



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

L'efficacia della manipolazione spinale lombare nel ridurre dolore e disabilità rispetto ad altri trattamenti nel Low-Back Pain cronico: revisione sistematica

Candidato:

Ft Angeri Marco

Relatore:

Ft OMT Giannotti Jacopo

L'efficacia della manipolazione spinale lombare nel ridurre dolore e disabilità rispetto ad altri trattamenti nel Low-Back Pain cronico

(Revisione Sistemática)

Angeri Marco, Giannotti Jacopo

INDICE

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	3
OBIETTIVI.....	10
METODI.....	11
SCOPING SEARCH.....	11
CRITERI DI ELEGGIBILITA.....	12
RICERCA DEGLI STUDI.....	14
SELEZIONE DEGLI STUDI.....	20
PROCESSO DI ESTRAZIONE E GESTIONE DEI DATI.....	22
VALUTAZIONE DEI RISK OF BIAS.....	23
SINTESI DEI DATI.....	24
VALUTAZIONE DELLA QUALITA DELLE EVIDENZE.....	24
RISULTATI.....	25
CARATTERISTICHE E RISULTATI DEI SINGOLI STUDI INCLUSI.....	27
RISK OF BIAS DEI SINGOLI STUDI INCLUSI.....	29
RISK OF BIAS.....	92
SINTESI DEI RISULTATI.....	93
DISCUSSIONE.....	94
ANALISI DELLE EVIDENZE.....	94
LIMITI DELLA REVISIONE.....	97
CONFRONTO CON LA LETTERATURA ANTECEDENTE.....	97
CONCLUSIONE.....	98
CONTRIBUTO DEGLI AUTORI E DICHIARAZIONE DEGLI INTERESSI.....	114

ABSTRACT

L'efficacia della manipolazione spinale lombare nel ridurre dolore e disabilità rispetto ad altri trattamenti nel Low-Back Pain cronico: revisione sistematica.

Angeri M, Giannotti J

BACKGROUND: la manipolazione spinale è un trattamento utilizzato da diverse figure professionali, che si applica ad uno dei disordini muscoloscheletrici più frequente e disabilitante, in un periodo storico in cui emerge la necessità di avere delle linee guida aggiornate e coerenti.

OBIETTIVI: la presente revisione sistematica indaga l'efficacia della manipolazione spinale lombare come unico trattamento per ridurre dolore e disabilità in soggetti con low-back pain aspecifico cronico.

METODI: sono stati indagati 6 database (Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Pedro e Google Scholar) senza limiti temporali fino al 03/01/2019. Si sono inclusi nella revisione solo RCT che prevedano il singolo intervento manipolativo, senza anestesia, applicato su soggetti di età >18 anni, con dolore lombare aspecifico, da almeno 3 mesi, senza sintomi distali al ginocchio, in assenza di traumi o chirurgia. Gli outcome primari sono dolore e disabilità riportati attraverso scale con valori psicometrici studiati nella popolazione specifica.

Il risk of Bias è stato analizzato tramite il Cochrane RoB 2.0 e il livello di qualità dell'evidenza attraverso il GRADE. Per garantire una buona qualità metodologica della revisione sistematica sono state rigorosamente seguite le linee guida PRISMA e l'Handbook Cochrane 6.0.

RISULTATI: dai 5655 studi trovati attraverso la ricerca, 7 trial randomizzati controllati hanno risposto ai criteri di inclusione. 4 RCT confrontano l'intervento manipolativo ad un trattamento sham e 3/4 riportano risultati statisticamente significativi sia a breve che a lungo termine per quanto riguarda dolore e disabilità a favore della manipolazione spinale. Il quarto riporta un effetto statisticamente significativo riguardo gli outcome analizzati a 12 e 52 settimane ma non a

6, 24 e 39 settimane. 3 RCT raffrontano la manipolazione spinale a terapie raccomandate. Due studi non dimostrano una superiorità dell'intervento manipolativo, mentre il terzo riporta un effetto statisticamente significativo sia a breve che a lungo termine.

DISCUSSIONE: i trial randomizzati controllati inclusi riportano un alto rischio di bias, inconsistenza a causa della disparità dei trattamenti erogati (setting, professionisti coinvolti, tecniche utilizzate, razionale, durata, follow-up, frequenza), imprecisioni (3 studi su 7 non hanno effettuato il calcolo della numerosità campionaria). A causa di questi 3 elementi la qualità dell'evidenza risulta di livello basso/molto basso. I risultati, nonostante problemi metodologici intrinseci alla conduzione degli RCT inclusi, suggeriscono una superiorità dell'intervento manipolativo rispetto alle terapie non raccomandate per quanto riguarda dolore e disabilità a breve e lungo termine in una popolazione con lombalgia cronica. Rispetto ad interventi raccomandati, un trial suggerisce un effetto statisticamente significativo della manipolazione sia a breve che a lungo termine, mentre due studi non riportano una superiorità o inferiorità significativa.

FUNDING: la revisione non è stata finanziata e non ha interessi economici

INTRODUZIONE

Background

Il dolore in zona lombare, denominato low-back pain (LBP) in inglese, è una patologia estremamente comune, costosa, invalidante, con un importante impatto sociale, notevole rischio di recidive o di cronicizzazione e in continuo aumento per prevalenza ed incidenza.¹⁻¹⁰ Nel 2010 il “Global Burden of Disease Study” ha inserito il LBP fra le 10 malattie con maggior impatto su disabilità e qualità della vita.^{1,2} Rappresenta la seconda patologia a livello mondiale, la prima considerando solo i disordini muscolo-scheletrici e la prima per disabilità in soggetti <45anni. Colpisce prevalentemente in età lavorativa comportando enormi costi diretti (assenza da lavoro o spese mediche) e costi indiretti.³⁻⁵

Dati epidemiologici

Più dell’80% della popolazione mondiale soffre di lombalgia almeno una volta nella vita^{3,6} e la prevalenza della patologia si è rivelata in ulteriore aumento.^{7,8} La stima annuale dell’incidenza nella popolazione del LBP varia da 1,5% al 36%. Investigando questo dato, risulta che la probabilità in un anno di incorrere in questo disordine muscolo scheletrico per la prima volta nella vita varia dal 6,3% al 15,4%.⁹ Mentre per la popolazione che in passato ha sofferto di lombalgia la percentuale sale a circa 25%.¹⁰

Dati prognostici

La prognosi in una situazione acuta è favorevole, con un recupero spontaneo in 4 settimane che varia da 70% a 90% a seconda degli studi o linee guida analizzate.^{11,12,revisione toscana 2013/14, PDT ita}. Nonostante questo dato incoraggiante, sono registrati dal 54% al 73% di episodi di recidiva nello stesso anno. Quindi, la prognosi si presenta favorevole, ma la sintomatologia si risolve solo temporaneamente nella maggior parte dei casi. Nel 2 al 12% dei casi, l’andamento non segue la prognosi favorevole, tendendo a cronicizzare^{12, lg revisione toscana 2013/14, pdt ita}. Uno studio condotto in North Carolina ha osservato un aumento dei LBP cronici dal 3,9% al 10,2% in 15 anni.¹³ Quando cronicizza il low back pain mantiene dolore, disabilità e forte impatto sociale per un tempo maggiore, presentando costi ancor più elevati.¹⁴⁻¹⁸ Inoltre, a differenza delle lombalgie

acute, in questi casi la prognosi non è favorevole. Uno studio di coorte riporta che, dopo un anno, solamente 4 soggetti su 10 mostrano un completo recupero e assenza di dolore.¹⁹

Descrizione delle condizioni

Il LBP è definito come dolore, tensione muscolare o sensazione di rigidità localizzata fra il margine costale e la linea glutea inferiore con o senza dolore riferito alla gamba.²⁰ Recenti linee guida nazionali (Revisione Toscana 2013/14 e PDT ita 2006) hanno completato la definizione ponendo ulteriore focus sugli aspetti dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): "La lombalgia non specifica è costituita da dolore e/o limitazione funzionale compreso fra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia ma non oltre il ginocchio; può limitare lo svolgimento della normale attività quotidiana, e determinare anche assenza dal lavoro." Nella revisione gli autori valuteranno solo le lombalgie senza dolore riferito agli arti inferiori. Si considereranno solo gli RCTs in cui i partecipanti abbiano un low-back pain aspecifico, quindi i sintomi dovranno essere presenti senza una specifica e chiara causa anatomica o avere un'origine sconosciuta.^{20,21}

Per cronico si intende un LBP con dolore persistente da più di 12 settimane.²²

Descrizione dell'intervento

L'intervento considerato sarà la manipolazione spinale (SMT): "procedura manuale che prevede l'applicazione di un impulso (thrust) ad alta velocità e bassa ampiezza (HVLA) dato ad un'unità spinale che causa un movimento del segmento nello spazio para-fisiologico e che spesso evoca una cavitazione audibile. Altre definizioni esplicitano i domini ICF per cui viene tale manovra viene eseguita (ridurre dolore, aumentare la funzione e ristabilire un movimento ottimale) e specificano che avviene entro i limiti anatomici dell'articolazione stessa.^{23,24}" Evans et Al. si sono domandati se la cavitazione debba essere o meno requisito della manipolazione. Citando studi che dimostrano una diversa biomeccanica in presenza di questo fenomeno fisico e sostenendo che terapeuta e paziente siano influenzati dalla presenza o meno di

questo suono, rispondono che, a parer loro, la cavitazione debba essere presente nella tecnica.²⁴ Pertanto pongono 5 criteri obbligatori affinché questa manovra sia definita tale (fig1²⁴):

1. Applicazione di una forza
2. Perpendicolarità della linea di azione della forza rispetto alla superficie articolare dell'articolazione
3. Presenza di movimento dell'articolazione dettato dall'applicazione della forza
4. Presenza di separazione delle superfici articolari nel movimento dell'articolazione
5. Presenza di cavitazione all'interno dell'articolazione interessata

Questo trattamento attualmente è utilizzato dai fisioterapisti specializzati in terapia manuale, dai medici specializzati in manipolazioni spinali, dai chiropratici e dagli osteopati.

Meccanismo di azione dell'intervento

Ad oggi, la spiegazione del meccanismo di azione delle manipolazioni si basa su effetti meccanici ed effetti neurofisiologici.²⁵ I cambiamenti neurofisiologici avvengono soprattutto nei neuroni primari afferenti dei tessuti paraspinali, sui sistemi di elaborazione del controllo motorio e del dolore.²⁶

Un altro studio suggerisce che la manipolazione moduli l'eccitabilità a livello delle corna dorsali dell'area innervata.²⁷ Si è dimostrato che la manovra, producendo cavitazione, potrebbe agire meccanicamente diminuendo la sensibilità dei fusi muscolari e/o dei vari siti segmentali della via riflessa.²⁸

Importanza della revisione

Una volta valutati e compresi gli aspetti socio-economici, epidemiologici e prognostici della patologia, risulta limpida la necessità di dover investigare accuratamente i trattamenti da somministrare.

Inoltre, in ottica nazionale, sta emergendo la necessità di avere delle linee guida aggiornate per motivi legali a tutela dei professionisti e di coloro che ne usufruiscono. L'intervento della manipolazione è stato analizzato in molti trial randomizzati controllati (RCT) e revisioni sistematiche (RS).^{23,29-42} La quasi totalità delle RS concludono sostenendo la necessità di

ulteriore ricerca e portano risultati e conclusioni differenti.

Background delle evidenze nel LBP acuto

I risultati e le conclusioni a cui giungono le revisioni sistematiche per quanto riguarda le manipolazioni nel low back pain acuto non sono concordi nel giudicare l'efficacia di questo trattamento.

Alcune revisioni sistematiche sono a favore di questo intervento definendolo "associato a modesti miglioramenti nel dolore e nella funzione fino a 6 settimane"³⁷; "la riduzione del dolore è maggiore rispetto al placebo e dura almeno 3 mesi"³²; "è stato rilevato un effetto clinicamente significativo del trattamento manipolativo per ridurre dolore e migliorare la funzionalità nel LBP acuto"³³; "moderata evidenza che la manipolazione spinale porti maggior sollievo sul dolore a breve termine rispetto alla mobilizzazione e al placebo (detuned diathermy) ed evidenza limitata di un recupero più veloce dei tradizionali trattamenti fisioterapici"³⁸. Altre RS considerano la manipolazione un'opzione terapeutica comparabile ad altri interventi efficaci "SMT non sembra essere migliore rispetto ad altre terapie raccomandate"³⁵; "nessuna evidenza di superiorità comparata ad altri interventi comuni"⁴⁰; "non c'è evidenza che la manipolazione spinale sia superiore ad altri trattamenti standard"³¹. Le conclusioni tratte dagli autori Cochrane nella revisione sistematica e meta-analisi del 2012 sembrano essere più critiche riguardo a questo intervento "la manipolazione spinale applicata nei LBP acuti non è più efficace di interventi inerti, manipolazioni sham o in aggiunta ad altre terapie"

35

Background delle evidenze nel LBP cronico

Per quanto riguarda lo stesso quesito clinico applicato nel LBP cronico si assiste alla medesima variabilità di risultati e conclusioni. Alcune revisioni sistematiche si concludono a favore dell'intervento manipolativo "la manipolazione comparata ad altri trattamenti attivi riduce in modo significativo il dolore e la disabilità"³⁶; "la manipolazione ha riportato un effetto clinicamente rilevante nel ridurre dolore e migliorare la funzionalità nei soggetti con LBP cronico"³³; la maggioranza delle RS che non dimostrano superiorità confrontata a trattamenti

standard “non c’è evidenza che le manipolazioni siano superiori ad altri trattamenti standard nelle lombalgie croniche”^{31,43}; “la SMT appare efficace come le altre terapie comunemente indicate nel LBP cronico”²⁹; “basandosi su quanto trovato, non esiste evidenza conclusiva di maggior efficacia della manipolazione rispetto all’esercizio nel low back pain cronico”³⁴. Una revisione sistematica che afferma non sia differente nemmeno da trattamenti sham “la manipolazione spinale sostanzialmente non è più efficace di un trattamento sham nel ridurre il dolore”³⁰ la RS cochrane riporta “è poco chiaro quanto sia efficace la SMT rispetto a trattamenti inerti, poiché sono presenti pochi studi e ad alto rischio di bias”²⁹

Analisi delle evidenze

I risultati, le conclusioni e la qualità metodologica sono eterogenei e ad una prima analisi risulta difficile trarre conclusioni che possano aiutare il clinico nella scelta. Non si può fare a meno di notare che, sia nel LBP acuto che cronico, i risultati più scettici derivino da meta-analisi Cochrane, che negli anni si sono distinte per qualità e rigore metodologico. Indagando in letteratura si è trovato uno studio che ha correlato 3 fattori: la direzione dei risultati relativi all’efficacia delle manipolazioni, la qualità metodologica e che gli autori fossero osteopati/chiropratici.⁴⁴ Questa analisi ha indicato correlazione tra: essere osteopati o chiropratici, una bassa qualità metodologica e le conclusioni positive dello studio. Viene criticato che la professione degli autori e il basso rigore scientifico influenzano fortemente i risultati delle revisioni sistematiche sull’argomento. Proseguendo denotano che i lavori metodologicamente migliori sono quelli che raggiungono risultati negativi e suggeriscono che l’efficacia della manipolazione spinale sul dolore sia meno certa di quanto concludono diverse RS.⁴⁴

Uno degli studi più positivi sull’efficacia delle manipolazioni nel LBP cronico³⁶ viene criticato in maniera in una lettera⁴⁵ Thrust manipulation may not decrease the intensity of chronic low back pain. Letter to the editor regarding

“Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis” by Coulter et al

Le conclusioni così disparate, le critiche mosse alla qualità metodologica di alcune delle RS sull’argomento, i dubbi sul rigore e la professionalità di alcuni lavori, delineano necessità di chiarezza e trasparenza. Questa esigenza è fondamentale per il clinico, per i pazienti e per le linee guida che sono un riferimento legale oltre che etico.

Aggiornamento delle evidenze Febbraio 2019

Il 7 Febbraio 2019 è stata pubblicata la revisione sistematica Cochrane “Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials” di Rubinstein⁴⁶. Nonostante il titolo porti a presumere la totale sovrapposibilità dei lavori, essi sono ben differenti. Dei 47 trial inclusi nella meta-analisi, solo 7 sono stati selezionati per il lavoro corrente da AM e JG. In questa tabella sono riportati i 40 rimanenti con descritto il motivo per cui sono stati esclusi dalla revisione sistematica.

