



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

Radicolopatia lombare: trattamento chirurgico vs trattamento non chirurgico. Una revisione della letteratura.

Candidato:

Dott.ssa FT. Esposito Elena

Relatore:

Dott.ssa FT. OMT Pagani Federica

Sommario

Abstract.....	1
Capitolo I - INTRODUZIONE	3
1.1 Radicolopatia lombare	3
1.1.1 Background.....	3
1.1.2 Tipologie di trattamento	4
1.2 Obiettivi.....	5
Capitolo II - MATERIALI E METODI.....	6
2.1 Protocollo di revisione	6
2.2 Review question della revisione	6
2.3 Criteri di eleggibilità	6
2.4 Fonti di informazione.....	8
2.5 Ricerca	8
2.6 Selezione degli studi	11
2.7 Critical appraisal.....	12
Capitolo III – RISULTATI	13
3.1 Selezione degli studi	13
3.2 Caratteristiche degli studi.....	15
3.3 Valutazione degli studi.....	16
3.4 Sinossi dei risultati.....	17
3.5 Analisi dei risultati in base agli endpoint	23
Capitolo IV – DISCUSSIONE.....	28
Capitolo V - CONCLUSIONI.....	32
Bibliografia	34
Appendice	37

Abstract

Radicolopatia lombare: trattamento chirurgico vs trattamento non chirurgico. Una revisione della letteratura.

Esposito E, Pagani F

INTRODUZIONE: La radicolopatia lombare è una condizione disabilitante caratterizzata principalmente da dolore severo all'arto inferiore con distribuzione dermatomerica fin sotto il ginocchio, al quale sono spesso associati deficit della sensibilità, alterazioni della forza muscolare e/o alterazioni dei riflessi osteotendinei. La radicolopatia lombare rappresenta una delle cause maggiori di assenza dal lavoro e comporta notevoli spese per la sanità pubblica, con tassi di prevalenza nella popolazione generale che variano dal 1.6% al 43%. La prognosi ha solitamente un decorso favorevole; tuttavia, spesso è necessario intervenire con fisioterapia, farmaci, altre terapie conservative o chirurgiche. Ad oggi, in letteratura non è stato ancora raggiunto un consensus internazionale circa il trattamento più efficace per questa condizione patologica.

OBIETTIVI: L'obiettivo di questa revisione della letteratura consiste nel confrontare l'efficacia a breve, medio, lungo termine del trattamento conservativo e di quello chirurgico nei soggetti affetti da radicolopatia lombare.

MATERIALI E METODI: È stata eseguita una revisione sistematica degli articoli pubblicati in lingua inglese ed italiana utilizzando MEDLINE (1966-2018), EMBASE (1989-2018) e PEDro, senza fissare limiti temporali. Sono stati inclusi solo RCT che hanno confrontato il trattamento conservativo (fisioterapia, "usual care") con la chirurgia (microdiscectomia, discectomia standard, chemonucleolisi) in soggetti adulti affetti da radicolopatia lombare dovuta a ernia/bulging discale. La selezione degli studi è stata effettuata per lettura di titolo, abstract e full-text applicando i criteri di inclusione. Gli outcome sono stati valutati a breve, medio e lungo termine, fino ad un massimo di 8 anni. I principali outcome analizzati sono la disabilità misurata tramite Roland Disability Questionnaire for Sciatica e Oswestry Disability Index, il dolore all'arto inferiore quantificato mediante scala VAS; la qualità della vita indagata mediante Short Form-36 Health Survey. La qualità metodologica degli RCT è stata valutata applicando il Risk of Bias 2.0 Tool.

RISULTATI: Le stringhe di ricerca hanno prodotto 1694 articoli; dopo la lettura di titolo, abstract e full text, soltanto 5 RCT soddisfacevano i criteri di eleggibilità stabiliti. Dalla valutazione della qualità metodologica è emerso che solo 2 articoli presentano un basso rischio di bias. Due studi hanno concluso che la chirurgia dia migliori risultati rispetto al management conservativo, mentre gli altri tre non hanno rilevato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti a lungo termine.

CONCLUSIONI: Dalle evidenze ad oggi disponibili emerge che nel lungo termine gli effetti del trattamento chirurgico e di quello conservativo sono sovrapponibili. La chirurgia sembra però apportare una più rapida risoluzione della fase acuta, riducendo sia la disabilità, sia l'intensità del dolore lombare e all'arto inferiore. Tuttavia, sono auspicabili nuove indagini sperimentali di qualità superiore per avere un quadro più chiaro circa la terapia più valida per i soggetti affetti da radicolopatia lombare.

Capitolo I - INTRODUZIONE

1.1 Radicolopatia lombare

1.1.1 Background

La radicolopatia lombare (RL) è una condizione disabilitante caratterizzata principalmente da dolore severo all'arto inferiore con distribuzione dermatomerica, che scende al di sotto del ginocchio.¹ Il dolore radicolare può essere accompagnato da disturbi neurologici quali deficit sensitivi, alterazioni della forza muscolare, alterazione dei riflessi osteotendinei.^{2,3} Questa condizione può essere associata o meno a Low Back Pain (LBP), di cui può diventare una tipologia specifica, rendendo necessario distinguere i sintomi radicolari dai non radicolari.^{1,4} In letteratura manca una terminologia condivisa; sono presenti molti sinonimi di radicolopatia lombare: quelli più frequentemente utilizzati sono "sindrome radicolare", "sciatica", "cruralgia", "sindrome lombosacrale" e "entrapment della radice nervosa".^{1,3} C'è poca chiarezza in merito alla prevalenza poiché c'è grande eterogeneità tra gli studi.^{3,5} I valori di prevalenza variano considerevolmente tra l'1.6% all'interno della popolazione generale e il 43% in determinate popolazioni di lavoratori.^{3,6,7} L'eziologia è multifattoriale, ma la causa principale di RL rimane la compressione della radice nervosa, dovuta a ernia o bulging discale.^{1,8} Altre possibili cause sono la presenza di osteofiti, spondilolistesi, stenosi canale o laterale, e tra quelle più rare, tumori, cisti e infezioni.^{9,10} I principali fattori di rischio includono età compresa tra i 45-64 anni, statura elevata (superiore a 185 cm), fumo di sigaretta, obesità e stress psicofisico.¹ Per quanto riguarda l'ambito occupazionale fattori di rischio sono attività caratterizzate da frequente sollevamento di carichi in flessione e torsione del tronco, così come la posizione seduta prolungata, soprattutto se associata a vibrazioni.⁸ Il decorso naturale della RL è un argomento ancora molto dibattuto; generalmente la storia naturale della radicolopatia lombare acuta è favorevole,^{4,5} c'è una buona remissione del dolore e delle disabilità correlate entro due settimane.¹ I dati riportano che circa il 50% dei soggetti ha miglioramenti entro 10 giorni e il 25% entro 4 settimane. Tuttavia, una parte di pazienti, corrispondente a circa il 30% continua a manifestare sintomi ad un anno o oltre.^{1,6} In acuto la diagnosi di RL si basa su anamnesi ed esame fisico.^{5,9} Dato l'elevato numero di risoluzioni spontanee della radicolopatia lombare nell'arco del primo mese, le indagini strumentali non

sono raccomandate prima delle 4-6 settimane dall' esordio dei sintomi.¹¹ Tomografia computerizzata o risonanza magnetica sono indicate in caso in presenza di “*red flags*” o in caso di sintomi severi in seguito a fallimento del trattamento conservativo della durata di 6-8 settimane.¹⁶⁹

1.1.2 Tipologie di trattamento

Ad oggi non è ancora stato raggiunto un *consensus* internazionale circa il trattamento delle radicolopatie lombari.^{5 7 11 12} In letteratura sono state analizzate diverse metodiche di trattamento mediante revisioni sistematiche,¹³ ma molte terapie non sono state direttamente comparate tra di loro.^{10 14 15} Benchè il management della RL vari considerevolmente c'è accordo nell'affermare che l'approccio primario debba essere conservativo.^{8 10} Farmaci, terapie fisiche, manipolazioni vertebrali, agopuntura ed esercizio terapeutico sono alcune delle opzioni di trattamento conservativo presenti in letteratura: esse hanno come obiettivo la riduzione del dolore radicolare, la diminuzione dei sintomi associati e la limitazione della disabilità.^{1 5 16} Ad oggi, l'approccio migliore sembra quello *multidisciplinare*, all'interno del quale riveste un ruolo sempre più importante l'informazione del paziente circa la natura e il decorso della sua condizione.¹² Il terapeuta dovrebbe, inoltre, sconsigliare il riposo a letto e l'abuso di farmaci, favorendo uno stile di vita attivo e introducendo a questo proposito un programma di esercizio terapeutico sintomo-guidato.⁵ L'obiettivo della chirurgia è quello di rimuovere il materiale erniato che comprime ed irrita la radice nervosa.⁶ In caso di sindrome della cauda equina l'indicazione all'intervento è assoluta,⁵⁹¹⁶ altrimenti la soluzione chirurgica viene presa in considerazione in seguito a fallimento della terapia conservativa, presenza di dolore che non risponde agli analgesici o di deficit neurologici gravi o ingravescenti.^{6 16} La tecnica più frequentemente utilizzata negli ultimi anni è stata la *discectomia standard*, che consiste nella rimozione a cielo aperto di parte del disco intervertebrale.⁴⁷ *Microdiscectomia* e *discectomia percutanea o laser* sono varianti meno invasive che si avvalgono di microscopio operatorio.^{6 11 16} Tecniche ancora meno invasive sfruttano la discolisi: la *chemonucleolisi*, infatti, consiste nell'iniezione di un enzima, la chimopapaina, che digerisce chimicamente il materiale erniato,^{4 8 16} l'*ozonoterapia* sfrutta invece l'azione antiinfiammatoria e disidratante della miscela ossigeno-ozono tramite iniezione intradiscale o paravertebrale.¹⁷

1.2 Obiettivi

Alla luce del mancato consensus in letteratura circa il trattamento dei pazienti affetti da radicolopatia lombare, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi con l'obiettivo di confrontare i più comuni approcci terapeutici per la gestione di questa condizione. Questi lavori hanno valutato le differenze in termini di outcome clinici tra i gruppi in esame, in modo da individuare la tipologia di intervento più efficace.

