei dati, se non incluse nel protocollo
Metodi statistici	20a	Metodi statistici utilizzati per analizzare l'outcome primario e quelli secondari. Indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli sulle analisi statistiche pianificate, se non incluse nel protocollo
	20b	Metodi statistici utilizzati per ogni eventuale analisi aggiuntiva (es. analisi per sottogruppi e analisi aggiustate)
	20c	Definizione della popolazione analizzata in relazione alla mancata aderenza al protocollo (es. analisi secondo randomizzazione) e di ogni eventuale metodo statistico per gestire i dati mancanti (es. imputazione multipla)
Monitoraggio		
Monitoraggio dei dati	21a	Composizione del comitato di monitoraggio dei dati; sintesi del suo ruolo e struttura del reporting; dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e dei conflitti d'interesse; indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli del suo atto costitutivo, se non incluso nel protocollo. Se non è previsto alcun comitato di monitoraggio dei dati, riportare le motivazioni.
	21b	Descrizione di ogni eventuale analisi ad interim e delle linee guida per l'interruzione del trial, indicando chi è autorizzato ad accedere ai risultati intermedi e chi prenderà la decisione finale d'interrompere lo studio.
Eventi avversi	22	Azioni pianificate per la raccolta, valutazione, reporting e gestione delle segnalazioni, sia richieste che spontanee, degli eventi avversi e di altri effetti non previsti degli interventi in studio o relativi alla conduzione del trial
Auditing	23	Frequenza e procedure per effettuare l'audit sulla conduzione del trial, se previsto, specificando se tale processo è indipendente da ricercatori e sponsor
ASPETTI ETICI E DISSEMINAZIONE		
Approvazione etica	24	Azioni pianificate per richiedere l'approvazione del comitato etico
Emendamenti al protocollo	25	Azioni pianificate per comunicare rilevanti modifiche al protocollo (es. modifica dei criteri di eleggibilità, outcome, analisi statistiche) a chi di competenza (es. ricercatori, comitati etici, partecipanti, registri di trial, riviste, agenzie regolatorie)
Consenso o assenso	26a	Chi dovrà raccogliere e con quali modalità il consenso informato o l'assenso dei potenziali partecipanti al trial o dei loro rappresentanti legali (item 32)
	26b	Ulteriori disposizioni per il consenso alla raccolta e all'utilizzo di dati e campioni biologici dei partecipanti al trial in studi secondari, se applicabile
Riservatezza	27	Modalità per raccogliere, condividere e conservare le informazioni personali sui partecipanti potenziali e arruolati al fine di proteggerne la riservatezza prima, durante e dopo il trial
Disclosure sui conflitti di interesse	28	Conflitti d'interesse finanziari e di altra natura dei ricercatori responsabili dell'intero studio e di ogni centro partecipante
Accesso ai dati	29	Dichiarazione di chi potrà accedere al dataset finale del trial e disclosure di eventuali accordi contrattuali che limitano l'accesso ai ricercatori
Assistenza ausiliaria e post-trial	30	Disposizioni, se applicabili, per l'assistenza ausiliaria e post-trial e per l'indennizzo dei soggetti che hanno subito danni in seguito della partecipazione al trial
Policy di disseminazione	31a	Azioni pianificate da parte di ricercatori e sponsor per comunicare i risultati del trial a partecipanti, professionisti sanitari, pubblico e altri gruppi rilevanti (es. attraverso pubblicazioni, reporting in banche dati, altri accordi per la condivisione dei dati), indicando ogni eventuale restrizione alla pubblicazione
	31b	Linee guida per definire l'authorship e ogni eventuale utilizzo di <i>medical writer</i> professionisti
	31c	Eventuali azioni pianificate per garantire pubblico accesso al protocollo integrale, al dataset a livello di partecipanti e al codice statistico
APPENDICI		
Materiale per il consenso informato	32	Modulo di consenso e altra relativa documentazione consegnata ai partecipanti e ai loro rappresentanti legali
Campioni biologici	33	Azioni pianificate per la raccolta, la valutazione di laboratorio e la conservazione di campioni biologici destinati ad analisi genetiche o molecolari nel trial in corso e per l'utilizzo futuro in studi ancillari, se applicabile

Fonte: **Chan et al.** Spirit statement 2013: Checklist per il protocollo dei trial clinici. *Evidence*, 2016. Vol. 8.

Allegato 3: Oswestry Disability Index Italian version

Codice paziente: _____

Italian Oswestry Disability Index (ODI)

Il questionario è stato elaborato per avere delle informazioni su quanto il Suo problema alla schiena abbia influenzato la sua capacità di cavarsela nella vita di tutti i giorni. Risponda per cortesia a tutte le sezioni del questionario, segnando con una crocetta un solo riquadro in ogni sezione, scegliendo quello che più si avvicina a come si sente oggi.