TRIAL (Autore e anno)	DESCRIZIONE
Bronfort 1996	LBP of at least 6 weeks duration with or without radiating pain to one or both legs to the level of the knee
Chown 2008	Consisting of soft-tissue massage; soft-tissue inhibition; soft tissue stretch muscle energy; articulation; high velocity thrust manipulation; functional corrections; exercise advice; education; discussion of psychosocial issues; nutrition/dietary advice.
Evans 1978	Back pain > 3 weeks, arising from the inferior angles of the scapulae to the lower sacrum; subjects with femoral or sciatic radiation were allowed
Ferreira 2007	Maitland joint mobilization or manipulation techniques applied by physical therapists; dose and techniques were at the discretion of the therapist; participants were not given exercises or a home exercise program and were advised to avoid pain-aggravating activities
Gibson 1985	LBP greater than 2 months, Radiation pattern of pain: unclear
Goldby 2006	Radiation pattern of pain: with or without leg pain (beyond the knee)
Gudavalli 2006	Radiation pattern of pain: with or without radiculopathy
Hemmila 2002	Subacute and chronic back pain (> 7 weeks) with and without radiation below knee; pain between the shoulders and buttocks
Hondras 2009	low-back pain of at least 4 weeks duration following diagnostic classification: pain without radiation, radiation to extremity, proximally or radiation to extremity, distally according to the Quebec Task Force on Spinal Disorders
Hsieh 2002	LBP duration of more than 3 weeks and less than 6 months
Hurwitz 2002	58.3% with symptoms longer than 3 months with or without leg pain
Koes 1992	non-specific back and neck pain for at least 6 weeks
Licciardone 2003	The techniques included one or a combination of the following: myofascial release, strain-counterstrain, muscle energy, soft tissue, high-velocity-low-amplitude thrusts, and cranial-sacral. The OMT was aimed at somatic dysfunction in the low back or adjacent areas
Muller 2005	Spinal pain (neck + back)

Paatelma 2008	Slightly more than 50% were defined as chronic by the authors with or without radiating pain to one or both lower legs
Pope 1994	current LBP between 3 weeks to 6 months duration and preceded by a period of 3 weeks without LBP;
Postacchini 1988	Pattern of pain radiation: with and without radiation below knee 2 groups - acute (< 4 weeks) and chronic (> 9 weeks) LBP
Rasmussen-Barr 2003	with LBP (pain > 6 weeks) with or without radiation to the knee
Skillgate 2007	presence of back and neck pain
UK Beam Trial 2004	Duration current episode > 3 months: 58.7% for all groups.
Waagen 1986	Description of intervention
Wilkey 2008	Pattern of pain radiation: with or without radiation into the legs
Zaproudina 2009	is based on manual whole body treatment. A bone setter begins the treatment from the toes and feet up to the hands and head and mobilizes tissues and malocclusions.
Balthazard 2012	with or without symptoms in the lower extremity Passive accessory intervertebral movements, Muscle-energy techniques, High velocity, low amplitude dynamic thrust (manipulation)
Bronfort 2011	LBP of at least 6-week duration with or without radiating pain to the lower extremity
Castro-Sanchez 2015	Thoracic manipulation
Dougherty 2014	Spinal Manipulative Therapy, as defined in this study, included high velocity low amplitude spinal manipulation and/or flexion distraction therapy or mobilization, and advise on heat/ice. The practitioner was allowed to give the patient one of two stretches to do at home, either "cat/camel stretch" or "knee to chest stretch."
Hidalgo 2015	a real-SNAG group vs a sham-SNAG group
Krekoukias 2017	spinal mobilization: passive accessory intervertebral movements and passive physiological intervertebral movements, five sessions lasting 10 min each
Petersen 2011	with or without leg pain for a period of more than 6 weeks
Samir 2016	MWM + conventional physical therapy vs postero-anterior mobilization Maitland + conventional physical therapy
Sarker 2017	Primary outcome that were studied centre of foot pressure for segmental instability, pressure threshold for pain sensitivity, and Euro QoL questionnaire health-related quality of life.
Ulger 2017	In the MG a series of methods consisting of soft 130 tissue mobilizations, muscle-energy techniques, joint 131 mobilization and/or manipulations applied to patients 132 depending on patient's medical issue.
Verma 2013	Patients in experimental group were given all the above intervention with joint mobilization. The direction of applied force was downwards and oscillations for 30 seconds were given for each lumbar vertebrae mobilization
Vismara 2012	Only obese patients

Walker 2013	had current spinal pain (neck, midback, or low back pain) of at least 1-2 week duration
Waqar 2016	in group A were treated with Mulligan SNAGs in sitting, standing and prone position by applying anterocranial glide in the direction of treatment plane over the spinous or transverse process group B were treated with McKenzie active EEP in prone position with repeated movements along with standard protocols.
Xia 2016	LBP of at least 4 weeks duration had musculoskeletal LBP without radiation, or with radiation to either the proximal or distal extremity
Licciardone 2013	The lumbosacral, iliac, and pubic regions were targeted using high-velocity, low-amplitude thrusts; moderate velocity, moderate-amplitude thrusts; soft tissue stretching, kneading, and pressure; myofascial stretching and release; positional treatment of myofascial tender points; and patient's isometric muscle activation against the physician's unyielding and equal counterforce. Time permitting, optional techniques could be used if the physician judged 1 or more of the 6 designated techniques to be contraindicated or ineffective
Hurwitz 2006	<3 wk 26.1

OBIETTIVI

Lo scopo della revisione sistematica è rispondere al quesito clinico: “comparata ad altri trattamenti, che effetto ha la manipolazione spinale lombare su dolore e disabilità nei soggetti con low back pain cronico?”.

METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA Checklist (Allegato Appendice)

PROTOCOLLO DELLA REVISIONE

Gli autori hanno redatto un protocollo di revisione che hanno condiviso, discusso e accettato prima di effettuare il lavoro di revisione sistematica. Aver chiarito in precedenza i Metodi utilizzati, ha garantito la trasparenza di quanto eseguito poiché specificato a priori.

SCOPING SEARCH

La revisione sistematica è stata preceduta dalla scoping search, il cui obiettivo principale è stato aggiornare i ricercatori riguardo l'attuale stato dell'arte in letteratura per quanto concerne le manipolazioni spinali nel low back pain cronico.

Sono stati indagati 3 database: Medline, Cochrane Library e Pedro:

1. Medline è stato indagato tramite l'interfaccia di Pubmed, utilizzando la stringa di ricerca adottata per conseguire gli RCTs (Appendice), con l'aggiunta del filtro "Meta-analysis" e ha fornito 102 risultati;
2. Cochrane Library è stata esaminata mediante la stessa stringa di ricerca scelta per gli studi randomizzati controllati (Appendice) ed è stato considerato solo quanto racchiuso nella categorie "Cochrane Reviews" per un totale di 40 revisioni;
3. Pedro è stato sondato attraverso lo screening delle revisioni sistematiche fornite dalla prima ricerca riportata nello specifico appendice (Appendice), aggiungendo ulteriori 220 reviews.

La scoping search ha provvisto il totale di 362 risultati. Si è eseguito uno screening per titolo e successivamente per abstract di quanto trovato. In particolare, i criteri di inclusione indagati per

decidere se ritenere utile, e quindi includere o meno nella revisione preliminare, sono stati:

P: popolazione con low back pain cronico.

I: manipolazione spinale. (Escluse revisioni che includano manipolazioni più altri trattamenti: e.g. trattamento chiropratico/osteopatico generico).

C: -

O: dolore, disabilità e qualità della vita. (Esclusi outcomes surrogati: e.g. attività elettromiografica)

La selezione ha portato a 5 revisioni sistematiche ritenute idonee. Questi 5 lavori hanno permesso di capire l'attuale stato dell'arte in letteratura per quanto riguarda le manipolazioni spinali nella specifica popolazione del low back pain cronico.

CRITERI DI ELEGGIBILITA' PER CONSIDERARE GLI STUDI NELLA REVISIONE

Tipologia degli studi

- ✓ Trial randomizzati controllati

Tipologia dei partecipanti:

- ✓ Età adulta (>18 anni)
- ✓ Dolore presente da almeno 12 settimane (in tutti partecipanti reclutati nello studio)
- ✓ Localizzazione del dolore come specificato nella definizione stessa di LBP
- ✓ Assenza di dolore riferito agli arti inferiori
- ✓ LBP aspecifico
- ✓ Assenza di popolazione specifica (militari, soggetti obesi, donne in gravidanza, post-partum)
- ✓ Assenza di interventi chirurgici distrettuali imminenti o antecedenti
- ✓ Assenza di traumi

Tipologia dell'intervento

Intervento sperimentale

- ✓ Manipolazione spinale lombare eseguita senza anestesia
- ✓ Assenza di altri interventi aggiuntivi o combinati. Con unica eccezione l'educazione terapeutica ed esercizi, se effettuati nello stesso modo in entrambi i gruppi.

Intervento del gruppo di controllo

- ✓ Gruppo di controllo che non includa manipolazioni identiche al gruppo sperimentale perché non permetterebbe di indagarne l'efficacia.

Tipologia di misura degli outcomes

- ✓ Misure di outcome appropriate per la specifica popolazione del low back pain cronico.⁴⁷

Outcomes primari

Misure di outcome patient-centered:

- ✓ Dolore self-reported espresso su una visual analogue scale (VAS) o numeric rate scale (NRS);
- ✓ Disabilità espressa tramite Oswestry disability index (ODI), Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) o patient-specific functional scale (PSFS).

Outcomes secondari

Misure di outcome patient-centered:

- ✓ Qualità della vita attraverso il questionario SF-36

Outcomes surrogati non sono stati considerati in quanto sono spesso utilizzati per ottenere una significatività statistica, ma sono clinicamente meno rilevanti.⁴⁸

Gerarchia degli outcomes misurati

Nei trials con diverse scale di misura per lo stesso outcome sono stati seguiti questi criteri di selezione in ordine di importanza: appropriatezza dello strumento nel low back pain cronico, reliability e frequenza di utilizzo negli altri studi della revisione sistematica.

Tempi di misura degli outcome

Le misure di outcome sono state valutate separatamente a breve termine e a lungo termine, includendo lo stesso parametro temporale per tutti gli RCTs, sia per i gruppi sperimentali che di controllo.

RICERCA DEGLI STUDI

Scopo della ricerca

La ricerca degli studi ha l'obiettivo di identificare (in modo completo, oggettivo e riproducibile) il maggior numero possibile di lavori che rispondano al quesito clinico, rispettando criteri di eleggibilità e metodologici stabiliti. Il minuzioso rispetto di questi elementi distingue le revisioni sistematiche dalle tradizionali revisioni narrative e serve a massimizzare l'affidabilità di quanto ottenuto. La ricerca deve essere il più sensibile possibile, quindi non escludere nessuno dei potenziali studi rilevanti per rispondere al quesito clinico.

Per svolgere nel miglior modo possibile la ricerca degli studi, gli autori si sono basati sulle indicazioni dell'Handbook Cochrane 6.0 pubblicato a Settembre 2018.

Al fine di ridurre il rischio di commettere errori, come suggerito dal manuale, verrà svolta una peer review della ricerca degli studi. (PRESS Evidence Based-Checklist)

Sensibilità della ricerca

Per garantire una ricerca molto sensibile l'Handbook Cochrane suggerisce di utilizzare come database elettronici: Medline, Central ed Embase. Un recente studio⁴⁹ ha investigato le possibili

combinazioni di banche dati ed ha riportato come ottimale: Medline, Embase, Web of Science Core Collection e Google Scholar. La combinazione di questi 4 database indica un recall (rapporto fra i risultati trovati quanto si troverebbe interrogando tutti i database esistenti) del 98,3%.⁴⁹

Fonte delle informazioni

La revisione sistematica ha utilizzato tutte le 4 banche dati della combinazione ottimale (Medline, Embase, Web of Science, Google Scholar). Come consigliato dalla Cochrane Collaboration, gli autori hanno aggiunto Cochrane Central. Per concludere è stato interrogato il database elettronico PEDro, specifico per la fisioterapia. Non sono stati posti vincoli temporali iniziali in nessuna banca dati e sono stati trovati tutti i lavori fino al 3/1/2019.

Strategia di ricerca

Ognuna delle 6 banche dati interrogata ha una stringa di ricerca costruita appositamente ed esplicitata in Appendice.

La strategia di ricerca utilizzata per Medline, Embase, Central e Web of Science ha previsto l'utilizzo dell'operatore booleano "OR" nel medesimo item dell'EPICOT e i differenti item sono stati successivamente collegati tramite "AND". Nel caso specifico tutte le stringhe sono state costruite utilizzando solo gli item "Popolazione" e "Intervento". Inoltre è stato scelto di non utilizzare termini riguardanti la cronicità. Questa decisione è stata presa anche dagli autori di precedenti revisioni sistematiche^{29,36} per evitare il rischio di non trovare potenziali studi utili. Per i database PEDro e Google scholar, che non possiedono funzioni così avanzate, sono state utilizzate differenti ricerche; i risultati di ogni singola ricerca sono stati importati su Mendeley Desktop.

Checking delle reference list

Il controllo delle reference list viene consigliato agli autori delle revisioni sistematiche per perfezionare la ricerca.⁵⁰

Gli autori hanno controllato 5 revisioni sistematiche che indagano le manipolazioni spinali nel LBP cronico.^{34,36,51-53} Queste meta-analisi hanno incluso la totalità di 92 RCT.

E' stato svolto un lavoro di revisione anche nella letteratura grigia revisionando gli elaborati di tesi del "Master in Riabilitazione dei Disordini Muscolo-Scheletrici". Sono stati esaminati per titolo i lavori a partire dal 2005 fino al 2016 (ultimo anno disponibile). La ricerca ha portato ad indagare come reference list 3 lavori (1-Evidenze in letteratura sull'uso delle HVLA nel dolore cronico: effetti clinici e neurofisiologici

Arigò G, Pagani F 2- Il Trattamento del Low Back Pain cronico aspecifico: quali evidenze? Monti M., Moretti M 3- L'utilizzo di esercizi fisici aspecifici, esercizi di controllo motorio e terapia manipolativa: indicazioni ed efficacia in caso di pazienti con Chronic Low Back Pain Monti M., Italia D.) che

hanno fornito 16 RCT utili e 28 non pertinenti al quesito clinico.

A posteriori della costruzione delle stringhe di ricerca, AM e JG hanno esaminato i titoli dei 108 studi randomizzati controllati (92 da RS e 16 dagli elaborati di tesi) trovati tramite reference list e tutti sono risultati presenti all'interno della ricerca eseguita. Il checking delle reference list quindi non ha fornito quindi RCT aggiuntivi, ma è servito a confermare un'ottima sensibilità della ricerca.

Requisiti per la ricerca degli studi

L'Handbook Cochrane prevede per la sezione "Ricerca degli studi" 9 criteri "Obbligatori" (più altri 6 condivisi con i capitoli successivi "Selezione degli studi" e "Raccolta dei dati"). I 9 criteri obbligatori prestabiliti sono stati sviscerati in 21 item per evidenziare quali punti di ogni criterio sono stati rispettati. Sono elencati inoltre i 6 criteri "Altamente Raccomandati" di questa sezione, per svolgere nel migliore dei modi la ricerca degli studi. A fianco ad ogni criterio è stato indicato se la revisione sistematica eseguita rispetti totalmente quanto indicato (↑) o non rispetti totalmente quanto indicato (↓). Al fine di non risultare ridondanti, viene precisato che in qualsiasi momento, i disaccordi tra gli autori sono stati risolti sentendo il parere di un terzo esperto in materia.

Criteri obbligatori nella ricerca degli studi (19/22 item)

1. (C19) Planning della ricerca (4/5):

- ↑ Prestabilire i metodi della ricerca
- ↑ Utilizzare le corrette fonti

- ↑ Utilizzare corretti criteri temporali
- ↑ Non limitare la ricerca a causa dello stato di pubblicazione
- ↓ Non porre restrizioni linguistiche

La revisione sistematica è soggetta a rischio di bias linguistici a causa delle restrizioni poste. È stato infatti dimostrato⁵⁴ che gli autori siano più inclini a pubblicare RCTs su riviste scritte in lingua inglese se questi riportino risultati statisticamente significativi. Sembra comunque che le restrizioni linguistiche non cambino le conclusioni di molte delle revisioni sistematiche indagate.^{55,56}

2. (C24) Scelta dei database bibliografici generali e CENTRAL (4/4):

- ↑ MEDLINE attraverso Pubmed
- ↑ CENTRAL
- ↑ Embase
- ↑ Ricerca supplementare PEDro
- ↑ Ricerca supplementare Web of Science Core Collection
- ↑ Ricerca supplementare Google Scholar

3. (C32) Strutturazione della strategia di ricerca per i database bibliografici (5/5):

- ↑ Utilizzare gli elementi appropriati dell'EPICOT
- ↑ Utilizzare disegni di studio consoni
- ↑ Massimizzare la sensibilità
- ↑ Assicurare una ragionabile precisione
- ↑ Utilizzare correttamente gli operatori booleani

4. (C33) Sviluppo delle strategie di ricerca nei database bibliografici (1/1):

- ↑ Costruire stringhe di ricerca specifiche per ogni database

5. (C27) Ricerca dei trials attualmente solo registrati (0/2):

- ↓ ClinicalTrials.gov
- ↓ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

6. (C35) Restrizioni nella ricerca (2/2):

- ↑ Giustificare eventuali restrizioni a causa della data di pubblicazione
- ↑ Motivare eventuali restrizioni basate sul formato della pubblicazione

7. (C36) Documentazione dettagliata della ricerca (1/1):

- ↑ Esplicitare quanto eseguito nella ricerca in modo da garantire riproducibilità e chiarezza

8. (C26) Ricerca attraverso diversi tipi di evidenze (1/1):

- ↑ Ricercare studi osservazionali per indagare aspetti economici ed eventi avversi

9. (C37) Riaggiornamento della ricerca (1/1):

- ↑ Rilanciare la stessa ricerca 12 mesi prima della pubblicazione e includere nella revisione sistematica i nuovi studi che rispecchino i criteri prestabiliti.