Questa revisione si pone l'obiettivo di verificare quale intervento dia risultati migliori in questa categoria di pazienti, analizzando nello specifico gli studi che mettono a confronto il trattamento chirurgico e quello conservativo. In particolare, per evidenziare quale possa essere l'approccio più risolutivo, verranno scelti lavori in cui gli outcome oggettivi e soggettivi sono stati osservati e confrontati con un monitoraggio a breve, medio e lungo termine.

Capitolo II - MATERIALI E METODI

2.1 Protocollo di revisione

Per realizzare questo studio si è deciso di fare riferimento alle linee guida per il reporting di revisioni sistematiche PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org/>). Esse hanno l'obiettivo di migliorare il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi, includendo una checklist di 27 item (in Appendice) e un diagramma di flusso.

2.2 Review question della revisione

La domanda che ha guidato la stesura della revisione è la seguente: quali sono le differenze a breve, medio e lungo termine tra trattamento chirurgico e trattamento conservativo in pazienti affetti da RL?

2.3 Criteri di eleggibilità

Una volta individuato l'obiettivo della revisione, sono stati determinati i seguenti criteri di eleggibilità:

Tipologia di partecipanti:

- Soggetti di età adulta (>18 anni) affetti da “radicolopatia lombare” (altre denominazioni presenti in letteratura sono ad esempio “sindrome radicolare”, “sciatica”, “cruralgia”).
- Diagnosi confermata tramite imaging (compressione della radice nervosa dovuta a ernia/bulging discale).
- Radicolopatia non dovuta a spondilolistesi e/o stenosi del canale lombare.
- Localizzazione dei sintomi come specificato nella definizione di radicolopatia lombare.
- Segni e sintomi presenti da almeno 6 settimane.
- Assenza di interventi chirurgici spinali antecedenti.

- Assenza di patologie severe coesistenti (tumori, fratture, sindrome della cauda equina, paralisi muscolare...).

Tipologia degli studi:

- Studi sperimentali randomizzati controllati (RCT) che indagano e confrontano l'efficacia a breve, medio e lungo termine di terapia conservativa e terapia chirurgia nel trattamento della radicolopatia lombare.
- Limite temporale: non è stato selezionato alcun limite temporale nella selezione degli articoli, al fine di ottenere un quadro globale dei trattamenti disponibili per la patologia in questione.
- Lingua: sono stati considerati solo articoli in inglese ed italiano.

Tipologia di interventi:

Intervento sperimentale: chirurgia (discectomia standard, microdiscectomia, chemonucleolisi).

Intervento del gruppo di controllo: trattamento conservativo individualizzato sul paziente.

Sono stati esclusi i trials in cui il trattamento conservativo era solo farmacologico.

Tipologia di outcome:

Misure di outcome appropriate per la specifica popolazione della radicolopatia lombare.

- Primari: dolore all'arto inferiore espresso tramite Visual Analogue Scale (VAS) o Numeric Rating Scale (NRS) e disabilità tramite Oswestry Disability Index (ODI), Roland Morris Disability Questionnaire (RDMQ) o Roland Disability Questionnaire For Sciatica.
- Secondari: qualità della vita (QoL) tramite il questionario SF-36.

Qualità interna degli studi:

- Randomizzazione: sono stati inclusi gli studi in cui è stata dichiarata l'assegnazione random ai diversi gruppi in analisi; il metodo di randomizzazione non deve essere necessariamente esplicitato.
- Omogeneità dei gruppi: non devono esserci grandi differenze tra i due gruppi in studio alla baseline.

- Follow-up: monitoraggio a breve, medio e lungo termine dei soggetti partecipanti allo studio. È inoltre necessario che almeno l'85% dei partecipanti iniziali abbia portato a termine il percorso completando almeno un follow-up.

2.4 Fonti di informazione

Gli studi sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche.

La ricerca bibliografica è stata effettuata su Medline (1966-presente) tramite il motore di ricerca Pubmed, su PEDro e su Embase (1989-presente). Sono stati utilizzati gli strumenti di ricerca avanzata e, in particolare, su Embase, la "Pico search". L'ultima ricerca è stata condotta il 26/11/2018.

2.5 Ricerca

Per effettuare la ricerca nelle diverse banche dati sono state individuate delle parole chiave a partire dalla *review question* e dal modello PICO. Sono state prodotte delle stringhe di ricerca mediante il collegamento delle parole chiave e dei relativi sinonimi (Mesh Terms) tramite gli operatori booleani "OR" e "AND". I termini sono stati scelti e collegati in modo tale da rendere le stringhe di ricerca molto sensibili. Di seguito vengono riportate le strategie di ricerca bibliografica.

1) MEDLINE

P = Population: pazienti affetti da radicolopatia lombare.

I = Intervention: trattamento chirurgico.

C = Comparison: trattamento conservativo (fisioterapia, terapia manuale, esercizio terapeutico ecc).

O = Outcome: vengono considerati tutti gli outcome; non sono state inserite parole chiave per questo dominio per rendere la ricerca il più possibile sensibile.

1 ((((((lumb*) OR lumbosacral region[MeSH Terms]) OR lumbosacral region*) OR lumbar region*) OR lumbar vertebrae[MeSH Terms]) OR lumbar vertebrae

2 (((((((((((radiculopathy[MeSH Terms]) OR radiculopath*) OR nerve root disorder*) OR radiculitis) OR radiculitides) OR nerve root inflammation*) OR nerve root avulsion*) OR nerve root compression*) OR radicular syndrome*) OR sciatica[MeSH Terms]) OR sciatic neuralgia*

1 AND 2 = P (((((((((((lumb*) OR lumbosacral region[MeSH Terms]) OR lumbosacral region*) OR lumbar region*) OR lumbar vertebrae[MeSH Terms]) OR lumbar vertebrae)) AND (((((((((((radiculopathy[MeSH Terms]) OR radiculopath*) OR nerve root disorder*) OR radiculitis) OR radiculitides) OR nerve root inflammation*) OR nerve root avulsion*) OR nerve root compression*) OR radicular syndrome*) OR sciatica[MeSH Terms]) OR sciatica) OR sciatic neuralgia*) (articoli: 7027).

I (((((((((((operative surgical procedure [MeSH Terms]) OR operative surgical procedure*) OR operative procedure*) OR surgery) OR surgical treatment*) OR surgical decompression[MeSH Terms]) OR surgical decompression*) OR diskectomy[MeSH Terms]) OR diskectom* (articoli: 4408433)

C (((((((((((((((conservative treatment [MeSH Terms]) OR conservative treatment*) OR conservative management*) OR conservative therap*) OR exercise therapy[MeSH Terms]) OR exercise therap*) OR rehabilitation exercise*) OR remedial exercise*) OR rehabilitation[MeSH Terms]) OR rehabilitation) OR physical therapy modalities[MeSH Terms]) OR physical therapy modalit*) OR physiotherap*) OR physical therapy technique*) OR physical therap*) OR exercis* (articoli: 931418)

P AND I AND C (((((((((((((((lumb*) OR lumbosacral region[MeSH Terms]) OR lumbosacral region*) OR lumbar region*) OR lumbar vertebrae[MeSH Terms]) OR lumbar vertebrae)) AND (((((((((((((((radiculopathy[MeSH Terms]) OR radiculopath*) OR nerve root disorder*) OR radiculitis) OR radiculitides) OR nerve root inflammation*) OR nerve root avulsion*) OR nerve root compression*) OR radicular syndrome*) OR sciatica[MeSH Terms]) OR sciatica)