Sezione 1 - Intensità del dolore

0. Al momento non ho dolore
1. Al momento il dolore è molto lieve
2. Al momento il dolore è discreto
3. Al momento il dolore è piuttosto forte
4. Al momento il dolore è molto forte
5. Al momento il dolore è il massimo del dolore immaginabile

Sezione 2 - Cura personale (lavarsi, vestirsi, ecc.)

0. Riesco a prendermi cura di me stesso/a senza dolore
1. Riesco a prendermi cura di me stesso/a ma mi fa molto male
2. Mi fa male prendermi cura di me stesso/a e sono lento e prudente
3. Ho bisogno di aiuto ma riesco per lo più a prendermi cura di me stesso/a
4. Ho bisogno di aiuto ogni giorno in quasi tutti gli aspetti della cura di me stesso/a
5. Non mi vesto, mi lavo con difficoltà e sto a letto

Sezione 3 - Alzare pesi

0. Riesco a sollevare oggetti pesanti senza dolore
1. Riesco a sollevare oggetti pesanti ma con dolore
2. Il dolore mi impedisce di sollevare oggetti pesanti da terra, ma ci riesco se sono posizionati in maniera opportuna (per esempio su un tavolo)
3. Il dolore mi impedisce di sollevare oggetti pesanti da terra, ma riesco a sollevare oggetti di medio peso se sono posizionati in maniera opportuna
4. Riesco a sollevare solo oggetti leggeri
5. Non riesco a sollevare o trasportare niente

Sezione 4 - Camminare

0. Il dolore non mi impedisce di camminare
1. Il dolore mi impedisce di camminare per più di un chilometro
2. Il dolore mi impedisce di camminare per più di 500 metri
3. Il dolore mi impedisce di camminare per più di 100 metri
4. Riesco a camminare solo con un bastone o delle stampelle
5. Sto per lo più a letto e mi trascino per arrivare in bagno

Sezione 5 - Stare seduto

0. Riesco a stare seduto su qualsiasi sedia per tutto il tempo che mi va
1. Riesco a stare seduto sulla mia sedia preferita per tutto il tempo che mi va
2. Il dolore mi impedisce di stare seduto per più di un'ora
3. Il dolore mi impedisce di stare seduto per più di 30 minuti
4. Il dolore mi impedisce di stare seduto per più di 10 minuti
5. Il dolore mi impedisce del tutto di stare seduto

Sezione 6 - Stare in piedi

0. Riesco a stare in piedi per tutto il tempo che mi va senza dolore
1. Riesco a stare in piedi per tutto il tempo che mi va, ma con dolore
2. Il dolore mi impedisce di stare in piedi per più di un'ora
3. Il dolore mi impedisce di stare in piedi per più di 30 minuti
4. Il dolore mi impedisce di stare in piedi per più di 10 minuti
5. Il dolore mi impedisce del tutto di stare in piedi

Sezione 7 – Dormire

0. Il mio sonno non viene mai disturbato dal dolore
1. Il mio sonno viene disturbato ogni tanto dal dolore
2. A causa del dolore dormo meno di 6 ore
3. A causa del dolore dormo meno di 4 ore
4. A causa del dolore dormo meno di 2 ore
5. Il dolore mi impedisce del tutto di dormire

Sezione 8 - Vita sessuale (se pertinente)

0. La mia vita sessuale è normale e non mi provoca dolore
1. La mia vita sessuale è normale, ma mi provoca dolore
2. La mia vita sessuale è quasi normale, ma mi provoca molto dolore
3. La mia vita sessuale è fortemente limitata dal dolore
4. La mia vita sessuale è quasi inesistente a causa del dolore
5. Il dolore mi impedisce del tutto di avere una vita sessuale

Sezione 9 - Vita sociale

0. La mia vita sociale è normale e non mi provoca dolore
1. La mia vita sociale è normale, ma aumenta il livello di dolore
2. Il dolore non ha effetti significativi sulla mia vita sociale, ma limita alcuni dei miei interessi che richiedono più energia (ad esempio sport, ecc.)
3. Il dolore limita la mia vita sociale e non esco come al solito
4. Il dolore limita la mia vita sociale alla mia abitazione
5. Non ho vita sociale a causa del dolore

Sezione 10 – Viaggiare

0. Riesco a viaggiare in ogni luogo senza dolore
1. Riesco a viaggiare in ogni luogo, ma con dolore
2. Mi fa male, ma riesco a viaggiare per più di due ore
3. Il dolore mi limita a viaggi che durino meno di un'ora
4. Il dolore mi limita a viaggi brevi e necessari che durino meno di 30 minuti
5. Il dolore mi impedisce di viaggiare, tranne che per essere curato/a

Scheda: *iniziale* *finale* (barrare la scritta interessata)

Punteggio: (da 0 a 50)

Allegato 4: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire -Italian Version-

Ecco alcune frasi che altri pazienti ci hanno raccontato sul loro dolore. Per ogni situazione elencata faccia un segno sul numero appropriato per indicare in che misura le attività fisiche – come piegarsi, sollevare un peso, camminare o guidare la macchina – peggiorano o potrebbero peggiorare il Suo dolore.