Criteri altamente raccomandati nella ricerca degli studi (5/6)

1. (C25) Ricerca nei database bibliografici specializzati (1/1):

- ↑ Ricercare in database nazionali e regionali
- ↑ Ricercare in database specializzati e specifici

2. (C31) Contatto di esperti e organizzazioni rilevanti (0/1):

↑ Contattare gli esperti e le organizzazioni rilevanti per studi non pubblicati o in corso

3. (C28) Ricerca della letteratura grigia (1/1):

↑ Ricercare nella letteratura grigia (tesi, report, materiale derivante da conferenze)

4. (C29) Ricerca nelle revisioni precedenti (1/1):

↑ Ricercare nelle precedenti revisioni sullo stesso argomento

5. (C34) Impostazione dei filtri nella ricerca (1/1):

↑ Utilizzare filtri testati e designati per lo specifico database

6. (C38) Aggiornamento della stringa di ricerca (1/1):

↑ Incorporare gli studi utili trovati tenendo il più possibile aggiornata la revisione con quanto, di nuovo, riporta la letteratura

SELEZIONE DEGLI STUDI

Procedure di selezione degli studi

I record identificati in ogni database sono stati esportati da ogni banca dati come file .ris e sono stati importati su Mendeley Desktop.

Un totale di 5655 record sono stati importati (Flow Chart).

Tramite il tool di Mendeley “check-up for duplicates” sono stati esclusi 2072 duplicati, giungendo a 3853 studi.

Leggendo i titoli sono stati scartati 3429 lavori su 3583, rimanendo con 154 record potenzialmente utili.

Analizzando l’abstract di questi studi, si è proceduto a scartarne ulteriori 104: 29 non RCT, 30 non prevedendo CLBP come descritto nei criteri di eleggibilità della popolazione, 35 non includendo esclusivamente la manipolazione come intervento, 2 studi elettromiografici e 8 a causa del full text non in lingua inglese o italiana.

In seguito è stato letto il full text degli articoli rimasti, con particolare attenzione alle sezioni che esplicavano la descrizione dei partecipanti, degli interventi e dei metodi per verificare i criteri di eleggibilità. Questa operazione ha portato a rimanere con 8 RCT, inclusi nella revisione sistematica.

Requisiti per la selezione degli studi

Gli autori hanno controllato il lavoro eseguito con quanto dettato dall’Handbook Cochrane, in particolare sono stati evidenziati 6 criteri “Obbligatori” con relativi 9 item.

Criteri obbligatori nella selezione degli studi (9/9 item):

- 1. (C41) Esplicitazione delle decisioni per i report identificati (utilizzare gli studi e non i records) (4/4):**

- ↑ Effettuare lo screening iniziale tramite lettura di titolo e abstract. (Sufficiente riportare il numero dei records e non le singole motivazioni)
- ↑ Escludere attraverso criteri generali gli studi potenzialmente eligibili. (Esplicitare il motivo che giustifichi la non inclusione di un ampio numero di lavori)
- ↑ Escludere attraverso criteri specifici gli studi potenzialmente eligibili rimasti. (Costruire la tabella “Caratteristiche degli studi esclusi” che fornirà motivazioni specifiche riguardo a lavori che un user ragionevolmente si aspetterebbe di trovare incluso nella revisione)
- ↑ Specificare i processi di selezione di tutti gli studi trovati, in modo da essere in grado di costruire il PRISMA flow chart e la tabella “Caratteristiche degli studi esclusi”

2. (C42) Confronto dei reports multipli (1/1):

- ↑ Scegliere e confrontare eventuali diversi report trovati dello stesso studio

3. (C39) Valutazione degli studi da includere (1/1):

- ↑ Valutare i criteri di eligibilità nei full text potenzialmente includibili. Risulta più consono, ma non obbligatorio, designare il lavoro a due persone che lo eseguano in modo indipendente

4. (C48) Controllo dei lavori trovati (1/1):

- ↑ Esaminare i possibili errori o le condotte fraudolente

5. (C40) Esclusione degli studi senza dati utilizzabili (1/1):

- ↑ Escludere studi che non effettuano le misure di outcome (non gli studi che non le omettono)

6. (C30) Utilizzo della reference list (1/1):

- ↑ Controllare le reference lists degli RCTs inclusi e delle RS rilevanti identificate

PROCESSO DI ESTRAZIONE E GESTIONE DEI DATI

Dai full text inclusi nella revisione sistematica sono stati estratti i dati rifacendosi a quanto consigliato dall'Handbook Cochrane nella sezione 7.3.a "Checklist of item to consider in data collection or data extraction".

Criteri obbligatori nel processo di estrazione e gestione dei dati (5/5):

1. (C44) Descrizione degli studi (1/1):

- ↑ Raccogliere dettagliatamente le caratteristiche degli studi inclusi e riassumerle nella tabella "Caratteristiche e risultati dei singoli studi inclusi"

2. (C50) Scelta del gruppo di confronto negli studi multi-braccio (1/1):

- ↑ Negli studi multi-braccio includere solo il confronto con il gruppo di controllo che segue i criteri di elegibilità specificati

3. (C47) Ottimizzazione dei dati disponibili (1/1):

- ↑ Nel caso manchino dati numerici in uno studio ed essi siano calcolabili, è necessario ottenerli

4. (C43) Utilizzo di un modello adeguato per la raccolta dei dati (1/1):

- ↑ Scegliere uno strumento adeguato per raccogliere i dati

5. (C46) Estrazione dei dati riguardanti gli outcome (1/1):

- ↑ L'estrazione dei dati riguardanti gli outcome deve essere effettuata da due persone diverse che svolgano l'intero processo indipendentemente

Criteri Altamente raccomandati nel processo di estrazione e gestione dei dati (2/2):

1. (C49) Acquisizione dei dati non pubblicati:

- ↑ Contattare gli autori per trovare o confermare eventuali informazioni rilevanti non pubblicate

2. (C45) Estrazione delle caratteristiche degli studi:

- ↑ L'estrazione dei dati riguardanti le caratteristiche degli studi sarebbe meglio che venisse effettuata da due persone diverse che svolgano l'intero processo indipendentemente

VALUTAZIONE DEI RISK OF BIAS

Il Risk of Bias è stato valutato singolarmente in ogni studio utilizzando la più recente versione del RoB 2.0 pubblicata il 15 Marzo 2019. La compilazione ha seguito quanto indicato nel "Full guidance Document" datato anch'esso 15 Marzo 2019 e presente all'indirizzo <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>

Gli autori hanno incluso solo studi randomizzati controllati. La qualità metodologica dei singoli lavori è stata analizzata in maniera indipendente da AM e controllata a posteriori da GJ. Questo processo è stato attuato tramite il tool Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0), utilizzato in tutte le revisioni Cochrane successive al 2014 e stabilito come lo strumento standard per l'analisi dei rischi di Bias.^{57,58} Nel 2012 è stato sconsigliato l'utilizzo della PEDro's scale per valutare il rischio di bias nelle meta-analisi.⁵⁹

Gli autori, hanno preventivato che tenere in cieco terapisti, partecipanti e coloro che rilevano gli outcome durante e dopo questo tipo di intervento è quasi impossibile. In questi casi, gli statistici Cochrane suggeriscono di non considerare l'RCT come di bassa qualità metodologica solo per questo motivo⁵⁸. Sarà fondamentale capire se prima dello studio i partecipanti fossero o meno a conoscenza della possibilità di ricevere una manipolazione spinale. La conoscenza del trattamento sperimentale, infatti, potrebbe portare la parte dei soggetti con LBP che ripone meno aspettative nelle "High Velocity Low Amplitude" (HVLA) a non partecipare allo studio. Sarebbe utile quindi

scongiurare questo scenario, dal momento che è nota la correlazione fra aspettativa positiva del paziente riguardo all'intervento e miglioramenti.⁶⁰

Gli autori non saranno in cieco rispetto agli autori degli studi e delle riviste.

SINTESI DEI DATI

E' stata eseguita un'analisi qualitativa dei lavori finali, seguendo gli item stabiliti dal PRISMA, con la finalità di riassumere quanto trovato negli studi primari inclusi e analizzare la consistenza dei risultati.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE EVIDENZE

Il livello di qualità dell'evidenza è stato indagato utilizzando lo strumento raccomandato dal gruppo Cochrane "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group methodology".⁶¹ Il grading della qualità delle evidenze potrà essere giudicato come:

- ✓ Alto: sicuramente l'effetto reale è vicino a quello espresso dalla stima dell'effetto
- ✓ Moderato: la stima dell'effetto è abbastanza affidabile: l'effetto reale sembra vicino a quello della stima, ma potrebbe anche esserne sostanzialmente diverso
- ✓ Basso: l'affidabilità della stima dell'effetto è scarsa: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima
- ✓ Molto basso: la stima dell'effetto è inaffidabile e verosimilmente l'effetto reale è sostanzialmente diverso dalla stima

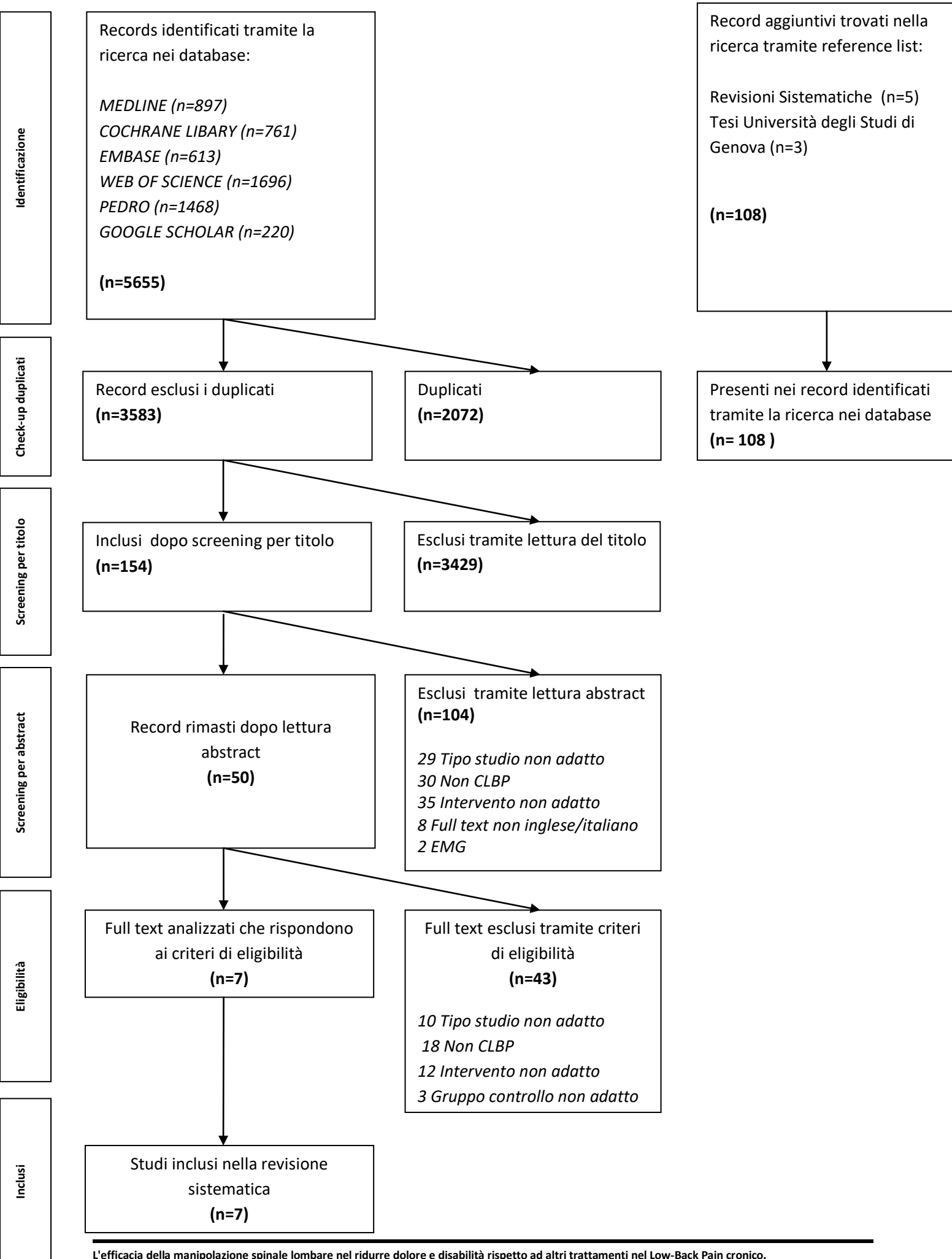
Gli RCTs partono da un'alta qualità delle evidenze, ma ci sono 5 ulteriori domini da tenere in considerazione:

1. Limitation (RoB): limitazioni nel disegno e nella conduzione degli studi dovute ai rischi di Bias
2. Consistency: consistenza dei risultati, cioè la coerenza dei risultati in studi diversi ma riguardanti lo stesso argomento
3. Indirectness: Incertezze sulla diretta trasferibilità dei dati

4. Imprecision: imprecisioni o dati insufficienti
5. Publication bias

RISULTATI

SELEZIONE DEGLI STUDI



CARATTERISTICHE E RISULTATI DEI SINGOLI STUDI INCLUSI

Nome dello studio	Rasmussen 2008
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 2 bracci di intervento No intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 72 nel Dipartimento di Reumatologia del Frederiksberg Hospital GRUPPI: 2 da 35:37 ETA (anni): 38(-); 42(-) *Non è stato possibile trovare la deviazione standard a causa di dati erranei degli autori, infatti nell'articolo viene indicato "average age (range) 38 (26-57) e 42 (27-65)". I valori indicati non sono spiegabili in altri modi che in errore. Infatti i criteri di inclusione indicano età 18-60aa e quindi non possono essere il massimo e il minimo valore del singolo soggetto. I valori non possono essere un intervallo di confidenza in quanto la formula applicata darebbe due deviazioni standard diverse per il valore maggiore e quello minore. media (anni): 40,0 SESSO (%F): 49%; 57% media (%F): 51,5% DOLORE (VAS 0-10): 5(3-6); 5(3-6) *valori del range, non calcolabile dev std media (VAS 0-10): 5 DISABILITA - SF-36 - DURATA (mesi): 17(6-47*); 8(4-41*) *quartili media (mesi): 12,3 CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico, età 18-60aa CRITERI DI ESCLUSIONE: Cause legali in corso, richieste di pensioni sociali, dolore causato da un incidente, dolore esteso sotto il ginocchio, eccessiva area dolorosa in accordo alla body chart, disturbi neurologici incluse ernie del disco conosciute, patologie mediche come cancro, infiammazioni, problemi di linguaggio, sospetto di non compliance o altri trattamenti in programma nelle prime 4 settimane
INTERVENTO (Manipolazione spinale)	TERAPISTA: specialista in medicina manuale TRATTAMENTO: La manipolazione è stata eseguita con un thrust specifico (Hig velocity low amplitude) al livello ipomobile, chiamato disfunzionale SEDUTE: 3 sessioni in 4 settimane. INTERVENTI ADDIZIONALI: Tutti i pazienti sono stati istruiti ad eseguire 2 semplici esercizi di estensione. Gli esercizi venivano svolti dalle 3 alle 5 ripetizioni per 4-6 serie, con graduale aumento dell'estensione. Sono stati addestrati a eseguirli il più spesso possibile anche a domicilio, almeno una volta all'ora.
CONTROLLO (interventi addizionali)	TERAPISTA: specialista in medicina manuale TRATTAMENTO: - SEDUTE: 3 sessioni in 4 settimane. INTERVENTI ADDIZIONALI: Tutti i pazienti sono stati istruiti ad eseguire 2 semplici esercizi di estensione. Gli esercizi venivano svolti dalle 3 alle 5 ripetizioni per 4-6 serie, con graduale aumento dell'estensione. Sono stati addestrati a eseguirli il più spesso possibile anche a domicilio, almeno una volta all'ora.
OUTCOMES	PRIMARIO: ?