OR sciatic neuralgia*))) AND (((((((((operative surgical procedure[MeSH Terms]) OR operative surgical procedure*) OR operative procedure*) OR surgery) OR surgical treatment*) OR surgical decompression[MeSH Terms]) OR surgical decompression*) OR disectomy[MeSH Terms]) OR disectom*)) AND (((((((((((conservative treatment[MeSH Terms]) OR conservative treatment*) OR conservative management*) OR conservative therap*) OR exercise therapy[MeSH Terms]) OR exercise therap*) OR rehabilitation exercise*) OR remedial exercise*) OR rehabilitation[MeSH Terms]) OR rehabilitation) OR physical therapy modalities[MeSH Terms]) OR physical therapy modalit*) OR physiotherap*) OR physical therapy tecnique*) OR physical therap*) OR exercis*)

2) EMBASE

('lumbar radiculopathy'/exp OR 'sciatica'/exp OR 'ischiatric pain' OR 'pain, sciatic' OR 'sciatic pain' OR 'sciatica') AND ('surgery'/exp OR 'diagnostic techniques, surgical' OR 'operation' OR 'operative surgical procedure' OR 'operative treatment' OR 'surgery' OR 'surgery, operative' OR 'surgical intervention' OR 'surgical management' OR 'surgical operation' OR 'surgical procedures, operative' OR 'surgical therapy' OR 'surgical treatment' OR 'disectomy'/exp OR 'disectomy' OR 'disectomy' OR 'disectomy, intervertebral' OR 'intervertebral disectomy' OR 'intervertebral disectomy') AND ('conservative treatment'/exp OR 'conservative management' OR 'conservative therapy' OR 'conservative treatment' OR 'nonoperative treatment' OR 'nonsurgical treatment' OR 'treatment, conservative' OR 'physiotherapy'/exp OR 'physical therapy' OR 'physical therapy (speciality)' OR 'physical therapy modalities' OR 'physical therapy service' OR 'physical therapy specialty' OR 'physical therapy techniques' OR 'physical treatment' OR 'physio therapy' OR 'physiotherapy' OR 'therapy, physical' OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'exercise movement techniques' OR 'exercise therapy' OR 'exercise treatment' OR 'kinesiotherapy' OR 'kinesitherapy' OR 'therapeutic exercise' OR 'therapy, exercise' OR 'treatment, exercise')

3)PEDro

- Lumbar radiculopath* (23 articoli)
- Sciatic* (132 articoli)
- Nerve root compression AND filtro “Body part” (lumbar spine, sacro-iliac joints or pelvis) (14 articoli)

2.6 Selezione degli studi

Tramite le stringhe di ricerca sono stati trovati 1694 record. Questi sono stati poi importati su Mendeley Desktop.

Mediante la funzione “check for duplicates” sono stati esclusi 210 duplicati, giungendo ad un totale di 1484.

Lo screening è iniziato con la lettura dei titoli: dopo questa prima fase sono stati esclusi 1383 articoli poiché non attinenti al quesito di ricerca, residuando un totale di 101 studi.

Successivamente, alla lettura dell’abstract, da questi ultimi ne sono stati esclusi 84, per i seguenti motivi: 38 presentavano un disegno di studio non adeguato, 3 proponevano come trattamento conservativo solo quello farmacologico, 7 descrivevano la fisiopatologia (o altro) e non il trattamento della radicolopatia lombare, 17 confrontavano solo tipologie di trattamento conservativo, in 8 il full text non era in lingua inglese o italiana, in 5 la causa di radicolopatia era stenosi del canale lombare o spondilolistesi.

Dei 17 articoli potenzialmente utili è stato poi letto il full text e sono così stati esclusi 12 articoli (2 di questi poiché non è stato possibile reperire il full text).

Al termine delle operazioni di screening sono rimasti 5 articoli utili.

2.7 Critical appraisal

La valutazione della qualità metodologica dei trials inclusi verrà effettuata tramite lo strumento di Cochrane “Risk of Bias RoB 2 tool” (ultima versione ottobre 2018).^{18 19} Nello specifico il Risk of Bias verrà analizzato singolarmente in ogni studio.

Capitolo III – RISULTATI

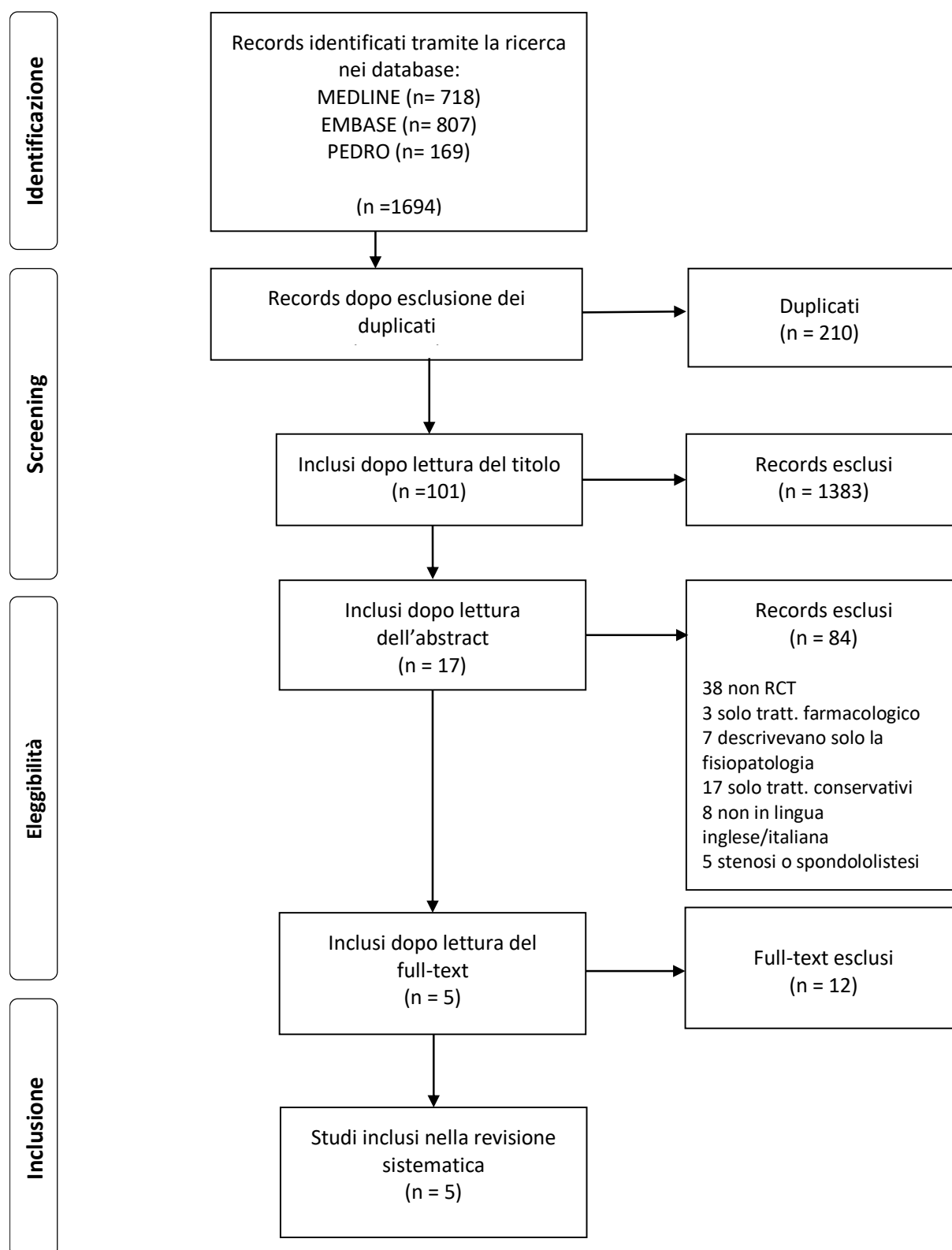
3.1 Selezione degli studi

Le stringhe di ricerca hanno prodotto un totale di $n = 1694$ record. Mediante le procedure di screening sono stati individuati complessivamente 5 studi conformi ai criteri di eleggibilità, su cui è stata costruita la revisione sistematica:

- *Burton et al. 2000* ⁴
- *Österman et al. 2006* ²⁰
- *McMorland et al. 2010* ⁷
- *Peul et al. 2013* ²¹
- *Lurie et al. 2014* ²²

Per la schematizzazione del processo di selezione degli studi si rimanda al diagramma di flusso mostrato in Figura 1.

Figura 1 – Flow chart



3.2 Caratteristiche degli studi

Metodi: i cinque studi selezionati per la revisione erano trial controllati randomizzati prospettici pubblicati in lingua inglese.

Partecipanti: gli studi inclusi hanno arruolato 920 partecipanti. I principali criteri di inclusione comprendevano: età > 18 anni, dolore radicolare discendente al di sotto del ginocchio con distribuzione dermatomica associato a deficit neurologici (alterazioni della sensibilità, debolezza muscolare o alterazione dei riflessi osteotendinei), durata dei sintomi di 6-12 settimane e conferma dell'ernia discale tramite imaging.