	Per niente d'accordo		Insicuro			Assolutamente d'accordo	
1. Il mio dolore è stato provocato dall'attività fisica	0	1	2	3	4	5	6
2. L'attività fisica aggrava il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6
3. L'attività fisica potrebbe danneggiare la mia schiena	0	1	2	3	4	5	6
4. Non dovrei fare attività fisiche che aggravano o potrebbero aggravare il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6
5. Non riesco a fare attività fisiche che aggravano o potrebbero aggravare il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6

Le seguenti affermazioni riguardano il modo in cui il Suo lavoro influisce o potrebbe influire sul Suo mal di schiena:

	Per niente d'accordo		Insicuro			Assolutamente d'accordo	
6. Il mio dolore è provocato dal lavoro o da un infortunio sul lavoro	0	1	2	3	4	5	6
7. Il mio lavoro ha aggravato il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6
8. Ho richiesto il riconoscimento di un indennizzo o un'invalidità per il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6
9. Il mio lavoro è troppo pesante per me	0	1	2	3	4	5	6
10. Il mio lavoro aggrava o potrebbe aggravare il mio dolore	0	1	2	3	4	5	6
11. Il mio lavoro potrebbe danneggiare la mia schiena	0	1	2	3	4	5	6
12. Non dovrei svolgere il mio lavoro abituale con il dolore che ho adesso	0	1	2	3	4	5	6
13. Non riesco a fare il mio lavoro normale con il dolore che ho adesso	0	1	2	3	4	5	6
14. Non riuscirò a fare il mio lavoro normale finché il mio dolore non sarà trattato	0	1	2	3	4	5	6
15. Non penso che riprenderò il mio lavoro normale entro tre mesi	0	1	2	3	4	5	6
16. Non penso che sarò mai capace di tornare al lavoro	0	1	2	3	4	5	6

Fonte: **Monticone et al.** The Italian version of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ-I): cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, validity, and sensitivity to change. *Spine*, 2012. Vol. 37

Allegato 5: Italian Version of the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK).

In questi tempi, caratterizzati da una medicina ad alto contenuto tecnologico, manca spesso nella Sua cartella clinica una delle più importanti fonti di informazione: le Sue sensazioni riguardo a cosa sta accadendo al Suo corpo. Le informazioni che Le chiediamo hanno lo scopo di colmare questa lacuna.

Per favore risponda alle seguenti domande mettendo una crocetta sulle risposte che descrivono meglio il suo modo di sentire, e non secondo quanto altri ritengono che Lei debba credere. Questa non è una prova per verificare le Sue conoscenze mediche; noi intendiamo conoscere il Suo punto di vista.

		Completo disaccordo	Parziale disaccordo	Parziale accordo	Completo accordo d'accordo
1	Se svolgessi attività fisica temo che potrei farmi male	☐	☐	☐	☐
2	Se cercassi di fronteggiare il dolore che provo, esso aumenterebbe	☐	☐	☐	☐
3	Il mio corpo mi informa che ho qualche cosa di seriamente compromesso	☐	☐	☐	☐
5	Le persone non stanno considerando il mio problema come si dovrebbe	☐	☐	☐	☐
6	Il mio problema costituisce un rischio per il mio corpo per gli anni a venire	☐	☐	☐	☐
7	Provare dolore significa sempre che ho danneggiato il mio corpo	☐	☐	☐	☐
9	Temo di farmi del male accidentalmente	☐	☐	☐	☐
10	Il modo più sicuro per evitare che il mio dolore aumenti è assicurarmi di non fare movimenti superflui	☐	☐	☐	☐
11	Non avrei così tanto dolore se non ci fosse in me qualcosa di potenzialmente pericoloso	☐	☐	☐	☐
13	Il mio dolore mi avverte quando interrompere l'attività fisica in modo da non danneggiarmi	☐	☐	☐	☐
14	Per una persona nelle mie condizioni non è salutare svolgere attività fisica	☐	☐	☐	☐
15	Non posso fare tutto ciò che le persone normali fanno perché con grande facilità mi faccio male	☐	☐	☐	☐
17	Nessuno dovrebbe fare attività fisica quando prova dolore	☐	☐	☐	☐

Fonte: **Monticone et al.** Development of the Italian Version of the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-I): Cross-Cultural Adaptation, Factor Analysis, Reliability, and Validity. Spine, 2009. Vol. 35, pp. 1241-1246