	SECONDARI: VAS 0-10, numero di segmenti con ipomobilità e severità dei cambiamenti
	FOLLOW UP: 0, 2, 4 settimane, 1 anno
RISULTATI	VAS (1 mese): Manipolazione 3(1-4); Interventi addizionali 3(1-4) Differenze fra i gruppi: P=0,733 VAS (1 anno): Manipolazione 2(1-3); Interventi addizionali 2(1-3) Differenze fra i gruppi: P=0,776
CONCLUSIONI	In aggiunta ad esercizi di estensione applicata in entrambi i gruppi, la manipolazione non ha portato effetti supplementari.

RISK OF BIAS DEI SINGOLI STUDI INCLUSI

Rasmussen 2008

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Half of the patients were randomized to a manipulative therapy. The information of + or - manipulation was given to the examiner in an envelope in the medical chart to be opened by the end of the manual medical examination, when the patient was lying on the side. The patients were not informed of their therapy (manipulation or not) before the end of the follow-up, then a letter with a description of the randomization was sent to their general practitioner who had referred the patient to the study	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Extension of the pain into the leg (%) Manipulation 19% (54) Vs Control 29% (78) *i criteri di esclusione indicano “ pain extension below knee”, quindi si intende sempre sovrastanti al ginocchio.	PY
Risk-of-bias judgement	1.1NI -> 1.2Y -> 1.3PY	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Favours experimental

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perché influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	<u>Y</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		<u>N</u>
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/Ni to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Seventy-two patients fulfilled the inclusion criteria and had no exclusion criteria of the study All 72 patients complied with the visits at 2 and 4 weeks, and fifty-six patients responded to the questionnaires after three months and one year	Y
2.7 <u>If N/PN/Ni to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3N ->2.4NA ->2.5NA ->2.6Y ->2.7NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perché influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	<u>Y</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important co-interventions balanced across intervention groups?	All patients were instructed in two simple extension exercises	<u>Y</u>
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	*Errate credenze o spiegazioni del meccanismo alla base della manipolazione potrebbero influire sull'outcome e andrebbero verificate	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Seventy-two patients fulfilled the inclusion criteria and had no exclusion criteria of the study All 72 patients complied with the visits at 2 and 4 weeks, and fifty-six patients responded to the questionnaires after three months and one year	<u>Y</u>
2.6. If N/PN/NI to 2.3 or 2.5 or Y/PY/NI to 2.4: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3Y ->2.4PY ->2.5Y ->2.6NA	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Seventy-two patients fulfilled the inclusion criteria and had no exclusion criteria of the study All 72 patients complied with the visits at 2 and 4 weeks	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA
3.5 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1Y -> 3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Pain was measured on a visual analogue box scale 0-10 (VAS) for pain registered as the worst pain within the last 48 h for both low-back and leg.	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?		Y
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
5.3 ... multiple analyses of the data?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
Risk-of-bias judgement	5.1NI ->5.2NI ->5.3NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental



Nome dello studio	Cecchi 2010
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 3 bracci di intervento No intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 210 del dipartimento ambulatoriale di riabilitazione reclutati da 2 medici interni allo studio, reclutati da Aprile 2002 a Ottobre 2006, follow-up Febbraio 2008 GRUPPI: 3 da 70:70:70 ETA (anni): 58,1(12,2); 57,9(15,1); 60,5(15,8) media (anni): 59±14 SESSO (%F): 68,5%; 70%; 61,4% media (%F): 66,6% DOLORE (RMPRS 0/6): 2,2(0,8); 2,0(1,0); 2,0(0,9) media (RMPRS 0/6): 2,0 DISABILITÀ (RMDQ): 8,4(4,3); 9,5(4,7); 9,7(5,6) media (RMDQ): 9,3 SF-36 - DURATA (mesi): - NS (Non-specific low back pain, reported 'often' to 'always' at least for the past six months, determined eligibility) media (mesi): - CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico aspecifico, età >18aa CRITERI DI ESCLUSIONE: segni/sintomi neurologici, spondilolistesi >2°, stenosi spinale, scoliosi >20°, artrite reumatoide, fratture vertebrali, disordini psichiatrici o deficit cognitivi, cause legali in corso
INTERVENTO (Manipolazione Spinale)	TERAPISTA: 2 Medici con specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione con esperienza rispettiva di 9 e 12 anni. TRATTAMENTO: valutazione statica e dinamica della colonna, manipolazione spinale come descritta da Maigne e manipolazione dei tessuti molli, se necessaria SEDUTE: 16-36 sessioni da 20 minuti, 4-6 settimane consecutive, 4-6 giorni a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: Opuscolo di esercizi terapeutici, educazione terapeutica su anatomia, biomeccanica, posture ottimali, ergonomia e consiglio di rimanere attivi.
CONTROLLO 1 (Back School)	TERAPISTA: Terapista con laurea universitaria in fisioterapia e almeno 5 anni di esperienza TRATTAMENTO: Le prime 5 sessioni discussioni di gruppo, educazione terapeutica e rassicurazioni sul decorso benigno del LBP. Le successive 10 tecniche di rilassamento, esercizi di postura, respiratori e specifici individuali per la schiena SEDUTE: 15 sessioni da 1h, 3 settimane consecutive, 5 giorni a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: Opuscolo di esercizi terapeutici, educazione terapeutica su anatomia, biomeccanica, posture ottimali, ergonomia e consiglio di rimanere attivi.
CONTROLLO 2 (Fisioterapia individuale)	TERAPISTA: Terapista con laurea universitaria in fisioterapia e almeno 5 anni di esperienza TRATTAMENTO: valutazione del terapeuta e scelta del trattamento fra: mobilizzazioni passive e assistite, esercizi attivi, massaggio/trattamento dei tessuti molli, facilitazioni propriocettive neuromuscolari con enfasi sull'educazione terapeutica e il trattamento attivo. SEDUTE: 15 sessioni da 1h, 3 settimane consecutive, 5 giorni a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: Opuscolo di esercizi terapeutici, educazione terapeutica

	su anatomia, biomeccanica, posture ottimali, ergonomia e consiglio di rimanere attivi.
OUTCOMES	PRIMARIO: RMDQ (usato per calcolo sample size) SECONDARI: RMPRS FOLLOW UP: 0-3-6-12 Mesi
RISULTATI	RMDQ (dimissioni): Manipolazione -6,7(3,9); Back school -3,7(4,1); Fisioterapia individuale -4,4(3,7) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: $P < 0,001$ per ciascun gruppo Differenze fra i gruppi: $P < 0,001$ SMT sia vs Back school che vs Fisioterapia Individuale RMPRS (dimissioni): Manipolazione -1,0(1,1); Back school -0,9(1,1); Fisioterapia individuale -1,0(1,1) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: $P < 0,001$ per ciascun gruppo Differenze fra i gruppi: no differenze significative RMDQ (12mesi): Manipolazione -5,9(4,6); Back school -4,2(4,8); Fisioterapia individuale -4,0(5,1) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: $P < 0,001$ per ciascun gruppo Differenze fra i gruppi: SMT vs Back school $P=0,029$; SMT vs Fisioterapia individuale $P=0,010$ RMPRS (12mesi): Manipolazione -1,5(1,1); Back school 0,7(1,2); Fisioterapia individuale 0,4(1,3) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: SMT e Back school $P < 0,001$; Fisioterapia individuale $P=0,021$ Differenze fra i gruppi: $P < 0,001$ SMT sia vs Back school che vs Fisioterapia Individuale
CONCLUSIONI	La Manipolazione spinale fornisce risultati migliori, sia a breve che a lungo termine, nella funzionalità. Garantisce maggior riduzione del dolore in confronto alla back school e alla fisioterapia individuale al follow-up di 12 mesi

Cecchi 2010

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Once enrolled, each patient was given a progressive number and the secretary of the outpatient department assigned patients to their treatment group based upon a three-column series (one for each treatment) of randomly generated numbers, without any restriction. The enrolling physician was blind as to which number corresponded to which treatment.	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No significant difference across the groups was found with regard to age, gender, household, weight, height, disability score, pain intensity, low back pain-related use of drugs, retirement and change of job because of low back pain. The number of those currently working was significantly higher in the spinal manipulation group.* Among those working, the number reporting sick leave in the past six months was significantly higher in the back school group. Accordingly, we enrolled 60 participants per group; however, because simple (non-restricted) randomization led to some imbalances in patient's baseline characteristics, we decided to enlarge the sample and continued enrolment up to 70 patients per group. *(Returning to work after an episode of LBP is a complex process involving many interrelated factors. Pain, fear-avoidance, contextual support, RTW confidence, and RTW expectations were all found to directly, or indirectly relate to RTW outcomes in workers suffering from LBP.) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333236/10.1007/s10926-014-9522-9	PY
Risk-of-bias judgement	1.1Y ->1.2Y ->1.3PY	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Favours experimental

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Because our patients could not be blinded and the spinal manipulation was given by a physician while the other interventions by a physiotherapist, a patient's different attitude to the two clinical categories may have influenced the results.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	spinal manipulation was given by a physician while the other interventions by a physiotherapist	Y
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		N
2.5 <u>If N/PN/NI to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?	Because our patients could not be blinded and the spinal manipulation was given by a physician while the other interventions by a physiotherapist, a patient's different attitude to the two clinical categories may have influenced the results.	Y
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Since 205 patients were analysed, our 'per protocol' analysis was substantially similar to the 'intention to treat' analysis commonly adopted in reporting randomized trials because of the minimal drop-out (5/210, 2.4%).	Y
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y -> 2.2Y->2.3Y->2.4N->2.5Y ->2.6Y->2.7NA	High
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Favours experimental

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Because our patients could not be blinded and the spinal manipulation was given by a physician while the other interventions by a physiotherapist, a patient's different attitude to the two clinical categories may have influenced the results.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	All patients received a booklet with evidencebased, standardized educational information on basic back anatomy and biomechanics, optimal postures, ergonomics and the advice to stay active. for the difference in duration of the first treatment (3 weeks for back school and individual, 4.3 weeks for spinal manipulation on average), although, since patients in our spinal manipulation group received a 1.2 week longer treatment than individual physiotherapy and back school, this must be acknowledged as a major limitation in the between-group comparisons in the short term.	N
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	spinal manipulation was given by a physician while the other interventions by a physiotherapist	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Since 205 patients were analysed, our 'per protocol' analysis was substantially similar to the 'intention to treat' analysis commonly adopted in reporting randomized trials because of the minimal drop-out (5/210, 2.4%).	Y
2.6. <u>If N/PN/Ni to 2.3 or 2.5 or Y/PY/Ni to 2.4:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Since 205 patients were analysed, our 'per protocol' analysis was substantially similar to the 'intention to treat' analysis commonly adopted in reporting randomized trials because of the minimal drop-out (5/210, 2.4%).	Y
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3N ->2.4PY ->2.5Y ->2.6Y	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Favours experimental

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Since 205 patients were analysed, our 'per protocol' analysis was substantially similar to the 'intention to treat' analysis commonly adopted in reporting randomized trials because of the minimal drop-out (5/210, 2.4%).	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA
3.5 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1Y ->3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

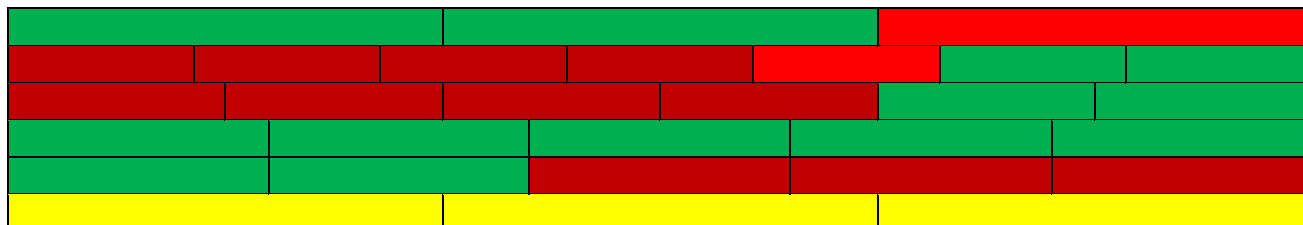
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Roland Morris Disability Questionnaire, ¹⁷ a self-report measure considered by many authors to be the 'gold standard' in low back pain trials. The questionnaire scores from 0, representing no low back pain related disability, to 24, representing maximum low back pain-related disability. Pain intensity, measured by the Roland Morris Pain Rating Scale, an ordinal scale varying from 0 (no pain), to 6 (almost unbearable pain), was also reported.	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	<u>Y</u>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
5.3 ... multiple analyses of the data?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
Risk-of-bias judgement	5.1NI ->5.2NI ->5.3NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental



Nome dello studio	Cook 2013
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 2 bracci di intervento No intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 149 reclutati da 17 fisioterapisti di 16 differenti ambulatori privati/ospedalieri/universitari negli USA GRUPPI: 2 da 76:73 ETA (anni): 46,1(14,5); 50,3(15,1) media (anni): 48,1 SESSO (%F): 46%; 60% media (%F): 53% DOLORE (NPRS 0/10): 5,1(2,2); 5,3(1,9) media (NPRS 0/10): 5,2 DISABILITA (ODI): 28,7(14,2); 32,6(17,1) media (ODI): 30,6 SF-36 -- DURATA (sett): 30,2(64,6); 37,7(125,4) media (sett): 34,6 CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico meccanico, riduzione del dolore o aumento del ROM durante l'esame dei movimenti passivi accessori, età >18 CRITERI DI ESCLUSIONE: red flags, segni/sintomi neurologici, osteoporosi, gravidanza, chirurgia spinale, assenza alla visita di follow up
INTERVENTO (Manipolazione Spinale)	TERAPISTA: fisioterapisti con specializzazione in terapia manuale o membri della American Academy of Orthopaedic Manual Physical Therapists TRATTAMENTO: manipolazione spinale (side-lying rotational manipulation, supine anterior superior iliac spine thrust manipulation) SEDUTE: 6,6 visite in media in 33,8 giorni in media INTERVENTI ADDIZIONALI: programma di esercizi standard per le prime 2 sedute. Nelle sessioni successive alla seconda, autorizzazione ad aggiungere trattamenti a quelli stabiliti per il benessere del paziente. Esercizi domiciliari di stretching degli ischio-crurali e piriforme, gatto/cammello in quadrupedia ed estensioni lombari da prono. 10 ripetizioni per 3 volte al giorno. A discrezione del terapeuta se continuarli o meno in seguito alla seconda seduta.
CONTROLLO 1 (Mobilizzazione passiva)	TERAPISTA: fisioterapisti con specializzazione in terapia manuale o membri della American Academy of Orthopaedic Manual Physical Therapists TRATTAMENTO: mobilizzazioni lombari secondo Maitland, passive, a bassa velocità e nel range fisiologico di movimento. Applicate al livello lombare doloroso. SEDUTE: 7,2 visite in media in 37,6 giorni in media INTERVENTI ADDIZIONALI: programma di esercizi standard per le prime 2 sedute. Nelle sessioni successive alla seconda, autorizzazione ad aggiungere trattamenti a quelli stabiliti per il benessere del paziente. Esercizi domiciliari di stretching degli ischio-crurali e piriforme, gatto/cammello in quadrupedia ed estensioni lombari da prono. 10 ripetizioni per 3 volte al giorno. A discrezione del terapeuta se continuarli o meno in seguito alla seconda seduta.
OUTCOMES	PRIMARIO: NPRS, ODI (We estimated a medium effect (0.30) of TM greater than NTM at discharge. Using a two-way mixed model, multivariate analysis of covariance (MANCOVA), with a 2 group design and 3 time points, while controlling for 2 covariates, and targeting a power of 80% and

	an alpha level of 0.05, we estimated the need for 126 total subjects in this trial. To allow for a drop out percentage of 20%, we targeted 148 subjects for enrollment.) SECONDARI: FABQ-w, percentuale di recupero soggettivo 0-100% FOLLOW UP: 0, 2° visita, dimissioni
RISULTATI	NPRS (dimissioni): Manipolazione 1,8(1,8); Mobilizzazione passiva 1,9(1,5) Differenze fra i gruppi: P=0,66 ODI (dimissioni): Manipolazione 14,9(13,9); Mobilizzazione passiva 17,2(13,1) Differenze fra i gruppi: P=0,31
CONCLUSIONI	Lo studio non ha trovato differenze per quanto riguarda dolore, disabilità, percentuale di recupero, visite totali, giorni di riabilitazione fra i due interventi applicati su soggetti con un LBP di tipo meccanico.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Once consented, the treating physiotherapist randomly allocated the patient to a TM or NTM treatment group with the roll of a die (1,3,5 = thrust, 2,4,6 = non-thrust). No blocking procedures were used. Neither physiotherapist nor patients were blinded to group allocation. *nonostante non ci fosse cieco da parte del paziente e del terapeuta, la allocazione tramite il lancio del dado si reputa random e quindi non modificabile in base a preferenze e per tanto viene considerato a basso rischio di bias	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	There were no significant differences in any of the baseline characteristics between the two groups.	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	1.1Y ->1.2Y ->1.3N	Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Neither physiotherapist nor patients were blinded to group allocation. Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		N
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/NI to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	When only one follow up measure was captured, intention to treat analysis was used.	Y
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Crossed Over (n=29) $29/149 = 0,19\%$	NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y -> 2.2Y -> 2.3N -> 2.4NA -> 2.5NA -> 2.6Y -> 2.7NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Neither physiotherapist nor patients were blinded to group allocation.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Patients in both treatment groups received a standardized home exercise program of hamstring/piriformis stretches, quadruped cat/camel, and prone press-ups for lumbar extension. These exercises were to be performed 3 times each day for 10 repetitions each through the first 2 sessions of care and then could be modified or eliminated at the therapist's discretion beyond the second visit.	Y
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	*Errate credenze o spiegazioni del meccanismo alla base della manipolazione potrebbero influire sull'outcome e andrebbero verificate	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Crossed Over (n=29) 29/149 = 0,19%	PN
2.6. <u>If N/PN/Ni to 2.3 or 2.5 or Y/PY/Ni to 2.4:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	When only one follow up measure was captured, intention to treat analysis was used.	PY
Risk-of-bias judgement	2.1Y -> 2.2Y -> 2.3Y -> 2.4PY -> 2.5PN -> PY	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	149/154 -> 96,7%	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		<u>NA</u>
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA
3.5 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1Y ->3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