Interventi: quattro trial erano multicentrici: Österman *et al.*²⁰ hanno condotto lo studio da novembre 1996 a dicembre 1999 in 4 ospedali finlandesi, Peul *et al.*²¹ in 15 ospedali dell'Olanda occidentale, Lurie *et al.*²² hanno svolto l'arruolamento tra marzo 2000 e novembre 2004 da 13 cliniche di 11 stati USA, McMorland *et al.*⁷ da 3 cliniche statunitensi tra dicembre 2000 e maggio 2004. Gli interventi somministrati erano il trattamento conservativo individualizzato per ogni paziente, caratterizzato prevalentemente da educazione del paziente, farmaci, manipolazioni ed esercizi fisioterapici attivi, e quello chirurgico (discectomia standard, microdiscectomia, chemonucleolisi). I protocolli degli studi permettevano il cross-over nei pazienti in cui peggioravano i sintomi. Ciascuno studio ha fissato un cut-off temporale per permettere il cross-over.

Outcome primari: in 2 studi l'outcome primario era l'intensità del dolore all'arto inferiore, negli altri 3 la disabilità. In particolare, lo studio di Peul *et al.*²¹ ha utilizzato come outcome primario principale il Roland Disability Questionnaire for Sciatica, una scala disturbo-specifica per la disabilità nelle ADL composta da 23 item. Questa scala ha un alto livello di consistenza interna, sensibilità e validità.

Outcome secondari e addizionali: Rischio di depressione, qualità della vita tramite Short Form-36 Health Survey, global assesement of healing, assenteismo dal lavoro, Sciatica Bothersomeness Index, patient self-reported improvement. Uno studio (Peul *et al.*²¹) ha valutato i costi sociali durante il primo anno del protocollo; questi sono stati stimati in conformità con le recenti linee guida farmaco-economiche. La frequenza di valutazione degli outcome era variabile: i pazienti arruolati sono stati monitorati mediante follow-up a breve, medio e lungo termine per un periodo minimo di 2 settimane fino a un massimo di 8 anni (Lurie *et al.* 2014²²).

3.3 Valutazione degli studi

È stato valutato il rischio di bias attraverso lettura del full text e applicazione dello strumento di Cochrane “Risk of Bias RoB 2 tool” (in Appendice),¹⁸ che è stato applicato ai singoli studi. I risultati degli item sono stati raccolti in sintesi nella Tabella 1.

Tabella 1 – Valutazione degli studi tramite Rob Tool 2.0 (5 item)

	Randomizzazione	Assegnazione e cecità	Dati mancanti	Misurazione degli outcome	Reporting selettivo dei risultati
Burton et al. 2000 ⁴					
Österman et al. 2006 ²⁰					
McMorland et al. 2010 ⁷					
Peul et al. 2013 ²¹					
Lurie et al. 2014 ²²					

Tutti gli studi selezionati sono RCT e, grazie all’analisi dei 5 domini del RoB Tool 2.0, è stato possibile catalogare questi articoli in base al loro punteggio in 3 categorie:

- Low risk of bias
- High risk of bias
- Unclear risk of bias

Nella tabella 2 vengono riportati i criteri per la determinazione del rischio di bias complessivo.

Tabella 2

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

Due studi sono stati giudicati a basso rischio di bias (*Lurie et al.*²²; *McMorland et al.*⁷) e due ad alto rischio di bias (*Burton et al.*⁴; *Peul et al.*²¹). Il rischio di bias complessivo nello studio di *Österman et al.*²⁰ invece rimane incerto.

3.4 Sinossi dei risultati

È stata fatta un'estrazione dei dati principali di ogni articolo e riportata nella Tavola Sinottica o Tabella 3, con l'intento di raggruppare e mettere in risalto i punti chiave degli stessi, così da facilitarne l'interpretazione.

Tabella 3 - Tavola sinottica dei risultati degli studi inclusi nella revisione

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	NUMERO E CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	TIPOLOGIA DI INTERVENTI	OUTCOME	FOLLOW- UP	RISULTATI	RISK OF BIAS
Burton et al. 2000 ⁴	RCT	N = 40 Maschi: 19 Femmine: 21 Età (anni): 41.9 ± 10.6	<i>Gruppo sperimentale N = 20</i> TRATTAMENTO MANIPOLATIVO: stretching muscolatura lombare e del bacino, mobilizzazione passiva e HVLAT (High Velocity Low Amplitude Thrust) del rachide lombare + incoraggiamento a continuare le normali ADL e al ritorno al lavoro. Sedute di 15 minuti per un periodo non superiore a 12 settimane (con la maggior parte delle sedute eseguite nelle prime 6 settimane). <i>Gruppo di controllo N = 20</i> CHEMONUCLEOLISI: singola iniezione intranucleare di chimonopaina (Chymodactyl) in anestesia generale.	<u>Disabilità:</u> Roland Disability Questionnaire <u>Dolore:</u> Dolore lombare e dolore arto inferiore (scala a 7 punti)	Baseline 2 settimane 6 settimane 12 mesi	A 12 mesi non c'è una differenza statisticamente significativa negli outcome tra i due trattamenti, ma il gruppo sperimentale ha ottenuto un maggior miglioramento statisticamente significativo nelle prime settimane per quanto riguarda dolore lombare e disabilità. Tuttavia, a causa della persistenza dei sintomi, 5 pazienti del gruppo sperimentale hanno dovuto ricorrere a chemonucleolisi o discectomia e a 3 pazienti del gruppo di controllo è stato somministrato il trattamento manipolativo sotto anestesia.	High risk of bias

Österman et al. 2006 ²⁰	RCT	N = 56 Maschi: 34 Femmine: 22 Età (anni) Gruppo di controllo: 38±7 Gruppo sperimentale: 37±7 Pazienti simili in tutte le caratteristiche baseline ad eccezione della durata della sintomatologia della sciatica (maggiore nel gruppo assegnato all'intervento chirurgico).	<i>Gruppo sperimentale N = 28</i> MICRODISCETOMIA: intervento in anestesia generale effettuato entro 2 settimane dalla randomizzazione. Prima e dopo l'operazione programma di esercizi isometrici; ai follow-up i pazienti hanno ricevuto istruzioni di fisioterapia attiva, tra cui esercizi di stretching e di rinforzo muscolare. <i>Gruppo di controllo N = 28</i> TRATTAMENTO CONSERVATIVO: esercizi isometrici. Ai follow-up sono state le stesse indicazioni date al gruppo sperimentale.	<i>Primari:</i> <u>Dolore:</u> VAS arto inferiore <i>Secondari:</i> <u>Dolore:</u> VAS rachide lombare <u>Disabilità:</u> Oswestry Low Back Disability Score <u>Rischio di depressione:</u> DEPS <u>Qualità della vita:</u> 15D Health-Related Quality of Life <u>Capacità di lavorare (soggettiva):</u> VAS 0 (unable to work) – 100 (best possible work ability)	Baseline 6 settimane 3 mesi 6 mesi (questionario per posta) 1 anno 2 anni (questionario per posta)	Nell'arco dei due anni di monitoraggio non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi, entrambi sono migliorati sostanzialmente nel tempo. Ad ogni follow-up il gruppo sperimentale riportava miglioramenti maggiori, ma le differenze tra le medie sono statisticamente significative solo per l'intensità del dolore all'arto inferiore a 6 settimane e la soddisfazione circa il trattamento a 6 settimane, 6 mesi e 2 anni. A 6 settimane 5 pazienti del gruppo sperimentale hanno riportato guarigione completa. Si può concludere che la microdiscectomia a lombare sembra essere associata ad una guarigione iniziale più rapida.	Unclear risk of bias
------------------------------------	-----	---	---	--	--	---	----------------------

McMorland et al. 2010 ⁷	RCT	N = 40 Maschi: 24 Femmine: 16	<i>Gruppo sperimentale N = 20</i> MANIPOLAZIONE SPINALE entro 2-3 settimane dalla prima visita: HVLTAT lombare, informazione/educazione del paziente e programma riabilitativo con esercizi di core-stability. 2 o 3 sedute alla settimana per le prime 4 settimane e 1 o due sedute a settimana nelle successive 3-4 settimane. Se al follow-up i pazienti mostravano peggioramenti nella sintomatologia, il chiropratico effettuava una manipolazione. <i>Gruppo di controllo N = 20</i> MICRODISCETOMIA dopo 6-8 settimane dall'arruolamento: laminectomia+sequestrectomia+discetomia intraannulare con il supporto di microscopio operatorio. Alle dimissioni: terapia analgesica per os per 10-14 giorni + evitare di sollevare carichi (>5 Kg), piegarsi o fare torsioni fino alla visita di controllo (a 6/8 settimane dall'intervento). Dopo la visita di controllo arruolamento nello stesso programma riabilitativo del gruppo sperimentale (6 sedute di riabilitazione supervisionata nell'arco delle 52 settimane).	<i>Primari:</i> <u>Qualità della vita:</u> Short Form-36 Health Survey <u>Disabilità:</u> Aberdeen Back Pain Scale <i>Secondari:</i> <u>Dolore:</u> McGill Pain Questionnaire <u>Disabilità:</u> Roland Morris Disability Index	Baseline (contattati telefonicamente) 3 settimane 6 settimane 12 settimane 24 settimane 52 settimane	Entrambi i gruppi di trattamento hanno ottenuto un miglioramento significativo in tutti gli outcome. Dopo 1 anno l'analisi intention-to-treat non ha rilevato differenze statisticamente significative negli outcome. 11 pazienti hanno fatto cross-over. <u>Analisi intention-to-treat nelle prime 12 settimane:</u> il 60% (12) dei pazienti del gruppo sperimentale (20) ha ottenuto lo stesso beneficio che avrebbe tratto dall'intervento chirurgico.	Low risk of bias
Peul et al. 2013 ²¹	RCT	N = 283 Maschi: 186 Femmine: 97 Età (anni): 18-65	<i>Gruppo sperimentale N = 142</i> TRATTAMENTO CONSERVATIVO PROLUNGATO (6 mesi): informazione/counseling circa la prognosi favorevole + consiglio di continuare a svolgere le ADL + analgesici prescritti al bisogno + consiglio di rimanere attivi e tornare al lavoro. In caso di chinesiofobia riscontrata durante le visite di controllo, il medico poteva indirizzare i pazienti ad un fisioterapista.	<i>Primari:</i> <u>Disabilità:</u> Roland Disability Questionnaire for Sciatica (<i>outcome primario principale</i>) <u>Livello di guarigione:</u> Scala a 7 punti per la guarigione	Baseline 8 settimane 6 mesi 1 anno 2 anni 5 anni	Nonostante i 6 mesi di trattamento conservativo, il 46% dei soggetti del gruppo sperimentale ha dovuto essere trattato chirurgicamente in un secondo momento per via della sintomatologia	High risk of bias

			<i>Gruppo di controllo N = 141</i> DISCECTOMIA STANDARD tramite approccio transflavale unilaterale con il supporto di lenti o di microscopio (con esame istologica del materiale discal erniato). L'intervento chirurgico è stato effettuato il prima possibile dopo la randomizzazione, entro un massimo di due settimane. Nel periodo post-operatorio i pazienti sono stati dapprima mobilizzati passivamente da un fisioterapista e successivamente seguiti dallo stesso a domicilio con una frequenza di 2 sedute a settimana per 8 settimane.	percepita <u>Dolore:</u> VAS arto inferiore <u>Secondari:</u> <u>Qualità della vita:</u> Short Form-36 Health Survey <u>Severità della sciatica:</u> Sciatica Frequency and Bothersome Index (SFBI) <u>Dolore:</u> VAS dolore lombare <u>Addizionali:</u> Analisi dei <u>costi sociali</u> durante il primo anno in conformità con le recenti linee guida farmaco-economiche		severa. I punteggi degli outcome primari e secondari di disabilità, dolore all'arto inferiore e dolore lombare a 5 anni erano leggermente più alti nel gruppo della chirurgia precoce, però queste differenze non erano statisticamente significative.	
Lurie et al. 2014 ²²	RCT	N = 501 Maschi: 407 Femmine: 194 Età (anni): 42.3±11.6	<i>Gruppo sperimentale N = 245</i> DISCECTOMIA STANDARD (con esame istologico della radice nervosa coinvolta).	<u>Primari:</u> <u>Qualità della vita:</u> Short Form-36 Health Survey	Baseline 6 settimane 3 mesi 6 mesi 1 anno	Nell'analisi intention-to-treat tutti gli outcome durante gli 8 anni del protocollo sono stati a favore della chirurgia, ma non ci sono stati effetti	Low risk of bias

			<i>Gruppo di controllo N = 256</i> TRATTAMENTO CONSERVATIVO INDIVIDUALIZZATO: “usual care” che comprendesse almeno fisioterapia attiva, educazione/counseling con istruzioni per gli esercizi a domicilio e FANS se tollerati.	<u>Disabilità:</u> Versione AAOS/Modems della Oswestry Disability Index <u>Secondari:</u> <u>Severità della sciatica:</u> Sciatica Bothersomeness Index <u>Partecipazione:</u> Self-rated improvement Satisfaction with symptoms and care	2 anni 3 anni 4 anni 5 anni 6 anni 7 anni 8 anni	statisticamente significativi per quanto riguarda gli outcome primari. Il confronto tra gli outcome secondari invece è stato statisticamente significativo a favore della chirurgia. In particolare, il miglioramento nello Sciatica Bothersomeness Index è stato maggiore nel gruppo sperimentale a tutti i follow-up (ad eccezione del 6° e 7° anno di monitoraggio). Il persistente piccolo beneficio ottenuto dal gruppo sperimentale nel tempo ha reso l'analisi intention-to-treat globale maggiormente statisticamente significativa a favore della chirurgia, nonostante l'alto numero di cross-over.	
--	--	--	--	--	---	---	--

3.5 Analisi dei risultati in base agli endpoint

Trattamento conservativo vs chemonucleolisi

Uno studio (*Burton et al. 2000*⁴) ha confrontato l'efficacia del trattamento conservativo con quella della chemonucleolisi in un campione di 40 soggetti. La chemonucleolisi è uno degli interventi ortopedici più frequentemente utilizzati, assieme alla discectomia standard, per il trattamento della sindrome radicolare lombare. Una recente revisione sistematica ha concluso che la chemonucleolisi⁴ è un intervento efficace, anche se in misura minore rispetto alla discectomia, con fino al 30% dei pazienti che successivamente deve ricorrere alla chirurgia. La chemonucleolisi può essere considerata una via di mezzo tra il management conservativo e la chirurgia a cielo aperto, che evita le complicanze, seppur rare, di una procedura chirurgica e gli associati costi sanitari relativamente alti. Il trial di *Burton et al.*⁴ assegna al gruppo sperimentale (N = 20) un trattamento “manipolativo”, caratterizzato da stretching della muscolatura lombare e del bacino, mobilizzazioni e thrust del rachide lombare. I soggetti di questo gruppo sono stati inoltre incoraggiati a continuare a svolgere le normali attività della vita quotidiana. Gli outcome sono stati misurati a 2 settimane, 6 settimane e 12 mesi. In entrambi i gruppi non si sono manifestate complicanze maggiori.

Follow-up a breve termine: entrambi i gruppi di trattamento hanno avuto un simile pattern di miglioramento del dolore all'arto inferiore, in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Sia a 2 che a 6 settimane c'è stato un beneficio statisticamente significativo per il dolore lombare nella manipolazione rispetto alla chemonucleolisi. Stessa cosa vale per la disabilità, valutata tramite Roland Disability Questionnaire, a 2 settimane.

Follow-up a medio/lungo termine: a 12 mesi non c'è stata una differenza statisticamente significativa negli outcome tra i due gruppi. Un'analisi pragmatica dei costi sociali suggerisce un vantaggio finanziario globale dal trattamento conservativo.

Perciò, avendo il trattamento manipolativo prodotto risultati equiparabili a quelli ottenuti dal gruppo di controllo, questo può essere considerato una valida opzione di trattamento per l'ernia discale lombare sintomatica, almeno in assenza di chiare indicazioni chirurgiche.

Trattamento conservativo vs discectomia a cielo aperto

Due RCT (*Peul et al.*²¹ e *Lurie et al.*²²) hanno indagato la differenza di efficacia tra la discectomia standard (a cielo aperto) e il trattamento conservativo.

Nello studio di *Peul et al.*²¹ 283 pazienti di età tra i 18 e i 65 anni sono stati divisi in due gruppi di studio. A 141 soggetti è stata effettuata una discectomia standard in anestesia generale con approccio transflavale entro 12 settimane dalla randomizzazione. Una volta dimessi dall'ospedale questi pazienti hanno svolto un percorso riabilitativo a domicilio, seguiti da un fisioterapista 2 volte a settimana per 8 settimane. A 142 soggetti, invece, è stato assegnato un trattamento conservativo prolungato, della durata di 6 mesi, in cui venivano informati circa la prognosi favorevole della patologia e venivano incoraggiati a continuare le normali attività della vita quotidiana, a mantenere uno stile di vita attivo e a tornare al lavoro il prima possibile. Al bisogno venivano prescritti degli analgesici. Gli outcome sono stati misurati a 8 settimane, 6 mesi, 1 anno, 2 e 5 anni.

Follow-up a breve termine: a 8 settimane si notano importanti differenze nella riduzione del dolore e della disabilità a favore del gruppo sottoposto a discectomia: differenza di 3.2 [95% CI da 1.9 a 4.4] al Roland Disability Questionnaire for Sciatica, 17.7 [95% CI da 12.5 a 22.9] alla VAS per il dolore all'arto inferiore e 11.3 [95% CI da 4.6 a 18.0] alla VAS per il dolore lombare.