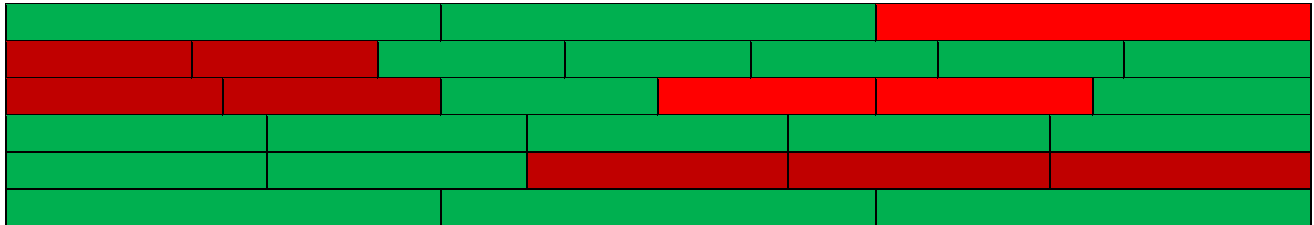
Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	The self-report questionnaires included the Numerical Pain Rating Scale (NPRS) (Kamper et al., 2009), which was used to capture the patient's level of pain using an 11-point ordinal scale ranging from 0 "no pain" to 10 "worst pain imaginable." A two point change score represents a meaningful change (Childs et al., 2005). The FABQ-w (Waddell et al., 1993) was used to quantify the patient's fear of pain and beliefs about avoiding activity. FABQ-w change scores were calculated by subtracting the data collected after the second visit from the baseline scores. The Oswestry Disability Index (ODI) (Fairbank et al., 1980) was used to measure disability. A 50% reduction in the ODI or greater from baseline has been considered a clinically important outcome (Fritz et al., 2009).	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Towards null

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	The study was a randomized controlled trial (RCT) registered within clinicaltrials.gov#NCT01438203.	<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>N</u>
5.3 ... multiple analyses of the data?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Towards null

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable



Nome dello studio	Mohseni 2006
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 2 bracci di intervento Intervento sham?
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 112 reclutati nei dipartimenti fisioterapici degli ospedali di Norfolk e Norwich GRUPPI: 2 da 56:56 ETA (anni): 34,8(10,6); 37,2(10,2) media (anni): 36 SESSO (%F): 34%; 32%; media (%F): 33% DOLORE (VAS 100mm): 65(19); 63(19) media (VAS 100mm): 64 DISABILITA (ODI): 30,8(12,7); 32,2(14,9) media (ODI):31,5 SF-36 -- DURATA (mesi): 35,9(48,3); 50,8(62,9) media (mesi): 43,3 CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico, età compresa fra 18 e 55 anni, segni e sintomi provenienti dal rachide lombare e non altri organi, buona salute generale riferita, capaci di comprendere e parlare inglese. CRITERI DI ESCLUSIONE: disordini subdoli e malessere, ernie del disco franche, osteoporosi, cause viscerali, infezioni, disordini sistemici muscolo scheletrici, pregressa manipolazione spinale o trattamento con ultrasuoni, compressione nervosa o deficit neurologici, dolore radicolare, deficit di sensibilità, perdita di forza o riflessi, pregressa chirurgia spinale, pregresse fratture vertebrali o anomalie strutturali, tumori, gravidanza, problemi cardiaci influenzabili da elettrostimolazioni, disabilità riconosciuta.
INTERVENTO (Manipolazione spinale)	TERAPISTA: Fisioterapista specializzato membro della "Manipulation Association of the Chartered Society of Physiotherapy" TRATTAMENTO: side-lying rotational manipulation come descritto da Maitland e con il lato da manipolare sopra SEDUTE: 1° seduta di 40min, successive di 20min. In media 4 sessioni (da 2 a 7 sessioni), 1-2 volte a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: il terapeuta ha segnato alcuni esercizi, in base alla propria valutazione, tra quelli forniti dal PhysioTools e li ha raccomandati
CONTROLLO (ultrasuoni)	TERAPISTA: Fisioterapista TRATTAMENTO: ultrasuono continuo con un'intensità fra 1,5 e 2,5 "W/cm² impostato ad una frequenza di 1MHz per 5-10 minuti in base all'area da trattare SEDUTE: 1° seduta di 40min, successive di 20min. In media 6 sessioni (da 3 a 11 sessioni), 1-2 volte a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: il terapeuta ha segnato alcuni esercizi, in base alla propria valutazione, tra quelli forniti dal PhysioTools e li ha raccomandati
OUTCOMES	PRIMARIO: One hundred and twenty patients were recruited and randomised into two groups of 60. This sample size was estimated on the basis of: (1) the power of the study $1-\beta = 80\%$; (2) to detect the effect size of $d = 0.5$; (3) a significance level of $\alpha < 0.05$; and (4) a 95% confidence interval that gave 50 participants for each group. Allowing for 20% loss to followup,

	60 participants were included in each group. SECONDARI: VAS, ODI, ROM lombare, EMG FOLLOW UP: post-trattamento, 6 mesi
RISULTATI	ODI (post-trattamento) riduzione: Manipolazione 17,9(14,0 – 21,8); Controllo 10,1(6,2 – 13,9) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P <0,0001; Controllo P=0,016 Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo P<0,001 VAS (post-trattamento) riduzione: Manipolazione 41,6(34,2 – 49,6); Controllo 25,1(17,7 – 32,5) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P <0,0001; Controllo P=0,012 Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo P<0,001 ODI (6 mesi) riduzione: Manipolazione 16,7(11,1 – 22,3); Controllo 11,5(5,6 – 17,3) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P =0,003; Controllo P=0,017 Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo P<0,001 VAS (6 mesi) riduzione: Manipolazione 37,9(27,7 – 48,1); Controllo 22,8(12,4 – 33,2) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P <0,001; Controllo P=0,019 Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo P<0,001
CONCLUSIONI	I risultati dello studio indicano che la manipolazione spinale con un programma di esercizi, possa essere un'opzione terapeutica per i pazienti con LBP cronico. I partecipanti del gruppo di intervento hanno mostrato maggiori benefici di quelli del gruppo di controllo sia nel breve che nel lungo periodo. I risultati suggeriscono che i cambiamenti significativi in entrambi i gruppi siano dovuti alla selezione di una ben definita popolazione di CLBP con specifici criteri di inclusione ed esclusione

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	The participants who met the inclusion and exclusion criteria were assigned a number according to a block-style randomisation scheme	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>PY</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Non significative le differenze alla baseline (Table 1)	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	1.1NI ->1.2PY ->1.3N	Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		N
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/Ni to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	120 patients were eligible and agreed to take part in the study. One hundred and twelve patients out of 120 completed the study. Eight patients dropped out during treatment due to family problems ($n = 1$), psychological problems ($n = 1$), thoracic pain ($n = 1$), cointervention ($n = 1$), moving residence ($n = 2$) and loss of contact ($n = 2$). 4 gruppo A e 4 gruppo B.	NI
2.7 <u>If N/PN/Ni to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NI
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3N ->2.4NA ->2.5NA ->2.6NI ->2.7NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	As recommended by Schneiders et al. [35], patients were given a written set of exercises generated by the PhysioTools computer package (PhysioTools, Finland), available in most physiotherapy departments in the UK. The physiotherapist chose exercises most appropriate for each individual patient's condition.	<u>Y</u>
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	*Errate credenze o spiegazioni del meccanismo alla base della manipolazione potrebbero influire sull'outcome e andrebbero verificate	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	120 patients were eligible and agreed to take part in the study. One hundred and twelve patients out of 120 completed the study. Eight patients dropped out during treatment due to family problems ($n = 1$), psychological problems ($n = 1$), thoracic pain ($n = 1$), cointervention ($n = 1$), moving residence ($n = 2$) and loss of contact ($n = 2$). 4 gruppo A e 4 gruppo B.	<u>PY</u>
2.6. <u>If N/PN/Ni to 2.3 or 2.5 or Y/PY/Ni to 2.4:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NI
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3PY ->2.4PY ->2.5PY ->2.6NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	120 patients were eligible and agreed to take part in the study. One hundred and twelve patients out of 120 completed the study. 93% Eight patients dropped out during treatment due to family problems ($n = 1$), psychological problems ($n = 1$), thoracic pain ($n = 1$), cointervention ($n = 1$), moving residence ($n = 2$) and loss of contact ($n = 2$). 4 gruppo A e 4 gruppo B.	<u>PY</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?	4 gruppo A e 4 gruppo B.	<u>NA</u>
3.5 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1PY ->3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

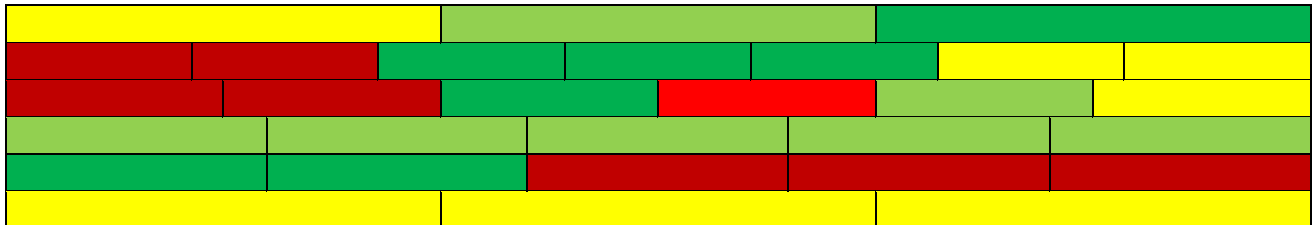
Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Patients were asked to rate the intensity of their pain during the last week on a visual analogue scale consisting of a 100-mm line anchored with the words 'no pain' at one end and 'unbearable pain' at the other [36]. Functional disability was measured on the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
5.3 ... multiple analyses of the data?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Risk-of-bias judgement	5.1NI ->5.2NI ->5.3NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable



Nome dello studio	Ghroubi 2009
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 2 bracci di intervento 1 intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 85 Soggetti reclutati nel dipartimento specializzato nel LBP cronico al servizio di "Physical Medicine and Rehabilitation, Habib-Bourguiba Hospital and Research Unit, Université du Sud, Sfax, Tunisia" GRUPPI: 2 da 50:35 ETA (anni): 39,3(11,8); 36,9(7,3) media (anni): 38,3 SESSO (%F): 82%; 77% media (%F): 79,9% DOLORE (VAS 100mm): 69,3(17,11); 63,8(19,3) media (VAS 100mm): 67,0 DISABILITA (ODI): 15,3(6,1); 12,8(5,8) media (ODI): 14,2 SF-36 -- DURATA (mesi): 19,4(7,8); 17,4(6,8) media (mesi): 18,5 CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico, età 18-55 anni, che hanno chiesto consulenza per un singolo episodio di LBP cronico, che all'esame palpatorio della colonna abbiano riportato contrazioni dei muscoli paravertebrali e/o disfunzioni intervertebrali minori CRITERI DI ESCLUSIONE: Storia di patologie maligne o infiammatorie, episodi traumatici nelle 6 settimane precedenti, osteoporosi, sciatica o dolore irradiato ai glutei, spondilolistesi, scoliosi, chirurgia spinale pregressa, disturbi psichiatrici o gravidanza
INTERVENTO (Manipolazione spinale)	TERAPISTA: dottore specializzato in questo ambito TRATTAMENTO: valutazione iniziale e manipolazione (non specificata), scelta in base a quanto trovato durante l'esame fisico SEDUTE: 4 sessioni in un mese, una a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: -
CONTROLLO (Manipolazione sham)	TERAPISTA: dottore specializzato in questo ambito TRATTAMENTO: posizione pre-manipolativa della colonna senza effettuare un vero impulso SEDUTE: 4 sessioni in un mese, una a settimana INTERVENTI ADDIZIONALI: -
OUTCOMES	PRIMARIO: ? SECONDARIO: VAS, ODI (Validated Arabic-speaking), soddisfazione su scala 0-100 FOLLOW UP: 0, 1, 2 mesi
RISULTATI	ODI (1 mese): Manipolazione 12,2(5,7); Controllo 12,2(5,1) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P <0,001; Controllo P=NS VAS (1mese): Manipolazione 36,6(18,2); Controllo 63,2(21,3) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione P<0,0001; Controllo P=NS

	ODI (2 mese): Manipolazione 11,8(5,2); Controllo 12,2(5,2) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione $P < 0,001$; Controllo $P = NS$ VAS (2mese): Manipolazione 39,6(15,2); Controllo 61,2(21,1) Miglioramenti Intragruppo vs propria baseline: Manipolazione $P < 0,001$; Controllo $P = NS$
CONCLUSIONI	Questo studio suggerisce che le manipolazioni vertebrali siano utili ed efficaci nel trattamento del LBP cronico nel breve periodo.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	The patients were randomised by drawing lots into two groups The patients were unaware of which treatment they received.	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Comparison of the two groups in terms of age, gender, date of onset of symptoms, findings on initial examination, intensity of initial pain, degree of functional consequences of the pain, practice or not of sporting activity, type of work and medication showed no significant difference (Tables 1 and 2).	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	1.1Y ->1.2Y ->1.3N	Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		N
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/NI to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	A visual analogue scale for satisfaction was used after treatment for both groups, which asked about overall satisfaction with the treatment. 34.23 ± 14.47 Manipolazione vs 35.14 ± 16.15 Manipolazione Sham 85 soggetti baseline e 85 soggetti nei risultati, nessun cambio gruppo.	Y
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y -> 2.2Y -> 2.3N -> 2.4NA -> 2.5NA -> 2.6Y -> 2.7NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	On the first consultation and before any treatment, a clinical examination was undertaken by a doctor experienced in this field.	PY
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	*Errate credenze o spiegazioni del meccanismo alla base della manipolazione potrebbero influire sull'outcome e andrebbero verificate	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	85 soggetti baseline e 85 soggetti nei risultati, nessun cambio gruppo.	Y
2.6. <u>If N/PN/NI to 2.3 or 2.5 or Y/PY/NI to 2.4:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3PY ->2.4PY ->2.5Y ->2.6NA	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	85 soggetti baseline e 85 soggetti nei risultati, nessun cambio gruppo.	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA
3.5 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1Y ->3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

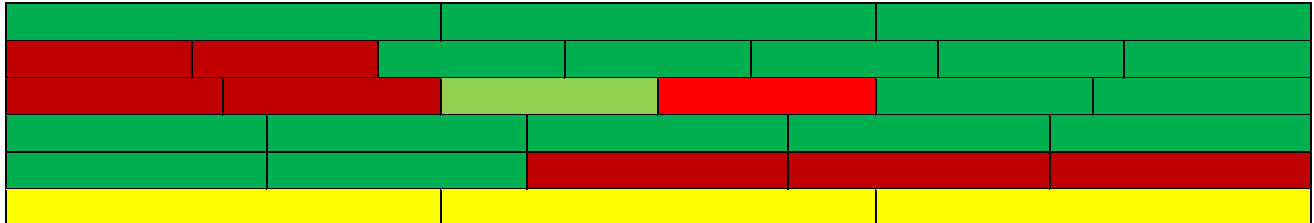
Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Pain intensity was measured by a visual analogue scale (VAS) with reference to the week preceding the consultation (a line 10-cm long, one end representing freedom from pain, the other the 'maximum pain imaginable'). Several studies have shown that this scale has good reliability and validity. ^{19–22} The functional consequences of the pain were evaluated using the Oswestry score (commonly used in scientific studies and validated in several languages). ²³ In this instance, it was adapted to an Arabic-speaking Tunisian population. ²⁴	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
5.3 ... multiple analyses of the data?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Risk-of-bias judgement	5.1NI ->5.2NI ->5.3NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable



Nome dello studio	Senna 2011
METODI	RCT Pragmatico Disegno parallelo a 3 bracci di intervento 1 intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 88 del dipartimento ambulatoriale di riabilitazione e reumatologia del Mansoura University Hospital GRUPPI: 3 da 25:26:37 ETA (anni): 41,6(11); 42,3(9,6); 40,2(11,6) media (anni): 41,5 SESSO (%F): 24%; 24,3%; 26,9% media (%F): 25% DOLORE (VAS 100mm): 42,8(14); 41,2(13,2); 41,8(20,0) media (VAS 100mm): 41,8 DISABILITA (ODI): 39,6(13,0); 38,1(12,2); 38,6(18,2) media (ODI): 38,6 SF-36 28,2(6,5); 27,4(6,1); 27,7(9,7) media (SF-36): 27,7 DURATA (mesi): 18,4(4,7); 18,8(4,7); 18,3(4,6) media (mesi): 18,5 CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico aspecifico, età >20 e <60 CRITERI DI ESCLUSIONE: red flags, segni/sintomi neurologici, deformità strutturali, spondilolistesi, stenosi spinale, spondilite anchilosante, osteoporosi, chirurgia lombare o glutea, dolore diffuso tipo fibromialgia, disordini psichiatrici o deficit cognitivi, obesità, gravidanza, storia di manipolazione pregressa
INTERVENTO (Manipolazione Spinale)	TERAPISTA: medici con dottorato di ricerca, ben addestrati, con più di 10 anni di esperienza nel gestire problematiche lombari e membri dello staff del dipartimento di Reumatologia e Riabilitazione della Mansoura University. TRATTAMENTO: manipolazione bilaterale iniziando dal lato più sintomatico. Massimo 2 tentativi qualora non ci fosse stato pop sound. SEDUTE: 12 sessioni il primo mese. 1 sessione ogni 2 settimane per i successivi 9 mesi. INTERVENTI ADDIZIONALI: Esercizi di tilt pelvico. 10 ripetizioni dopo ogni manipolazione (reale o sham) e 10 ripetizioni per 3 volte i giorni in cui non subiscono il trattamento. Educazione terapeutica nel primo mese.
CONTROLLO 1 (Manipolazione Spinale solo per il primo mese)	TERAPISTA: medici con dottorato di ricerca, ben addestrati, con più di 10 anni di esperienza nel gestire problematiche lombari e membri dello staff del dipartimento di Reumatologia e Riabilitazione della Mansoura University. TRATTAMENTO: manipolazione bilaterale iniziando dal lato più sintomatico. Massimo 2 tentativi qualora non ci fosse stato pop sound. SEDUTE: 12 sessioni il primo mese INTERVENTI ADDIZIONALI: Esercizi di tilt pelvico. 10 ripetizioni dopo ogni manipolazione (reale o sham) e 10 ripetizioni per 3 volte i giorni in cui non subiscono il trattamento. Educazione terapeutica nel primo mese.
CONTROLLO 2 (Manipolazione Sham)	TERAPISTA: medici con dottorato di ricerca, ben addestrati, con più di 10 anni di esperienza nel gestire problematiche lombari e membri dello staff del dipartimento di Reumatologia e Riabilitazione della Mansoura University. TRATTAMENTO: Tecniche manipolative ma applicate con meno forza mirate ad evitare di proposito l'area da trattare per garantire una ridotta probabilità di effetto terapeutico

	SEDUTE: 12 sessioni il primo mese
	INTERVENTI ADDIZIONALI: Esercizi di tilt pelvico. 10 ripetizioni dopo ogni manipolazione (reale o sham) e 10 ripetizioni per 3 volte i giorni in cui non subiscono il trattamento. Educazione terapeutica nel primo mese.
OUTCOMES	PRIMARIO: ? no calcolo sample size SECONDARI: ODI, VAS, SF-36, domande soggettive sul miglioramento con punteggio da 1 (migliore) a 5 (peggiore), Schober test modificato, misura della flessione laterale FOLLOW UP: 0, 1, 4, 7, 10 mesi
RISULTATI	ODI (1 mese): Manipolazione 24,6(1,57); Controllo2 32,5(2,0) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P=0,007 VAS (1 mese): Manipolazione 29,4(1,1); Controllo2 33,1 (1,1) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P=0,034 ODI (4 mese): Manipolazione 23,1 (1,6); Controllo1 29,8 (2,1); Controllo2 33,4(2,1) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P<0,001 VAS (4 mese): Manipolazione 25,8 (1,2); Controllo2 35,1 (1,2) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P=0<0,001 ODI (7 mese): Manipolazione 22,3(1,6); Controllo2 35,3(2,1) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P<0,001 VAS (7 mese): Manipolazione 25,3(1,6); Controllo2 36,8(1,3) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P<0,001 ODI (10 mese): Manipolazione 20,6(1,5); Controllo2 37,4(2,2) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P<0,001 VAS (10 mese): Manipolazione 23,5(1,5); Controllo2 38,2(2,1) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo2 P<0,001 *(SE)
CONCLUSIONI	La manipolazione spinale è un trattamento efficace per il LBP cronico aspecifico. Per avere risultati a lungo termine, questo trial suggerisce di mantenere il trattamento oltre il periodo intensivo iniziale

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomization was performed using sequential-sealed envelopes prepared before enrollment of the patients. Patients were randomized twice, first for the treating clinician and second for the treatment group. Then, first envelope was opened, and only the treating fellow subsequently opened the sealed second envelope and recorded the allocation of patients as they entered the trial. Patients who were manipulated by one physician were assessed throughout all the trial follow-up intervals by the other physician who was completely blind to group assignment of patients being assessed. Patients were not allowed to talk about the type of care they received.	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	the three groups of patients were similar at baseline evaluation (Tables 1 and 2)	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	1.1Y ->1.2Y ->1.3N	Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		N
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/NI to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Cases with missing values pose an important challenge in this study. Simply discarding these cases , by the method of listwise deletion, could render our analysis inaccurate. Multiple imputation is a statistical technique for handling and analyzing incomplete data sets, that is, data sets for which some entries are missing.	PY
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1PY-> 2.2Y ->2.3N ->2.4NA ->2.5NA ->2.6PY ->2.7NA	High
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Giustificato dal tipo di intervento del trial. L'unico modo per tenere in cieco i pazienti sarebbe l'anestesia, ma questo co-intervento è stato volutamente escluso perchè influenzerebbe in maniera significativa il setting del trial	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Patients in all treatment groups will be instructed in a pelvic tilt ROM exercise after manipulation (or sham manipulation).	<u>Y</u>
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	*Errate credenze o spiegazioni del meccanismo alla base della manipolazione potrebbero influire sull'outcome e andrebbero verificate	PY
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Five patients (of the 93 patients who underwent the baseline evaluation) withdraw during the first phase before the start of the sessions. The remainder 88 patients were evaluated at baseline, entered the subsequent sessions and had completed the phase-1 treatment and then reevaluated at the end of phase 1. Of these 88 patients, 80 patients were evaluated at the 4th month, 71 patients at 7th month, and 60 patients at the 10th month.	PN
2.6. <u>If N/PN/Ni to 2.3 or 2.5 or Y/PY/Ni to 2.4:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Multiple imputation is a statistical technique for handling and analyzing incomplete data sets, that is, data sets for which some entries are missing. The purpose of multiple imputation is to generate possible values for missing values, thus creating several "complete" sets of data. Application of the technique requires three steps: imputation, analysis, and pooling. In our study, the variables containing the missing data are operated to generate five complete data sets other than the original dataset (imputation step). The five complete data sets are computed and analyzed (analysis step). The results of the analyses are provided and a "pooled" output that estimates what the results would have been if the original dataset had no missing values (pooling step).	<u>PY</u>
Risk-of-bias judgement	2.1PY -> 2.2Y -> 2.3Y -> 2.4PY -> 2.5PN -> 2.6PY	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Five patients (of the 93 patients who underwent the baseline evaluation) withdraw during the first phase before the start of the sessions. The remainder 88 patients were evaluated at baseline, entered the subsequent sessions and had completed the phase-1 treatment and then reevaluated at the end of phase 1. Of these 88 patients, 80 patients were evaluated at the 4th month, 71 patients at 7th month, and 60 patients at the 10th month.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	20 pazienti hanno declinato il follow-up vs 7 e vs 6	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?	Sham SMT no.= 40 No maintained SMT no.= 27 Maintained SMT no.= 26 Analyzed no.=20 Analyzed no.=20 Analyzed no.=20	Y
3.5 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		PY
Risk-of-bias judgement	3.1N ->3.2N ->3.3PY ->3.4Y ->3.5PY	High
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Away from null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

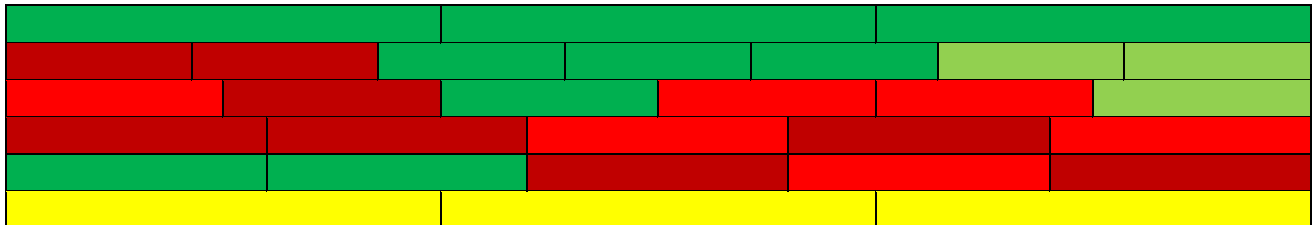
Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	The primary endpoint was the patient's self-evaluation of their disability status by use of the Oswestry disability questionnaire after maintained SMT for 10-month period (Table 1) .	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Partial information given to our participants consisted of not informing them about the existence of a placebo, participants were aware that different procedures were being compared but not that one treatment was a control. Thus, participants could reasonably expect an improvement regardless of treatment received. To overcome the difficulties in maintaining blinding of participants in the phase of maintenance, participants in the maintained SMT, and control arms did not attend treatment and assessment concurrently and both are not informed about the purpose of the study.	PY
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4PY ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	NI
5.3 ... multiple analyses of the data?	Sembra lineare il disegno del trial, tuttavia non è presente un protocollo per confermare	<u>NI</u>
Risk-of-bias judgement	5.1NI ->5.2NI ->5.3NI	Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable



Nome dello studio	Haas 2014
METODI	RCT Pragmatico Disegno a 4 gruppi con 2 interventi singoli o sovrapposti in % diversa Semi intervento sham
PARTECIPANTI	SOGGETTI: 391 reclutati attraverso craigslist, mail e giornali locali Marzo 2007 a Maggio 2010 e trattati in 9 cliniche chiropratiche di Portland, USA GRUPPI: 4 da 100:97:99:95 ETA (anni): 41,2(13,8); 41,8(14,0); 41,4(14,8); 40,9(14,1) media (anni): 41,3(14,1) SESSO (%F):52%; 49%; 49%; 49% media (%F): 50% DOLORE (Von Korff 0-100): 51,5(16,8); 51,6(17,5); 51,0(18,2); 52,2(16,3) media (Von Korff 0-100): 51,6(17,2) DISABILITA (Functional disability 0-100): 45,2(21,8); 46,1(23,4); 44,8(24); 45,2 (21,8) media (Functional disability 0-100): 45,3(22,7) SF-36 (SF-12 Physical health component, SF-12 Mental health component) DURATA (mesi): 12,5(9,5); 11,7(10,4); 11,2(9,8); 11,6(9,5)) media (annii): 11,8(9,8) CRITERI DI INCLUSIONE: LBP cronico, con un minimo di 25/100 in una scala da 100mm per il LBP per prevenire effetto pavimento CRITERI DI ESCLUSIONE: pregressi trattamenti di terapia manuale nei 3 mesi precedenti o controindicazioni al trattamento o complicanze come cancro, patologie spinali, artropatie infiammatorie, disordini autoimmuni, condizioni anticoagulanti, problematiche neurodegenerative, dolore irradiato al di sotto del ginocchio, dolore viscerale, gravidanza e disabilità riconosciuta
INTERVENTO (Manipolazione spinale)	TERAPISTA: 1 di 12 chiropratici con 4-24 anni di esperienza. I chiropratici sono stati selezionati per le loro conosciute abilità e pregressa esperienza nei trial dall'autore. TRATTAMENTO: Manipolazione spinale HVLA nella zona lombare e di transizione lombo-toracica, prevalentemente in side-posture position SEDUTE: 18 sessioni da 15 minuti, 3 volte a settimana per 6 settimane INTERVENTI ADDIZIONALI: 5 minuti di impacchi con acqua calda per rilassare la muscolatura spinale e 5 minuti di ultrasuoni ad intensità molto bassa e non continua (20% duty cycle, 0,5 watts/cm²), usati come intervento quasi-sham per aumentare la credibilità e l'aderenza al trattamento
CONTROLLO 1 (Manipolazione spinale 66% e 33% massaggio leggero controllo)	TERAPISTA: 1 di 12 chiropratici con 4-24 anni di esperienza. I chiropratici sono stati selezionati per le loro conosciute abilità e pregressa esperienza nei trial dall'autore. TRATTAMENTO: 12 sedute Manipolazione spinale HVLA nella zona lombare e di transizione lombo-toracica, prevalentemente in side-posture position 6 sedute Massaggio leggero che consisteva in uno sfioramento dell'area riferita sintomatica. Più leggero come pressione e più breve delle normali raccomandazioni. Un intervento quindi minimo ma non può essere considerato totalmente sham in quanto è presente contatto con il paziente e nella zona sintomatica. SEDUTE: 18 sessioni da 15 minuti, 3 volte a settimana per 6 settimane INTERVENTI ADDIZIONALI: 5 minuti di impacchi con acqua calda per rilassare la muscolatura spinale e 5 minuti di ultrasuoni ad intensità molto bassa e non continua (20% duty cycle, 0,5 watts/cm²), usati come intervento quasi-sham per aumentare la credibilità e l'aderenza al trattamento

CONTROLLO 2 (Manipolazione spinale 33% e 66% massaggio leggero controllo)	TERAPISTA: 1 di 12 chiropratici con 4-24 anni di esperienza. I chiropratici sono stati selezionati per le loro conosciute abilità e pregressa esperienza nei trial dall'autore.
	TRATTAMENTO: 6 sedute Manipolazione spinale HVLA nella zona lombare e di transizione lombo-toracica, prevalentemente in side-posture position 12 sedute Massaggio leggero che consisteva in uno sfioramento dell'area riferita sintomatica. Più leggero come pressione e più breve delle normali raccomandazioni. Un intervento quindi minimo ma non può essere considerato totalmente sham in quanto è presente contatto con il paziente e nella zona sintomatica.
	SEDUTE: 18 sessioni da 15 minuti, 3 volte a settimana per 6 settimane
	INTERVENTI ADDIZIONALI: 5 minuti di impacchi con acqua calda per rilassare la muscolatura spinale e 5 minuti di ultrasuoni ad intensità molto bassa e non continua (20% duty cycle, 0,5 watts/cm ²), usati come intervento quasi-sham per aumentare la credibilità e l'aderenza al trattamento
CONTROLLO 3 (Massaggio leggero controllo)	TERAPISTA: 1 di 12 chiropratici con 4-24 anni di esperienza. I chiropratici sono stati selezionati per le loro conosciute abilità e pregressa esperienza nei trial dall'autore.
	TRATTAMENTO: Massaggio leggero che consisteva in uno sfioramento dell'area riferita sintomatica. Più leggero come pressione e più breve delle normali raccomandazioni. Un intervento quindi minimo ma non può essere considerato totalmente sham in quanto è presente contatto con il paziente e nella zona sintomatica.
	SEDUTE: 18 sessioni da 15 minuti, 3 volte a settimana per 6 settimane
	INTERVENTI ADDIZIONALI: 5 minuti di impacchi con acqua calda per rilassare la muscolatura spinale e 5 minuti di ultrasuoni ad intensità molto bassa e non continua (20% duty cycle, 0,5 watts/cm ²), usati come intervento quasi-sham per aumentare la credibilità e l'aderenza al trattamento
OUTCOMES	PRIMARIO: Von Korff, Functional Disability Scale 0-100 The sample size was determined a priori to have at least 80% power to detect a between-group effect of 10 of 100 points in the two primary outcomes using a twotailed test. It took into consideration a 10% dropout rate. SECONDARI: SF-12 parti mentali e fisiche, sensazione di sgradevolezza del dolore, VAS dello stato di salute, miglioramenti percepiti nel dolore e nella disabilità e giorni di dolore, di disabilità e in cui sono stati assunti farmaci
	FOLLOW UP: 0, 6, 12, 18, 24, 39, 52 settimane
RISULTATI	Von Korff (6 settimane): Manipolazione 30,2(19,0); Controllo1 27,1(14,7); Controllo2 32,3(15,8); Controllo3 34,5(18,4) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 P=NS Functional Disability Scale (6 settimane): Manipolazione 30,1(20,9); Controllo1 25,8(19,3); Controllo2 28,5(20,3); Controllo3 27,0(20,2) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 P=NS Von Korff (12 settimane): Manipolazione 31,4(19,8); Controllo1 29,0(20,8); Controllo2 32,7(19,4); Controllo3 37,9(20,4) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 P<0,025 Functional Disability Scale (12 settimane): Manipolazione 23,4(20,5); Controllo1 22,0(20,7); Controllo2 24,8(18,6); Controllo3 29,2(23,7) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 P<0,05