Follow-up a medio e lungo termine: a 1 e 2 anni di monitoraggio non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi randomizzati nei principali endpoint esaminati. A 5 anni 66 (46%) dei 142 pazienti assegnati al trattamento conservativo hanno dovuto sottoporsi all'intervento chirurgico per via dei peggioramenti della sintomatologia. Età superiore ai 40 anni, dolore elevato all'arto inferiore al baseline e un alto punteggio al McGill Pain Score sono stati individuati come i principali fattori predittivi di una guarigione insoddisfacente. Il trattamento conservativo riduce i costi rispetto alla chirurgia, ma probabilmente lo fa alle spese di una efficacia ritardata.

Nello studio di *Lurie et al.*²² sono stati inclusi 501 soggetti con età media di 42 anni. A 245 è stata praticata una discectomia a cielo aperto, con successiva analisi della radice nervosa

coinvolta, mentre a 256 è stato assegnato un trattamento di “usual care” individualizzato. Quest’ultimo doveva comprendere fisioterapia attiva, educazione/counseling con istruzioni sugli esercizi da svolgere a domicilio e FANS se tollerati. I pazienti sono stati monitorati a 6 settimane, 3 e 6 mesi, e successivamente con frequenza annuale fino a 8 anni dalla randomizzazione. La complicanza più frequente dell’intervento chirurgico è stata la lacerazione durale, avvenuta nel 3% dei casi. Nell’analisi intention-to-treat tutte le misurazioni effettuate nell’arco degli 8 anni di studio sono state a favore della chirurgia, ma non ci sono state differenze statisticamente significative negli outcome primari (Short Form-36 Health Survey, Oswestry Disability Index); i risultati degli outcome secondari sono stati significativamente maggiori (sciatica bothersomeness [$P = 0.005$], satisfaction with symptoms [$P = 0.013$] e self-rated improvement [$P = 0.013$]). I miglioramenti nello Sciatica Bothersomeness Index, inoltre, sono stati statisticamente significativi a favore della chirurgia nella maggior parte dei follow-up (non sono stati significativi al 6° e 7° anno di monitoraggio). La non-aderenza al trattamento si è manifestata in egual misura nei due gruppi di trattamento, infatti c’è stato un alto livello di cross-over e a 8 anni solo il 63% dei soggetti arruolati ha fornito dati. In conclusione, i pazienti accuratamente selezionati a cui è stata praticata la discectomia standard hanno mostrato un miglioramento maggiore rispetto ai pazienti non trattati chirurgicamente.

Trattamento conservativo vs microdiscectomia

Due RCT (McMorland *et al.*⁷ e Österman *et al.*²⁰) hanno confrontato invece gli effetti terapeutici di trattamento conservativo e microdiscectomia.

Lo studio di McMorland *et al.*⁷ ha preso in esame un campione di 40 pazienti che rispettavano i criteri di inclusione, tra cui il fallimento di 3 mesi di trattamento conservativo che includesse modifica dello stile di vita, fisioterapia, analgesici, massoterapia e/o agopuntura. 20 soggetti sono stati trattati mediante manipolazioni spinali (High Velocity Low Amplitude Thrust) da un chiropratico per 7-8 settimane. Il programma conservativo comprendeva anche informazione/educazione del paziente ed una serie di esercizi di core-stability. Se ai follow-up i pazienti mostravano peggioramenti nella sintomatologia il chiropratico effettuava un’ulteriore manipolazione lombare. Questi pazienti hanno ricevuto una media di 21 sessioni di trattamento ed un periodo addizionale di 6 mesi di riabilitazione supervisionata. Gli altri 20

soggetti sono stati sottoposti ad un intervento di microdiscectomia entro 6-8 settimane dall'arruolamento. Tutte le tecniche microchirurgiche sono state effettuate con il supporto di un microscopio operatorio; sia la sequestrectomia che la discectomia intraannulare sono state effettuate per assicurare un'adeguata decompressione della radice nervosa. Dopo due giorni di degenza i pazienti sono stati dimessi, con la raccomandazione di evitare di sollevare carichi, di piegarsi e di effettuare torsioni del tronco fino alla visita di controllo (6/8 settimane). Sono inoltre stati prescritti farmaci analgesici per os per 10-14 giorni. Al controllo il medico ha assegnato a questi soggetti lo stesso programma riabilitativo del gruppo sperimentale. Entrambi i gruppi hanno riportato come evento avverso minore più comune una aumentata dolenzia in seguito alle procedure. Questa, però, era autolimitante e non ha avuto bisogno di interventi addizionali. Inoltre, non sono stati necessari interventi chirurgici di revisione, né sono stati utilizzati blocchi anestetici del nervo nel gruppo della manipolazione spinale. I follow-up sono stati programmati a 3, 6, 12, 24, 54 settimane. È stata effettuata un'analisi intention-to-treat nelle prime 12 settimane, la quale ha rilevato importanti miglioramenti in tutte le misure di outcome (McGill Pain Questionnaire, Roland Morris Disability Index, Short Form-36 e Aberdeen Back Pain Scale), senza però differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Sulla base di questo trial, il 60% di pazienti affetti da radicolopatia lombare ha tratto dalla manipolazione spinale lo stesso beneficio che avrebbe ottenuto dalla microdiscectomia. Dopo 12 settimane ai soggetti è stato permesso il cross-over: il 40% dei pazienti insoddisfatti dal trattamento conservativo si è successivamente sottoposto all'intervento chirurgico e ha ottenuto ottimi risultati. 3 soggetti del trattamento chirurgico, invece, si sono sottoposti successivamente a quello manipolativo e non hanno ottenuto ulteriori miglioramenti.

Österman *et al.*²⁰ hanno arruolato un campione di 56 pazienti, di età compresa tra i 20-50 anni. Ai soggetti del gruppo sperimentale (N = 28) è stata praticata una microdiscectomia, con controllo fluoroscopico del livello vertebrale interessato, entro 2 settimane dalla randomizzazione. Dopo 2-3 giorni di degenza ospedaliera i pazienti sono stati dimessi con un congedo di malattia e la prescrizione di farmaci analgesici. Sono, inoltre, stati incoraggiati a svolgere gli esercizi isometrici appresi ed eseguiti prima dell'intervento; ai follow-up sono state fornite indicazioni di fisioterapia attiva: stretching, esercizi in flessione del tronco ed esercizi di rinforzo muscolare. Il gruppo di controllo (N = 28) ha ricevuto indicazioni fisioterapiche analoghe e ha continuato a svolgere gli esercizi isometrici dopo la

randomizzazione. Un paziente del gruppo chirurgico ha manifestato un'infezione del tratto urinario, che ha avuto bisogno di antibiotici per via endovenosa e, quindi, una degenza prolungata in ospedale. Non sono state riscontrate altre complicanze post-operatorie. I follow-up clinici sono stati effettuati a 6 settimane, 3 mesi e 1 anno. A 6 mesi e 2 anni i pazienti hanno ricevuto dei questionari per posta. Ci sono stati due interventi chirurgici di revisione nello stesso livello vertebrale (rispettivamente 6 settimane e 19 mesi dopo l'intervento iniziale) per via dei sintomi recidivanti. 11 pazienti del gruppo di controllo infine hanno fatto cross-over.

Follow-up a breve termine: sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi solo per il dolore all'arto inferiore [$P < 0.01$] a 6 settimane, per la soddisfazione per il trattamento [$P < 0.01$] a 6 settimane. A 6 settimane 5 pazienti del gruppo chirurgico hanno riportato una guarigione completa [$P < 0.05$].

Follow-up a medio e lungo termine: a 2 anni sono stati ottenuti dati da 50 pazienti (89%). A 2 anni non ci sono differenze statisticamente significative negli outcome VAS dolore lombare, VAS dolore arto inferiore, Oswestry Disability Index, 15D Health-Related Quality of Life, capacità di lavorare e rischio di depressione tra i due gruppi: entrambi sono migliorati considerevolmente nel tempo. Sono presenti, invece, differenze statisticamente significative nel parametro di soddisfazione per il trattamento a 6 mesi [$P < 0.01$] e 2 anni [$P < 0.05$]. Ci sono state, però, differenze significative associate all'età dei pazienti e al livello vertebrale dell'ernia discale: il trattamento chirurgico si è associato ad un minore dolore all'arto inferiore, minore disabilità e miglioramento dello stato di salute generale nei pazienti di età superiore alla media (37 anni). Infine, la microdiscectomia ha portato ad un miglioramento statisticamente significativo del dolore lombare e all'arto inferiore, della disabilità (ODI), dello stato di salute generale e nella capacità lavorativa soggettiva quando l'ernia discale era localizzata al livello L4-L5.

Capitolo IV – DISCUSSIONE

La presente revisione sistematica si è posta l'obiettivo di mettere a confronto l'efficacia delle opzioni terapeutiche per la gestione della radicolopatia lombare. Nello specifico, si è deciso di confrontare gli effetti del trattamento chirurgico e di quello non chirurgico a breve, medio e lungo termine, sulla base delle evidenze presenti in letteratura. Come descritto nell'introduzione, la scelta del trattamento più idoneo nella gestione della RL è ancora molto dibattuta¹²: negli anni è stato individuato ed analizzato un ampio spettro di terapie, tuttavia, sono state pubblicate poche revisioni sistematiche^{15 23 24 25} che comparano direttamente trattamento conservativo ed intervento chirurgico per la radicolopatia lombare dovuta ad ernia discale. Inoltre, queste revisioni si sono focalizzate su diversi aspetti e solo vagamente hanno comparato gli effetti globali tra le due tipologie di trattamento.²⁵

In questa ricerca sono stati inclusi 5 RCT, che rispettavano i criteri di eleggibilità, e sono poi stati analizzati nel dettaglio. Questi 5 studi presi in considerazione mettono insieme più di 900 soggetti e, grazie alla procedura di screening in base ai criteri di inclusione, le popolazioni di studio, risultano omogenee. Sebbene tutti gli studi abbiano confrontato il trattamento chirurgico e quello conservativo, le tecniche chirurgiche differiscono, così come la tipologia di trattamento conservativo: in alcuni trials è stato indagato un approccio più passivo, caratterizzato da manipolazioni, stretching e farmaci, mentre in altri esercizi attivi a domicilio o con supervisione di un fisioterapista, incoraggiamento al mantenimento di uno stile di vita attivo e al ritorno al lavoro. Data la severità dei sintomi della RL, in alcuni studi è stato preso in esame, come endpoint, il miglioramento globale percepito dal paziente, a prescindere dalla riduzione o meno dei sintomi. In linea di massima tutti i trial randomizzati hanno posto il focus sull'analisi delle differenze in termini di outcome clinici mediante un monitoraggio *prolungato nel tempo*. Uno studio in particolare (*Lurie et al*²²) ha perseguito questo obiettivo monitorando i risultati degli endpoint fino a 8 anni.

La *qualità* dei lavori selezionati è alta per due studi^{7 22}, altri due^{4 21} presentano un alto rischio di bias e uno²⁰ presenta un rischio di bias complessivo incerto. *Burton et al.*⁴ hanno deciso di mettere a confronto la chemonucleolisi, una metodica di comprovata efficacia e meno invasiva rispetto alla discectomia a cielo aperto, e un "trattamento manipolativo",

somministrato al gruppo sperimentale. I pazienti di quest'ultimo gruppo hanno svolto delle sedute di fisioterapia caratterizzate da stretching della muscolatura lombare e del bacino e manipolazioni spinali (HVLAT), coadiuvate da un incoraggiamento allo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana e lavorative. Lo studio ha riportato un alto rischio di bias e le limitazioni principali del trial sono imputabili ad anomalie nel processo di randomizzazione di una parte di soggetti e diversi tempi di attesa prima della somministrazione della chemonucleolisi (9 settimane di ritardo rispetto al gruppo sperimentale). *Burton* e colleghi sono giunti alla conclusione che a lungo termine, nello specifico a 12 mesi, non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi, ma la terapia manipolativa ha prodotto un miglioramento importante nelle prime settimane per quanto riguarda il dolore lombare e la disabilità. Questo studio suggerisce quindi che il trattamento conservativo possa essere più efficace, anche in un'ottica di riduzione dei costi sociosanitari e delle complicanze, almeno in assenza di chiare indicazioni per la chirurgia. A sostegno di ciò, le conclusioni riportate nel lavoro di revisione di *Luijsterburg et al. 2007*²³ non mostrano differenze significative tra manipolazione e chemonucleolisi per quanto riguarda dolore e disabilità a breve e lungo termine.

Discorso differente per altri due trials, che hanno analizzato la discectomia a cielo aperto in contrapposizione ad un management conservativo caratterizzato fondamentalmente da fisioterapia attiva. *Peul* e colleghi²¹ hanno deciso di comparare l'efficacia della discectomia standard e di un programma riabilitativo della durata di 6 mesi, caratterizzato da counseling, incoraggiamento al mantenimento di uno stile di vita attivo e farmaci al bisogno. In aggiunta, i soggetti che manifestavano chinesiofobia avevano la possibilità di essere seguiti da un fisioterapista. In questo studio perciò si è analizzato un approccio più attivo ed individualizzato della fisioterapia; nonostante ciò, circa il 46% dei soggetti ha dovuto essere trattato chirurgicamente per via del continuo peggioramento dei sintomi. L'analisi degli outcome è stata portata avanti fino a 5 anni e il gruppo della chirurgia precoce ha ottenuto risultati leggermente migliori ad ogni follow-up, ma queste differenze non erano statisticamente significative. Questo studio però, per via anche dell'alto rischio di bias, non permette di trarre conclusioni definitive.

Lo studio di *Lurie et al.*²² presenta una qualità metodologica migliore rispetto al precedente, inoltre, ha arruolato un ampio campione di partecipanti (n = 501) e per analizzare i risultati a lungo termine ha fissato visite di monitoraggio fino a 8 anni. Chiaramente quest'ultima

decisione porta con sé dei limiti intrinseci, in quanto per via di decessi e ritiri dallo studio non è stato possibile ottenere i dati da almeno l'85% dei pazienti a quest'ultimo follow-up, ma è stato comunque un tentativo per analizzare più approfonditamente le differenze negli effetti dei trattamenti in studio. Gli autori hanno deciso di analizzare diversi outcome: tra quelli primari la disabilità e la qualità della vita, e tra quelli secondari anche misure più soggettive, fornendo così un quadro globale sulla salute dei pazienti, che copre diversi domini (soddisfazione circa il trattamento, miglioramento percepito, severità della sintomatologia, capacità lavorativa). In questo studio la chirurgia si è dimostrata superiore al trattamento conservativo a quasi tutti i follow-up. In linea con questi risultati, la revisione del 2018 di *Chen et al.*²⁵ evidenzia che la chirurgia fornisce risultati migliori a breve, medio e lungo termine nelle funzioni fisiche e nella qualità della vita, ma è opportuno sottolineare che molti degli studi inclusi erano di bassa qualità.

Gli altri due RCT inclusi in questa revisione sistematica hanno invece analizzato gli effetti di un altro intervento chirurgico, la microdiscectomia, una metodica caratterizzata da minore invasività rispetto alla discectomia a cielo aperto, e, per questa ragione, praticata sempre più frequentemente. Il trial condotto da *Österman et al.*²⁰ ha permesso di ottenere dati fino a 2 anni di follow-up dall'89% dei soggetti: oltre a dolore e disabilità, gli autori hanno deciso di esaminare ulteriori misure di outcome, tra cui il rischio di depressione, la soddisfazione circa il trattamento, la capacità di lavorare e la qualità della vita. Grazie all'aderenza al trattamento ed alle visite di follow-up della quasi totalità dei partecipanti è stato possibile ottenere dei risultati più affidabili circa le differenze nell'evoluzione dei sintomi. A due anni non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi, entrambi sono migliorati nel tempo; tuttavia, nel breve termine, 6 dei pazienti sottoposti a microdiscectomia hanno riportato una guarigione completa. Analoghi sono i risultati del trial condotto da *McMorland et al.*⁷: anche loro hanno analizzato l'efficacia della microdiscectomia, in contrapposizione ad un trattamento conservativo caratterizzato da manipolazioni spinali, counseling e esercizi di core-stability. Gli autori sono riusciti ad effettuare un'analisi intention-to-treat nelle prime 12 settimane, fino a 52 settimane invece è stata svolta un'analisi as-treated, suddividendo i soggetti in 4 nuovi gruppi per via dell'elevato numero di cross-over. Questa analisi intention-to-treat ha dimostrato che a 12 settimane non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi di studio.

I risultati di questa revisione sono in generale coerenti con altre revisioni sistematiche presenti in letteratura: quello che emerge è che a lungo termine l'efficacia del trattamento chirurgico è paragonabile a quello della terapia conservativa. Altre accettabili evidenze dal confronto di queste due opzioni terapeutiche suggeriscono, invece, che nel breve termine la chirurgia possa dare migliori risultati, soprattutto per quanto riguarda la riduzione del dolore lombare e all'arto inferiore, così come la diminuzione della disabilità percepita. Perciò, l'ipotesi più plausibile è che la chirurgia, in pazienti accuratamente selezionati, possa fornire un sollievo più rapido dall'attacco acuto.²⁶

I *limiti* principali di questa revisione sistematica risiedono nel processo di selezione degli studi. Infatti, per garantire omogeneità tra gli studi e un focus sulle differenze a breve, medio e lungo termine tra i trattamenti analizzati, sono stati stabiliti precisi criteri di eleggibilità, che hanno però ristretto il cerchio di articoli potenzialmente validi. Si è giunti ad un numero di RCT ridotto, inoltre, poiché non è stato possibile reperire il full text di 2 articoli e molti altri non erano scritti in lingua inglese o italiana. Altro limite riguarda la qualità metodologica, infatti solo 2 trial riportano un basso rischio di bias. A livello dei singoli studi, problemi intrinseci riguardano chiaramente l'impossibilità di mettere in cieco i partecipanti e i clinici, per via della natura dei due trattamenti. Ulteriori limiti sono rintracciabili nei campioni di popolazione degli studi, poiché alcuni di essi erano costituiti da un numero esiguo di partecipanti, che rende difficile l'applicabilità dei risultati alla popolazione generale. Infine, a questo problema si aggiunge il fatto che in alcuni studi molti pazienti sono stati persi al follow-up, perdendo oltre il 15% dei dati utili a lungo termine, per via soprattutto dell'elevato numero di cross-over.