	Von Korff (18 settimane): Manipolazione 29,3(19,7); Controllo1 30,3(19,3); Controllo2 31,4(18,4); Controllo3 35,7(19,5) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P<0,025$ Functional Disability Scale (18 settimane): Manipolazione 22,4(19,2); Controllo1 22,1(21,5); Controllo2 23,5(19,4); Controllo3 26,1(21,4) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P=NS$ Von Korff (24 settimane): Manipolazione 32,1(20,5); Controllo1 33,7(20,5); Controllo2 32,5(19,8); Controllo3 34,9(20,6) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P=NS$ Functional Disability Scale (24 settimane): Manipolazione 24,1(20,3); Controllo1 24,0(20,4); Controllo2 25,6(21,7); Controllo3 27,1(25,2) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P=NS$ Von Korff (39 settimane): Manipolazione 31,6(21,5); Controllo1 30,2(21,7); Controllo2 32,8(21,5); Controllo3 36,2(21,0) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P=NS$ Functional Disability Scale (39 settimane): Manipolazione 24,1(22,7); Controllo1 21,7(20,5); Controllo2 24,5(22,6); Controllo3 26,2(22,8) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P=NS$ Von Korff (52 settimane): Manipolazione 28,7(20,5); Controllo1 31,9(22,5); Controllo2 30,7(22,4); Controllo3 36,5(21,8) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P<0,025$ Functional Disability Scale (52 settimane): Manipolazione 19,1(18,7); Controllo1 22,4(21,2); Controllo2 22,6(22,4); Controllo3 28,0(23,7) Differenze fra i gruppi: Manipolazione vs Controllo3 $P<0,025$
CONCLUSIONI	Il numero delle manipolazioni spinali effettuate ha un modesto effetto sugli outcome analizzati in soggetti con LBP cronico

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomization was conducted using computer-generated design-adaptive allocation [15,16] to balance six baseline variables across groups: pain and disability scores, age, gender, relative confidence in SMT and massage, and any previous SMT or massage care. Allocation to study groups was hence concealed from all study personnel and participants by requiring entry of data into the computer program collected immediately before randomization (pain, disability, and confidence in treatment success). Patient coordinators called in the allocation variables over the phone to research staff who entered the data into the allocation computer program. The patient coordinator then assigned the participant to group by placing an unmarked sealed envelope identifying care in the patient's clinic file.	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	1.1Y ->1.2Y ->1.3N	Low
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Participants and treating clinicians were not blinded to intervention after randomization.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		N
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.5 <u>If N/PN/NI to 2.4:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	An intention-to-treat analysis was conducted with each participant included in the original allocation group; missing data were imputed using linear interpolation and then last datum was carried forward. Nine participants were omitted from the analysis because they had no follow-up data. A sensitivity analysis with all missing data excluded was conducted for the two primary outcomes.	Y
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3N ->2.4NA ->2.5NA ->2.6Y ->2.7NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Towards null

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Description	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Participants and treating clinicians were not blinded to intervention after randomization.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Participants received a hot pack for 5 minutes to relax spinal muscles followed by 5 minutes for the SMT or control intervention. The visit was completed with 5 minutes of very low-dose pulsed ultrasound (20% duty cycle with 0.5 watts/cm²). This was used as a quasi-sham to enhance treatment credibility and adherence to care Medication use and care from a nonstudy provider for cLBP were balanced across groups at each time point. During the treatment phase, 93% to 97% of participants in each treatment arm refrained from professional care outside the study and 94% to 95% abstained from prescription medication. Thereafter, approximately three-fourths reported no outside professional care at each follow-up; the maximum difference between groups ranged from 4% to 11% of participants. Also, 90% refrained from prescription medication at each follow-up with maximum group differences ranging from 1% to 8%. Nonprescription analgesics were balanced across groups. Confidence in the success of the two interventions was approximately equal and balance across groups.	<u>Y</u>
2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?	The treating chiropractors were also asked to render SMT and control intervention with equal enthusiasm to help balance expectations of treatment success imparted by the practitioner. Protocol standardization and provider equipoise across treatment groups were maintained through quarterly training and monitored by office observation and patient phone interview [14,25].	PN
2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	The study flowchart in Fig. 1 shows strong adherence to care with 90% to 95% of participants attending all 18 study visits. Compliance with data collection was greater than 80% for all follow-up time points. Nine participants were completely lost to follow-up.	<u>Y</u>

2.6. If N/PN/NI to 2.3 or 2.5 or Y/PY/NI to 2.4: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	An intention-to-treat analysis was conducted with each participant included in the original allocation group; missing data were imputed using linear interpolation and then last datum was carried forward. Nine participants were omitted from the analysis because they had no follow-up data. A sensitivity analysis with all missing data excluded was conducted for the two primary outcomes. The prespecified primary analysis consisted of regression models to identify the linear effect of SMT dose (slope=outcome increment/six SMT sessions) and to compare each SMT group to the no-SMT control group (adjusted mean differences). Seemingly unrelated (simultaneous) regression by Zellner [32] was used to model outcomes for the individual time points [33]. In addition, for the primary outcomes only, longitudinal effects across all follow-ups were modeled with generalized estimating equations using unstructured correlation to account for within-person correlation between time points [33].	<u>Y</u>
Risk-of-bias judgement	2.1Y ->2.2Y ->2.3Y ->2.4PN ->2.5Y ->2.6Y	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Towards null

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Description	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	The study flowchart in Fig. 1 shows strong adherence to care with 90% to 95% of participants attending all 18 study visits.	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA
3.5 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	3.1Y ->3.2NA ->3.3NA ->3.4NA ->3.5NA	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Towards null

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Description	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	This report emphasizes the prespecified primary outcomes, the self-reported modified Von Korff pain and disability scales validated by Underwood et al. [26]. The pain score is the average of three 11-point numeric rating scales converted to a 100-point scale: back pain today, worst back pain in the last 4 weeks, and average back pain in the last 4 weeks. The disability score is also the average of three scales: interference with daily activities, social and recreational activities, and the ability to work (outside or around the house).	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	*Le scale di misura sono questionari compilati dai pazienti e che sono al corrente del tipo di intervento ricevuto	Y
Risk-of-bias judgement	4.1N ->4.2N ->4.3Y ->4.4Y ->4.5Y	High
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Description	Response options
5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?	The study was approved by the University of Western States Institutional Review Board (FWA 851). The trial was registered at ClinicalTrials.gov, NCT00376350.	<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	The study was approved by the University of Western States Institutional Review Board (FWA 851). The trial was registered at ClinicalTrials.gov, NCT00376350.	<u>N</u>
5.3 ... multiple analyses of the data?	The study was approved by the University of Western States Institutional Review Board (FWA 851). The trial was registered at ClinicalTrials.gov, NCT00376350.	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Towards null

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Unpredictable

RISK OF BIAS

	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)	Risk of bias due to missing outcome data	Risk of bias in measurement of the outcome	Risk of bias in selection of the reported result
Rasmussen 2008						
Cecchi 2010						
Cook 2013						
Mohseni 2006						
Ghroubi 2009						
Senna 2011						
Haas 2014						

SINTESI DEI RISULTATI

EFFETTO DELLA MANIPOLAZIONE VS INTERVENTO SHAM

Sono stati identificati 4 trial randomizzati controllati che hanno confrontato la manipolazione spinale ad un intervento sham (Mohseni 2006; Ghrouby 2009; Senna 2011; Haas 2014). Gli interventi del gruppo di controllo stabiliti come inerti sono stati: manipolazioni sham (preposizioni manipolative ma senza impulsi, ultrasuoni o massaggio leggero).

Mohseni 2006⁶² ha dimostrato differenze significative confrontando fra i due gruppi per quanto riguarda dolore e disabilità sia post trattamento che in seguito a 6 mesi.

Ghrouby 2009⁶³ ha confrontato i gruppi solo rispettivamente alla propria baseline ed ha notato una differenza statisticamente significativa per gli outcome stabiliti sia ad 1 mese che a 2 mesi. Il gruppo sham ha riportato una differenza non significativa rapportata alla baseline dello stesso.

Senna 2011⁶⁴ paragonando i risultati ottenuti mediante i due interventi ha raffrontato differenze significative a 1 mese, 4 mesi, 7 mesi e 10 mesi sia per quanto riguarda la disabilità che il dolore.

Haas 2014⁶⁵ ha comparato i due gruppi ed ha riscontrato una differenza non significativa a 6, 24 e 39 settimane per gli outcome analizzati, mentre a 12 e 52 settimane la differenza si è dimostrata statisticamente significativa.

Riassumendo quanto trovato negli RCT inclusi, che confrontavano manipolazione con interventi inerti, la smt ha dimostrato migliori outcome e come anticipato, quasi sempre con differenze statisticamente significative.

EFFETTO DELLA MANIPOLAZIONE VS INTERVENTO NO SHAM

La ricerca ha condotto a 3 trial randomizzati controllati che analizzino le differenze fra l'intervento manipolativo ed una terapia non inerte (Rasmussen 2008; Cecchi 2010; Cook 2013). Gli autori della revisione hanno stabilito come interventi no sham, quelli nei quali siano stati utilizzati trattamenti efficaci. In particolare i gruppi di controllo prevedevano esercizio terapeutico, mobilizzazione passiva, back school e fisioterapia individuale.

Rasmussen 2008⁶⁶ paragonando i due gruppi non ha riportato differenze statisticamente significative sia a 1 mese che ad 1 anno per quanto riguarda il dolore.

Cecchi 2010⁶⁷ confrontando gli outcome stabiliti nei 2 interventi alle dimissioni e a 12 mesi ha raffrontato differenze statisticamente significative.

Cook 2013⁶⁸ analizzando i risultati ottenuti alle dimissioni per quanto concerne dolore e disabilità alle dimissioni, non ha rinvenuto differenze statisticamente significative.

Dei 3 studi approfonditi quindi solamente 1 ha riportato delle differenze non imputabili al caso con una probabilità uguale o maggiore al 95%.

DISCUSSIONE

ANALISI DELLE EVIDENZE

Outcome Dolore

	Quality Assessment							Quality
	N°	Design studi	Limitations (RoB)	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	
Vs SHAM	4	RCT	Serious	Serious	Not serious	Serious	N. V.	LOW ⊕⊕○○ [?] [?] TM
Vs NO SHAM	3	RCT	Serious	Serious	Not serious	Serious	N. V.	VERY LOW ⊕○○○

Outcome Disabilità

	Quality Assessment							Quality
	N°	Design studi	Limitations (RoB)	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	
Vs SHAM	4	RCT	Serious	Serious	Not serious	Serious	N. V.	LOW ⊕⊕○○ [?] [?] TM
Vs NO SHAM	3	RCT	Serious	Serious	Not serious	Serious	N. V.	VERY LOW ⊕○○○

L'analisi delle evidenze è stata effettuata mediante lo strumento GRADE, in particolare la versione approvata e rivista di Ottobre 2013. Per compilarla gli autori hanno seguito le indicazioni presenti sull'HANDBOOK GRADE .

Il risultato finale ha fornito prove di efficacia di livello basso e molto basso. Analizzando nello specifico sono stati 3 i punti critici: Risk of bias, inconsistenza e imprecisione.

Limitations (RoB)

Per quanto riguarda le limitazioni, quindi il risk of bias, è stato affrontato in maniera esaustiva nei capitoli precedenti. Il problema insorge principalmente dalla mancanza di cecità, dalla presenza di PRO (patient reported outcome) e in diversi studi dalla mancanza di un protocollo antecedente.

Inconsistency

L'inconsistenza ha penalizzato il valore delle prove di evidenza in quanto mancano delle linee guida stabilite su come condurre l'intervento. I trattamenti sono stati eseguiti da professionisti diversi, setting diversi, tempistiche e dosaggi diversi. Si evince quindi la necessità di standardizzare la prestazione erogata. Urge anche la necessità di definire un'ideale intervento sham, che possa essere utilizzato nel gruppo di controllo. Il problema nel definire un adeguato trattamento sham un trial di terapia manuale è dato da diversi fattori: contesto, tocco dell'operatore, durata, credenze del paziente.

Imprecision

L'imprecisione di alcuni studi ha ridotto la qualità delle evidenze. Diversi trial presenti nella revisione sistematica presentano infatti un sample size non adeguato. La procedura standard prevede infatti che venga definito a priori il calcolo della numerosità campionaria mediante le caratteristiche psicometriche dell'outcome primario.

Large magnitude of effect

Il fattore che ha permesso di ottenere un valore basso e non molto basso negli studi che venivano confrontati al trattamento sham è stata la grandezza dell'effetto confrontato fra intervento e gruppo di controllo.

RIASSUNTO DEI RISULTATI PRINCIPALI

La revisione sistematica ha portato alla conclusione che, con una raccomandazione di livello basso/molto basso, la manipolazione spinale effettuata su soggetti con lombalgia cronica, porti benefici significativi su disabilità e dolore nel breve e lungo termine se comparata ad un trattamento inerte; paragonata ad altri trattamenti efficaci non porta a differenze statisticamente significative.

PUNTI DI FORZA DELLA REVISIONE

Un punto di forza della revisione è sicuramente la sensibilità della ricerca (vedi paragrafo "Sensibilità della ricerca") che ha portato ad un elevatissimo numero di risultati, assicurando gli autori di non perdere RCT fondamentali.

L'ampiezza della ricerca è stata filtrata tramite una rigidissima selezione dei trial randomizzati controllati. Le review e meta-analisi precedenti presenti in letteratura, hanno infatti deciso di includere molti studi che gli autori hanno scartato per diversi motivi esplicitati (vedi Tabella "Aggiornamento delle evidenze Febbraio 2019").

Un vanto della revisione è sicuramente l'utilizzo dei nuovi e più recenti strumenti a disposizione (Versione di Marzo 2019 del Risk of Bias 2.0, ultima versione disponibile del GRADE). E per compilarli gli autori si sono avvalsi dei più moderni Handbook disponibili.

LIMITI DELLA REVISIONE

La review presenta diversi limiti intrinseci a come sono svolti gli RCT inclusi. La più importante criticità è sicuramente la disparità di come vengono svolti i trial randomizzati controllati che investigano questo intervento. Il trattamento manipolativo varia molto in ogni studio. Varia la figura professionale che applica l'intervento, il setting, la durata del trattamento, la frequenza del trattamento, le spiegazioni date al paziente riguardo a quanto ricevuto, le posizioni manipolative utilizzate. Tutte queste disparità rendono palese una necessità di standardizzare la prestazione erogata, in quanto è ormai noto che i fattori contestuali influenzino gli outcome.

Il trattamento sham nel gruppo di controllo necessita di essere chiarito: bisogna stabilire se sia meglio applicare una manipolazione sham o una terapia fisica spenta o un leggero sfioramento dei tessuti molli.

Gli outcome indagati devono essere univoci, presentare follow-up simili. La presenza di patient reported outcome purtroppo implica la mancanza di cieco. Allo stesso modo, i terapeuti dovendo erogare il trattamento sono necessariamente al corrente dell'intervento.

Alcuni trial randomizzati non stabiliscono effettivamente quale sia l'outcome primario, ed altri pur definendolo non lo utilizzano per calcolare la numerosità campionaria. Solo i più recenti studi forniscono un protocollo disponibile e consultabile, che garantisca limpidezza di quanto eseguito. Anche per questo motivo la revisione non ha svolto un'adeguata analisi del publication bias.

CONFRONTO CON LA LETTERATURA ANTECEDENTE

Premettendo che questa revisione sistematica si è prefissa dei criteri di inclusione più ferrei delle precedenti per quanto riguarda sede del dolore (esclusi studi anche con piccole percentuali di soggetti con dolore oltre il ginocchio), criteri temporali (inclusi solo studi in cui ogni singolo soggetto avesse dolore da almeno 3 mesi) e di intervento, quanto ottenuto è in linea con quanto il background delle evidenze scientifiche.

Rubinstein con la revisione sistematica di Febbraio 2019 conclude che la manipolazione spinale produca effetti simili alle terapie raccomandate per il LBP cronico. Aggiunge inoltre che questo

trattamento sembri meglio degli interventi non raccomandati per quanto riguarda dolore e disabilità nel breve periodo.

Coulter nel 2018 analizzato quanto ottenuto sostiene che esiste moderata qualità di evidenza che manipolazione e mobilizzazione riducano dolore e migliorino la disabilità in soggetto con low back pain cronico.

Le più recenti revisioni sistematiche e meta-analisi, nonostante i diversi criteri di inclusione e i diversi criteri metodologici applicati, sembrano quindi concordi sull'efficacia dell'intervento manipolativo paragonato a trattamenti non raccomandati. Non è stata provata una superiorità o una inferiorità rispetto ad altre terapie raccomandate dalla letteratura.

CONCLUSIONE

Si evidenziano pertanto problemi metodologici nella conduzione degli RCT inclusi e molte disparità che finché non si standardizzeranno condurranno ad elevati rischi di bias e bassi livelli di evidenza. Al netto di queste considerazioni, da quanto investigato, si deduce la potenziale utilità dell'intervento manipolativo su una popolazione con lombalgia cronica per migliorare gli outcome dolore e disabilità. Presumibilmente gli effetti sono migliori di un trattamento sham e non inferiori ad altri interventi efficaci. Risulta quindi utile indagare le preferenze del terapeuta, del paziente, le valutazioni rischi/benefici e relative ai costi.

FUNDING

La revisione non è stata finanziata e non ha interessi economici

REFERENCES

1. Vos, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1211–1259 (2017).
2. Vos, T. *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380**, 2163–2196 (2012).
3. Rubin, D. I. Epidemiology and Risk Factors for Spine Pain. **25**, 353–371 (2007).
4. Katz, J. N. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J. Bone Joint Surg. Am.* **88 Suppl 2**, 21–24 (2006).
5. Gou, H. R., Tanaka, S., Halperin, W. E. & Cameron, L. L. Back pain prevalence in US industry and estimates of lost workdays. *Am. J. Public Health* **89**, 1029–1035 (1999).
6. Maher, C., Underwood, M. & Buchbinder, R. Non-specific low back pain. *Lancet* **389**, 736–747 (2017).
7. Manchikanti, L., Singh, V., Falco, F. J. E., Benyamin, R. M. & Hirsch, J. A. Epidemiology of Low Back Pain in Adults. **2012**, 3–10 (2014).
8. Freburger, J. K., Holmes, G. M. & Agans, R. P. The Rising Prevalence of Chronic Low Back Pain. *Arch Intern Med* **169**, 251–258 (2016).
9. Vassilaki, M. & Dc, E. L. H. Insights in Public Health Perspectives on Pain in the Low Back and Neck : Global Burden , Epidemiology , and Management. **73**, 122–126 (2014).
10. Stanton, T. R. *et al.* After an Episode of Acute Low Back Pain , Recurrence Is Unpredictable and Not as Common as Previously Thought. **33**, 2923–2928 (2008).
11. Pengel, L. H. M., Herbert, R. D., Maher, C. G. & Refshauge, K. M. Primary care Acute low back pain : systematic review of its prognosis. **327**, 1–5 (2003).
12. Manuscript, A. *et al.* NIH Public Access. **37**, 678–684 (2013).
13. Freburger JK *et al.* The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch. Intern. Med.* **169**, 251–8 (2009).
14. Shmagel, A., Foley, R. & Ibrahim, H. HHS Public Access. **68**, 1688–1694 (2017).
15. Salazar, A., Mico, J. A. & Failde, I. A review of chronic pain impact on patients , their social environment and the health care system. 457–467 (2016).
16. Tsuji, T., Matsudaira, K., Sato, H. & Vietri, J. The impact of depression among chronic low back pain patients in Japan. *BMC Musculoskelet. Disord.* 1–9 (2016). doi:10.1186/s12891-016-1304-4
17. Rudy, T. E., Weiner, D. K., Lieber, S. J., Slaboda, J. & Robert, J. NIH Public Access. **131**, 293–301 (2007).
18. Telci, E. A., Yagci, N., Can, T. & Cavlak, U. The impact of chronic low back pain on physical performance, fear avoidance beliefs, and depressive symptoms: A comparative study on Turkish elderly population. *Pakistan J. Med. Sci.* **29**, (2013).
19. Costa, C. M. *et al.* Prognosis for patients with chronic low back pain : inception cohort study. (2009). doi:10.1136/bmj.b3829
20. Stich, A., Abel, P. M. & Krishna, S. Clinical review. *Most* **325**, 203–206 (2002).
21. Low back pain : early management of persistent non-specific low back pain Full guideline May 2009 National Collaborating Centre for Primary Care. (2009).
22. Almoallim, H., Alwafi, S., Albazli, K., Alotaibi, M. & Bazuhair, T. A Simple Approach of Low Back Pain. **2**, 1087–1098 (2014).

23. Lisi, A. J., Holmes, E. J. & Ammendolia, C. High-velocity low-amplitude spinal manipulation for symptomatic lumbar disk disease: A systematic review of the literature. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **28**, 429–442 (2005).
24. Evans, D. W. & Lucas, N. What is 'manipulation'? A reappraisal. *Man. Ther.* **15**, 286–291 (2010).
25. Evans, D. W. Mechanisms and effects of spinal high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: Previous theories. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **25**, 251–262 (2002).
26. Pickar, J. G. Neurophysiological effects of spinal manipulation. **2**, 357–371 (2002).
27. Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Zeppieri, G. & George, S. Z. Spinal Manipulative Therapy Has an Immediate Effect on Thermal Pain Sensitivity in People With Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Phys. Ther.* **89**, 1292–1303 (2009).
28. Clark, B. C. *et al.* Neurophysiologic effects of spinal manipulation in patients with chronic low back pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* **12**, 170 (2011).
29. Sm, R., M, V. M., Wjj, A., Boer, D. & Mw, V. T. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain (Review). (2013).
doi:10.1002/14651858.CD008112.pub2.www.cochranelibrary.com
30. Ferreira, M. L. *et al.* Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? *Aust. J. Physiother.* **48**, 277–284 (2002).
31. Wjj, A., Sc, M., Ei, Y., Mj, S. & Pg, S. Spinal manipulative therapy for low-back pain (Review). (2008).
32. Licciardone, J. C., Brimhall, A. K. & King, L. N. Osteopathic manipulative treatment for low back pain : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **12**, 1–12 (2005).
33. Franke, H., Franke, J.-D. & Fryer, G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **15**, 286 (2014).
34. Merepeza, A. Effects of spinal manipulation versus therapeutic exercise on adults with chronic low back pain : a literature review. **3194**, (2014).
35. Rubinstein, S. M., Terwee, C. B., Assendelft, W. J. J., de Boer, M. R. & van Tulder, M. W. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane database Syst. Rev.* **9**, CD008880 (2012).
36. Coulter, I. D. *et al.* Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* **18**, 866–879 (2018).
37. Paige, N. M. *et al.* Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *Jama* **317**, 1451–1460 (2017).
38. Bronfort, G., Haas, M., Evans, R. L. & Bouter, L. M. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis. *spine J.* **4**, 335–356 (2004).
39. Ernst, E. & Canter, P. A systematic review of systematic reviews of spinal manipulation. *J. R. Soc. Med.* **99**, 189–193 (2006).
40. Hancock, M. J., Maher, Christopher, G. & Latimer, J. Spinal Manipulative Therapy for Acute Low Back Pain : A Clinical Perspective. *J. Man. Manip. Ther.* **16**, 198–204 (2008).
41. R., S. & S., H. Spinal manipulative therapy for low back pain. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **11**, 228–237 (2003).
42. Deyo, R. A. The Role of Spinal Manipulation in the Treatment of Low Back Pain. (2017).
doi:10.7326/M16-2459
43. Wjj, A., Sc, M., Ei, Y., Mj, S. & Pg, S. Spinal manipulative therapy for low-back pain (Review).

- 1–4 (2013).
44. Canter, P. H. & Ernst, E. Sources of bias in reviews of spinal manipulation for back pain. (2005). doi:10.1007/s00508-005-355-6
45. Version, R. Letters to the editor. **18**, 1961–1963 (2018).
46. Rubinstein, S. M. *et al.* Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **364**, (2019).
47. Maughan, E. F. & Lewis, J. S. Outcome measures in chronic low back pain. 1484–1494 (2010). doi:10.1007/s00586-010-1353-6
48. Ciani, O. & Taylor, R. S. Treatment effect bias in randomised controlled trials using surrogate outcomes: a preliminary cohort study analysis [abstract]. *Trials* **12**, A73- (2011).
49. Bramer, W. M., Rethlefsen, M. L., Kleijnen, J. & Franco, O. H. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews : a prospective exploratory study. 1–12 (2017). doi:10.1186/s13643-017-0644-y
50. Horsley, T., Dingwall, O. & Sampson, M. Checking reference lists to find additional studies for systematic reviews (Review). (2011). doi:10.1002/14651858.MR000026.pub2.www.cochranelibrary.com
51. Rubinstein, S. M., van Middelkoop, M., Assendelft, W. J. J., de Boer, M. R. & van Tulder, M. W. Spinal Manipulative Therapy for Chronic Low-Back Pain An Update of a Cochrane Review. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **36**, E825–E846 (2011).
52. Ferreira, M. L., Ferreira, P. H., Latimer, J., Herbert, R. & Maher, C. G. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain ? **9514**, (2002).
53. Yeganeh, M., Baradaran, H. R., Ghorbani, M., Moradi, Y. & Dastgiri, S. Department of Epidemiology , Iran University of medical Sciences. *Complement. Ther. Clin. Pract.* (2016). doi:10.1016/j.ctcp.2016.11.012
54. Egger, M. *et al.* Language bias in randomised controlled trials published in English and German. **350**, 326–329 (1997).
55. Hartling, L. *et al.* Grey literature in systematic reviews : a cross-sectional study of the contribution of non-English reports , unpublished studies and dissertations to the results of meta- analyses in child-relevant reviews. 1–11 (2017). doi:10.1186/s12874-017-0347-z
56. Morrison, A. *et al.* The effect of English-language restriction on systematic review-based meta-analyses : A systematic review of empirical studies. **2**, 138–144 (2012).
57. Jørgensen, L. *et al.* Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials : overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. 1–13 (2016). doi:10.1186/s13643-016-0259-8
58. Higgins, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, 1–9 (2011).
59. Doi, S. A. R. & Barendregt, J. J. Not PEDro’s bias: Summary quality scores can be used in meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **66**, 940–941 (2013).
60. Fuentes, L. *et al.* HHS Public Access. **93**, 292–297 (2016).
61. Andrews, J. *et al.* GRADE SERIES GRADE guidelines : 14 . Going from evidence to recommendations : the significance and presentation of recommendations. **66**, 719–725 (2013).
62. B, M.-B. M. C. J. S. T. R. *et al.* A prospective randomised controlled trial of spinal manipulation and ultrasound in the treatment of chronic low back pain. *Physiotherapy* **92**, 34–42 (2006).
63. S, E. M.-H. G. Vertebral manipulation in chronic low back pain: a prospective randomised

study of 85 cases. *Int. Musculoskelet. Med.* 2009 Jun;31(2)57-62

64. Senna, M. K. & MacHaly, S. A. Does maintained spinal manipulation therapy for chronic nonspecific low back pain result in better long-term outcome? *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **36**, 1427–1437 (2011).
65. M., H., D., V., D., P., N., P. & M.B., N. Dose-response and efficacy of spinal manipulation for care of chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Spine J.* **14**, 1106–1116 (2014).
66. J., R. *et al.* Manipulation does not add to the effect of extension exercises in chronic low-back pain (LBP). A randomized, controlled, double blind study. *Jt. Bone Spine* **75**, 708–713 (2008).
67. F., C. *et al.* Spinal manipulation compared with back school and with individually delivered physiotherapy for the treatment of chronic low back pain: a randomized trial with one-year follow-up. *Clin. Rehabil.* **24**, 26–36 (2010).
68. B, C. C. L. K. S. C. K. V. O. *et al.* Early use of thrust manipulation versus non-thrust manipulation: A randomized clinical trial. *Man. Ther.* 2013 Jun;18(3)191-198 **18**, 191–198 (2013).

APPENDICE

1. PUBMED

1. Randomized clinical trial[ptyp]
2. exp low back pain
3. exp back injuries
4. back injury.ti,ab
5. exp paraspinal muscles
6. exp lumbago
7. exp backache\$
8. back ache.ti,ab
9. back aches.ti,ab
10. lbp.ti,ab
11. spinal injuries.ti,ab
12. spinal injury.ti,ab
13. or/2-12
14. exp manipulat*
15. exp mobilization\$
16. exp mobilisation\$
17. thrust.ti,ab
18. exp musculoskeletal manipulations
19. hvla.ti,ab
20. high velocity low amplitude.ti,ab
21. or/14-20
22. 1 AND 13 AND 21

Risultati: 897

2. COCHRANE LIBRARY

1. #1 MeSH descriptor: [Back] explode all trees
2. #2 MeSH descriptor: [Back Pain] explode all trees
3. #3 MeSH descriptor: [Low Back Pain] explode all trees
4. #4 MeSH descriptor: [Back Injuries] explode all trees
5. #5 MeSH descriptor: [Spinal Injuries] explode all trees
6. #6 (low next back next pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7. #7 (lbp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8. #8 (backache):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9. #9 (spinal injuries):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10. #10 (lumbago):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

11. #11 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)

12. #12 MeSH descriptor: [Musculoskeletal Manipulations] explode all trees
13. #13 MeSH descriptor: [Chiropractic] explode all trees
14. #14 (osteopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15. #15 (chiropract*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16. #16 MeSH descriptor: [Osteopathic Medicine] explode all trees
17. #17 (mobilization\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
18. #18 (mobilisation\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
19. #19 (thrust):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
20. #20 (hvla):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
21. #21 (high velocity low amplitude):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
22. #22 (smt):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
23. #23 (manip*):ti,ab,kw

24. #24 (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)

25. #25 (#11 AND #24)
26. #25

Risultati: 761

3. EMBASE

1. Randomized controller trial
2. low back pain
3. lumbago
4. backache\$
5. back ache
6. lbp
7. or/2-6
8. manipulat*
9. mobilization\$
10. mobilization\$
11. thrust
12. hvla
13. high velocity low amplitude
14. or/8-13
15. 1 AND 7 AND 14

Risultati: 613

4. WEB OF SCIENCE CORE COLLECTION

1. Article (document types)

2. low back pain

3. lumbago

4. lbp

5. backache\$

6. back ache

7. or/2-6

8. manipulat*

9. mobilisation\$

10. mobilization\$

11. thrust

12. hvla

13. or/8-12

14. 1 AND 7 AND 13

Risultati: 1696

5. PEDRO

1. "manipulation" "low back pain" 893 risultati
2. "manipulative" "low back pain" 142 risultati
3. "mobilisation" "low back pain" 882 risultati
4. "mobilization" "low back pain" 82 risultati

Risultati: 1468 (531 duplicati fra le stringhe 1, 2, 3, 4)

6. GOOGLE SCHOLAR

1. allintitle: manipulative AND low back pain (no brevetti, no citazioni)
2. allintitle: manipulation AND low back pain (no brevetti, no citazioni)
3. allintitle: mobilisation AND low back pain (no brevetti, no citazioni)
4. allintitle: mobilization AND low back pain (no brevetti, no citazioni)

Risultati: 220

PRISMA for Abstract

TITLE	CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
1. Title:	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
BACKGROUND		
2. Objectives:	The research question including components such as participants, interventions, comparators, and outcomes.	1
METHODS		
3. Eligibility criteria:	Study and report characteristics used as criteria for inclusion.	1
4. Information sources:	Key databases searched and search dates.	1
5. Risk of bias:	Methods of assessing risk of bias.	1
RESULTS		
6. Included studies:	Number and type of included studies and participants and relevant characteristics of studies.	1
7. Synthesis of results:	Results for main outcomes (benefits and harms), preferably indicating the number of studies and participants for each. If meta-analysis was done, include summary measures and confidence intervals.	1
8. Description of the effect:	Direction of the effect (i.e. which group is favoured) and size of the effect in terms meaningful to clinicians and patients.	1
DISCUSSION		
9. Strengths and Limitations of evidence:	Brief summary of strengths and limitations of evidence (e.g. inconsistency, imprecision, indirectness, or risk of bias, other supporting or conflicting evidence)	2
10. Interpretation:	General interpretation of the results and important implications	2
OTHER		
11. Funding:	Primary source of funding for the review.	2
12. Registration:	Registration number and registry name.	-

Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, et al. PRISMA for Abstracts: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Medicine*. 2013;10(4):e1001419. doi:10.1371/journal.pmed.1001419.

PRISMA 2009 Checklist 1/2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	I
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	III
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	10
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	11
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	12
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	15
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	15
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	20
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	22
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	22
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	23
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	24
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	24

PRISMA 2009 Checklist 2/2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	24
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	25
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	27
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	29
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	27
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	93
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	92
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	94
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	95
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	98
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	98

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione, progettazione e stesura del protocollo: M. Angeri

Revisione critica dei contenuti: J. Giannotti

Approvazione finale del protocollo: tutti gli autori

DICHIARAZIONE DEGLI INTERESSI

Il lavoro verrà utilizzato ai fini della tesi del Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici.

Entrambi gli autori non hanno interessi economici o conflitti di interessi che possano influenzare l'elaborato.