Capitolo V - CONCLUSIONI

I risultati della presente revisione si sono dimostrati in accordo con le evidenze disponibili in letteratura. Dall'analisi dei 5 RCT inclusi è emerso che nel lungo termine gli effetti del trattamento chirurgico e di quello conservativo nel management della RL sono sovrapponibili. Questi risultati sono incoraggianti poiché contrastano la credenza comune che la soluzione definitiva al dolore e alla disabilità sia la chirurgia precoce, la quale, inoltre, espone il paziente a tutti i rischi che un intervento chirurgico comporta. È pur vero, però, che i trial analizzati hanno dimostrato la superiorità della chirurgia nella riduzione della sintomatologia e delle disabilità che caratterizzano la radicolopatia lombare nel breve termine. Alcuni soggetti, a 6 settimane dall'operazione chirurgica, hanno addirittura manifestato una guarigione completa. Perciò, è lecito pensare alla chirurgia come un'opzione per fornire un sollievo più rapido dall'episodio acuto a pazienti opportunamente selezionati. Sebbene i trial inclusi non presentino tutti un'alta qualità metodologica e i campioni di soggetti in studio siano talvolta esigui, i risultati ottenuti grazie a questa revisione forniscono informazioni aggiuntive alla letteratura disponibile. Infatti, ad oggi, sono poche le revisioni che confrontano direttamente la chirurgia e le varie tipologie di trattamento conservativo. In questo lavoro, con la scelta di escludere in fase di screening i trial che confrontano l'intervento chirurgico con il trattamento conservativo esclusivamente farmacologico, è stato possibile ricavare un quadro globale sugli interventi fisioterapici più utilizzati nella pratica clinica. Lo stesso vale per la chirurgia, in quanto sono state analizzate tre diverse tecniche, caratterizzate da diversi gradi di invasività, cioè la discectomia a cielo aperto, la microdiscectomia e la chemonucleolisi. Altri punti di forza di questa ricerca sono l'omogeneità tra le caratteristiche dei pazienti reclutati, così come delle tempistiche di follow-up dei 5 trial, e la scelta di analizzare un buon numero di indici di outcome, in modo da vagliare in maniera completa i domini della condizione di salute dei pazienti affetti da RL.

Key points:

- La radicolopatia lombare è una condizione disabilitante che pesa considerevolmente sulla società in termini di assenteismo dal lavoro e costi sanitari.

- In letteratura poche revisioni sistematiche hanno confrontato l'efficacia del trattamento chirurgico e di quello conservativo.
- L'intervento chirurgico sembra fornire una più rapida riduzione del dolore e della disabilità, ma a lungo termine gli effetti dei due trattamenti sono sovrapponibili.
- In pazienti accuratamente selezionati la chirurgia può fornire un sollievo più rapido dall'attacco acuto.
- Sarebbe auspicabile indagare la differenza di efficacia tra i due trattamenti reclutando campioni maggiormente rappresentativi della popolazione generale e implementando la qualità metodologica degli RCT.

Bibliografia

1. Koes, B. W., van Tulder, M. W. & Peul, W. C. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ* **334**, 1313–1317 (2007).
2. Peul, W. C. *et al.* Prolonged conservative treatment or ‘early’ surgery in sciatica caused by lumbar disk herniation: rationale and design of a randomized trial [ISRCT 26872154]. *BMC Musculoskelet. Disord.* **6**, 8 (2005).
3. Konstantinou, K. & Dunn, K. M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **33**, 2464–2472 (2008).
4. Burton, A. K., Tillotson, K. M. & Cleary, J. Single-blind randomised controlled trial of chemonucleolysis and manipulation in the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. *Eur. spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.* **9**, 202–207 (2000).
5. Albert, H. B. & Manniche, C. The efficacy of systematic active conservative treatment for patients with severe sciatica: a single-blind, randomized, clinical, controlled trial. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **37**, 531–542 (2012).
6. Jacobs, W. C. H. *et al.* Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur. spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.* **20**, 513–522 (2011).
7. RJ, M. G. S. E. C. S. du P. S. H. *et al.* Manipulation or microdisectomy for sciatica? A prospective randomized clinical study. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **33**, 576–584 (2010).
8. Stafford, M. A., Peng, P. & Hill, D. A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br. J. Anaesth.* **99**, 461–473 (2007).
9. Tarulli, A. W. & Raynor, E. M. Lumbosacral radiculopathy. *Neurol. Clin.* **25**, 387–405 (2007).
10. Luijsterburg, P. A. J. *et al.* Conservative treatment in patients with an acute

- lumbosacral radicular syndrome: design of a randomised clinical trial [ISRCTN68857256]. *BMC Musculoskelet. Disord.* **5**, 39 (2004).
11. Gadjradj, P. S. *et al.* Management of Symptomatic Lumbar Disk Herniation: An International Perspective. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **42**, 1826–1834 (2017).
 12. Hahne, A. J., Ford, J. J. & McMeeken, J. M. Conservative management of lumbar disc herniation with associated radiculopathy: a systematic review. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **35**, E488-504 (2010).
 13. M.S., H. Conservative therapy and early surgery for sciatica yield similar outcomes. *J. Clin. Outcomes Manag.* **14**, 438–439 (2007).
 14. N., P. & C.-W.C., L. Management strategies for sciatica (PEDro synthesis). *Br. J. Sports Med.* **50**, 253–254 (2016).
 15. Lewis, R. A. *et al.* Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analyses. *Spine J.* **15**, 1461–1477 (2015).
 16. Awad, J. N., Moskovich, R., J.N., A. & R., M. Lumbar disc herniations: Surgical versus nonsurgical treatment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **443**, 183–197 (2006).
 17. Andreula, C. F. *et al.* Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **24**, 996–1000 (2003).
 18. Higgins JPT, Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, E. S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**, 29–31 (2016).
 19. Doi, S. A. R. & Barendregt, J. J. Not PEDro's bias: summary quality scores can be used in meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology* **66**, 940–941 (2013).
 20. H., Ö. *et al.* Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc her1. H. Ö, S. S, J. K, *et al.* Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: A randomized controlled trial with 2 years of follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):2409-2414. doi:10.1097. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **31**, 2409–2414 (2006).
 21. M.B., L. *et al.* Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica: 5-year results of a randomised controlled trial. *BMJ Open* **3**, (2013).

22. JN, L. J. T. T. A. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: eight-year results for the spine patient outcomes research trial [with consumer summary]. *Spine* 2014 Jan 1;39(1)3-16
23. Luijsterburg, P. A. J. *et al.* Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur. Spine J.* **16**, 881–899 (2007).
24. Legrand, E., Bouvard, B., Audran, M., Fournier, D. & Valat, J. P. Sciatica from disk herniation: Medical treatment or surgery? *Joint. Bone. Spine* **74**, 530–535 (2007).
25. Chen, B.-L. *et al.* Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rehabil.* **32**, 146–160 (2018).
26. Gibson JNA & Waddell, G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2007). doi:10.1002/14651858.CD001350.pub4

Appendice

Appendice 1. Prisma Statement 2009 - Checklist

Checklist degli item da includere nel reporting di revisione sistematica o meta-analisi			
Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist	Riportato a pagina n°
Titolo			
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe	
Abstract			
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica	
Introduzione			
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note	
Obiettivi	4	Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio	
Metodi			
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione	
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni	
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata	
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità	
Selezione degli studi	9	Esplicitare il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)	
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori	
Caratteristica dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati	
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie).	
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I ²) per ciascuna meta-analisi	
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)	
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite	
Risultati			
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.	
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica	
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).	
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot	
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza	
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)	
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni) (item 16)	
Discussione			

Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)	
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)	
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura	
Finanziamento			
Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica	

Appendice 2. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Description	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		Y / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

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?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y / PY / NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. If Y / PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5 If N / PN / NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY / PN / N / NI
2.7 If N / PN / NI to 2.6: 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 / Y / PY / PN / N / NI

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / 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?		Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N / PN / NI to 3.1 : Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N / PN to 3.2 : Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y / PY / NI to 3.3 : Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.5 If Y / PY / NI to 3.3 : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

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?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N / PN / NI to 4.1 and 4.2 : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?		Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y / PY / NI to 4.3 : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y / PY / NI to 4.4 : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / 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 ?		Y / PY / PN / N / 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?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable