



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

**Tecniche proposte in letteratura per facilitare
l'aderence del paziente con disordini
muscoloscheletrici all'esercizio terapeutico**

Candidato:

Giuseppe Pulvirenti

Relatore:

Dott. Jacopo Berti

SOMMARIO

1. Abstract	4
1.1. Background.....	4
1.2. Obiettivi	4
1.3. Materiali e metodi	4
1.4. Discussione e conclusioni	5
2. Introduzione	6
3. Materiali e metodi	7
3.1. Strategie di ricerca.....	7
3.2. Criteri di eleggibilità.....	7
3.3. Processo di selezione.....	7
3.4. Risultati della ricerca	8
3.5. Estrazione e gestione dei dati	8
3.6. Rischio di bias negli studi.....	8
4. Risultati	9
4.1. Caratteristiche degli studi.....	13
5. Discussione e conclusioni	23
Riferimenti bibliografici	26
Allegato 1 - Protocollo PRISMA-P	30
Allegato 2 - Cochrane Risk of Bias Tool	33

1. ABSTRACT

1.1. Background

Le ultime evidenze in letteratura ci suggeriscono sempre con più forza che l'esercizio terapeutico è una strategia di prima scelta nel trattamento di una grandissima parte dei disturbi muscoloscheletrici [1]. Le modalità di somministrazione dell'esercizio possono variare in base al contesto e in base alle preferenze del paziente: possono essere eseguiti durante la seduta nel nostro studio o, qualora fosse possibile, possono essere eseguiti a casa in autonomia dal paziente. Questo, tuttavia, non è sempre facile da ottenere, in quanto spesso i pazienti vanno dal fisioterapista con la convinzione di ricevere un trattamento passivo, e la proposta di un programma di esercizi, a volte, compromette l'aderenza del paziente alla terapia.

1.2. Obiettivi

Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare le proposte presenti in letteratura per favorire l'aderenza e la partecipazione attiva del paziente al trattamento, quindi valutarne l'efficacia individuando eventuali fattori che riducano l'aderenza.

1.3. Materiali e metodi

La revisione sistematica verrà sviluppata in seguito alla redazione di un protocollo (stilato secondo le linee guida PRISMA-P 2015).

La ricerca, svolta all'interno della banca dati MEDLINE (PubMed) a partire da Settembre 2020, si avvale dell'utilizzo di termini liberi e MeSH che riportano agli elementi del modello PICO: soggetti affetti da disturbi muscoloscheletrici, strategie messe in atto per migliorare l'aderenza e le eventuali modificazioni dell'aderenza al trattamento riabilitativo.

1.4. Discussione e conclusioni

La letteratura ha indagato varie modalità di intervento, prendendo come target l'adherence all'esercizio terapeutico. I risultati degli interventi sperimentali non sono stati sempre positivi, né hanno dimostrato forte efficacia o relazione con l'outcome indagato.

Infatti, parliamo di un aspetto estremamente multifattoriale, che risente di caratteristiche personali, socio-economiche, lavorative, familiari, psicologiche, e non è mai chiaro su quale di questi aspetti vada ad impattare il nostro intervento.

Si tratta, inoltre, di un argomento che sta facendo parlare di sé da relativamente poco tempo, e ciò comporta dei limiti: non è ancora presente uno strumento che possa misurare l'outcome in maniera universale, uguale per tutti, con conseguente impossibilità di confronto tra vari studi e interventi. Inoltre, sono ancora pochi gli studi che hanno indagato l'efficacia di un intervento direttamente sull'adherence, e non sono presenti dati utili per essere elaborati in un confronto statistico.

La revisione, tuttavia, suggerisce delle strade da intraprendere per successive ricerche, riportando l'efficacia degli interventi presi in considerazione ed eventuali fattori prognostici emersi.

2. INTRODUZIONE

La recente letteratura scientifica è d'accordo nel conferire all'esercizio fisico un ruolo di fondamentale importanza ai fini riabilitativi in persone affette da disturbi muscoloscheletrici.

Il programma di esercizi può essere eseguito sia in seduta ambulatoriale o anche a domicilio senza supervisione da parte del fisioterapista, ovviamente solo dopo aver impartito al paziente la dovuta educazione a riguardo.

Tuttavia, la prescrizione di un programma di esercizi trova spesso molti ostacoli [2], dovuti alla scarsa adesione al trattamento da parte del paziente. Questo può avvenire per credenze del paziente stesso, ma anche di eventuali altri professionisti da cui è stato preso in carico, poiché le credenze del fisioterapista possono veicolare il trattamento verso un altro tipo di approccio.

Nell'ambito fisioterapico l'adesione al trattamento si manifesta sotto vari aspetti, ad esempio la costante presenza alle sedute ambulatoriali e l'esecuzione di esercizi in studio o al proprio domicilio secondo le modalità stabilite [3].

L'OMS differenzia il concetto di adesione al trattamento da quello di compliance, poiché quest'ultimo caratterizza più un contesto sanitario in cui il paziente ha un ruolo passivo, mentre l'adherence (adesione) prevede l'educazione e la condivisione di obiettivi e strategie terapeutiche tra paziente e professionista.

Al fine di migliorare l'adherence del paziente, è di fondamentale importanza individuare (e, quando possibile, abbattere) le barriere, ossia dei fattori prognostici negativi per l'adesione. Queste barriere possono essere di natura sia fisica che psico-sociale [4].

Lo scopo di questa revisione sistematica è proprio quello di individuare eventuali strategie che si dimostrino efficaci nell'abbattimento di tali barriere, favorendo l'adherence all'esercizio terapeutico, con conseguente miglioramento degli outcome fisici del paziente.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Strategia di ricerca

Lo studio prevede una ricerca all'interno del database MEDLINE (PubMed). La ricerca sfrutta termini liberi e MeSH che rispecchino gli elementi del PICO, indagando quindi i soggetti affetti da disturbi muscoloscheletrici, le strategie utilizzate per favorire l'aderenza all'esercizio terapeutico ed eventuali modificazioni comportamentali o aumentata/ridotta aderenza al trattamento. La stringa di ricerca utilizzata è la seguente:

((((((((((exercise) OR (exercise therapy[MeSH Terms])) AND (adherence)) OR (patient compliance[MeSH Terms])) OR (patient dropouts[MeSH Terms])) OR (patient participation[MeSH Terms])) AND (musculoskeletal diseases[MeSH Terms])) AND (exercise[Title/Abstract])) AND (adherence[Title/Abstract])) OR (compliance[Title/Abstract])) OR (participation[Title/Abstract])) AND (musculoskeletal[Title/Abstract])

3.2. Criteri di eleggibilità

Verranno inclusi all'interno della revisione gli studi che valutano l'efficacia di una qualsiasi strategia volta a modificare l'aderenza all'esercizio in persone affette da qualsiasi tipo di disturbo muscoloscheletrico di interesse riabilitativo. Inoltre, gli studi devono soddisfare i seguenti criteri: RCT, lingua inglese, disponibilità di abstract e full text.

3.3. Processo di selezione

Verrà applicato il PRISMA Flow Diagram [5] che, partendo dai criteri di eleggibilità già citati, permette una scrematura degli studi doppianti; successivamente, verranno selezionati gli studi per attinenza di titolo, abstract e full text; verranno scartati eventuali studi in cui il full text non dovesse essere disponibile.

3.4. Risultati della ricerca

La stringa di ricerca ha fornito 1373 articoli. In seguito alla lettura di titolo, abstract e full text, con applicazione dei criteri di inclusione, sono stati selezionati 10 articoli da includere nella revisione.

3.5. Estrazione e gestione dei dati

I dati estratti verranno gestiti tramite Mendeley, un software di gestione delle risorse bibliografiche.

Si prevede di estrarre dagli studi presi in considerazione: nome dell'autore, nome della rivista in cui è stato pubblicato l'articolo, data di pubblicazione, numerosità dei campioni, sesso ed età dei pazienti, disordini muscoloscheletrici presi in considerazione, strategie utilizzate per favorire l'adherence ed eventuali modificazioni (aumento/riduzione) della stessa adherence all'esercizio terapeutico [6].

Per una più facile gestione e fruizione dei dati, questi verranno sintetizzati tramite apposite tabelle o rappresentati in figure. I risultati e le evidenze verranno sintetizzate, considerandone la loro forza, tramite tabelle, diagrammi o figure.

3.6. Rischio di bias negli studi

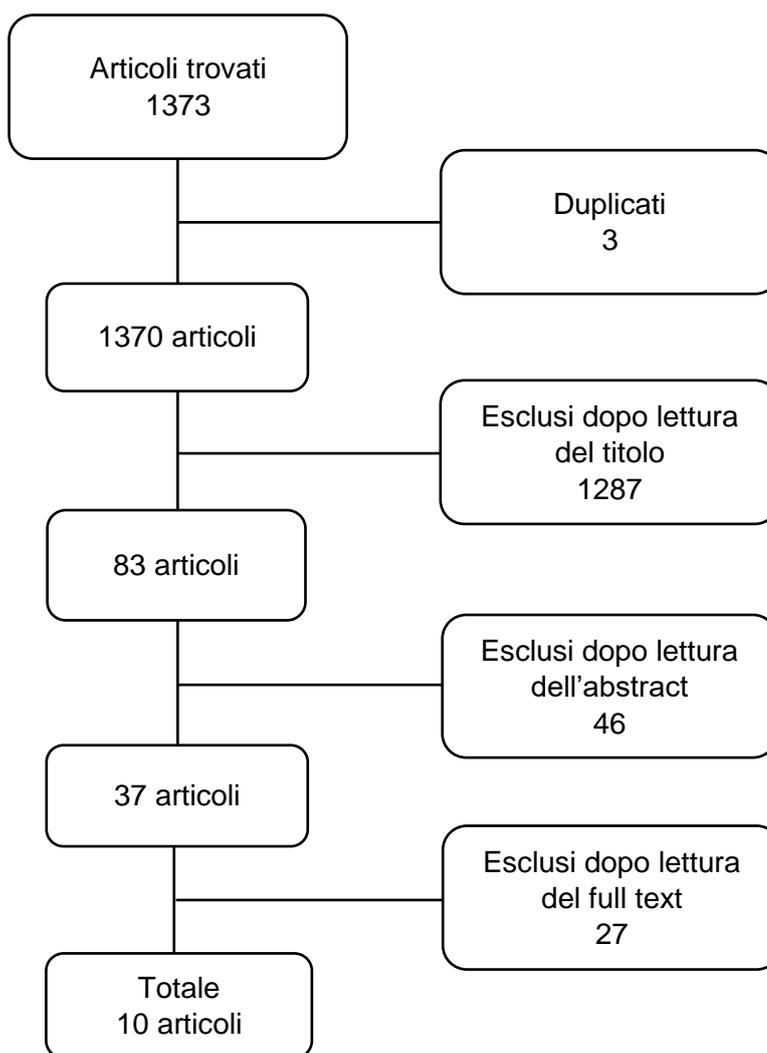
Il rischio di bias degli studi inclusi nella revisione verrà valutato attraverso il Risk of Bias Tool della Cochrane Collaboration [7], che indaga i seguenti bias: selection, reporting, performance, detection e attrition. All'interno di ogni RCT presa in considerazione nello studio verrà valutato ognuno di questi bias come a rischio alto, basso o incerto.

4. RISULTATI

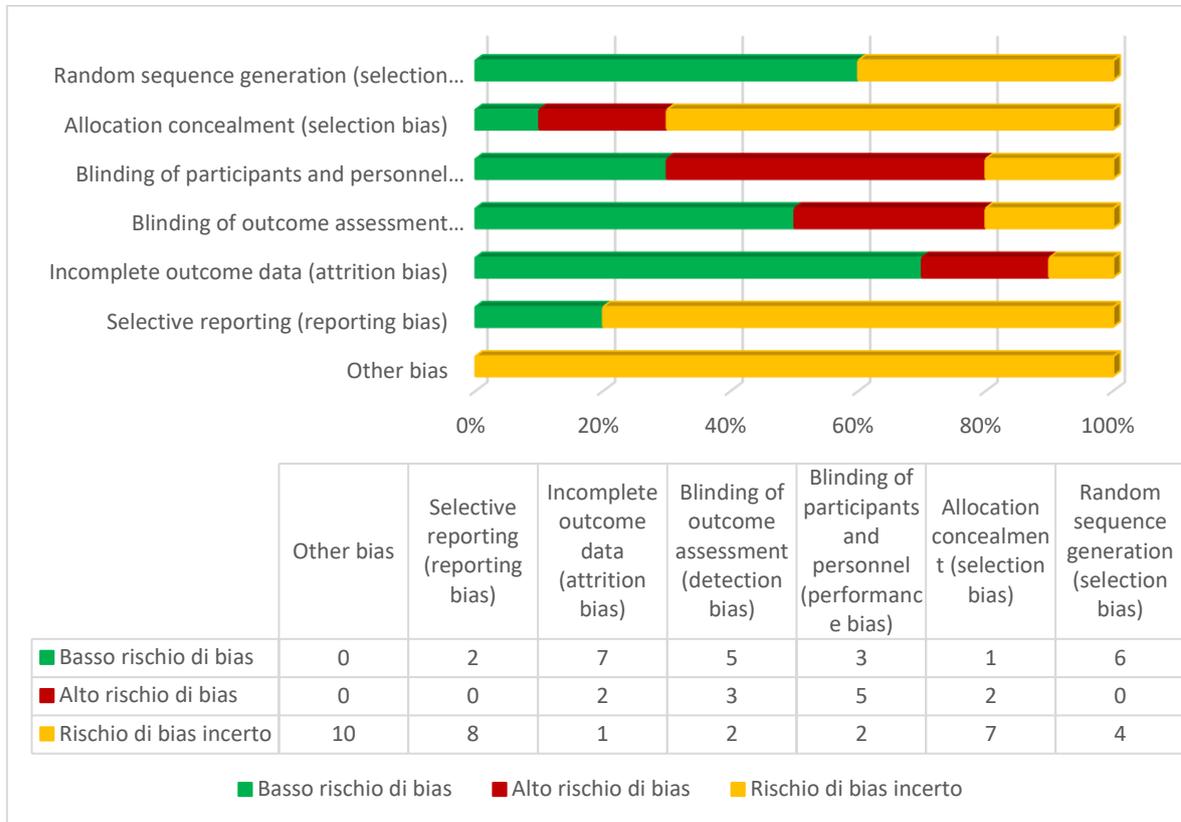
La ricerca ha dato 1373 articoli in totale. Dal processo di selezione, di cui è visibile la sintesi sotto forma di diagramma di flusso, solo 10 RCT hanno incontrato tutti i criteri di eleggibilità.

Dai 10 articoli inclusi sono stati estratti i dati (popolazione di riferimento, intervento, misure di outcome prese in considerazione e risultati), successivamente ne è stato valutato il rischio di bias attraverso l'applicazione del Risk of Bias Tool della Cochrane.

A seguire, il PRISMA Flow Diagram che riporta in sintesi il processo di screening della letteratura, dalla stringa di ricerca fino agli articoli inclusi all'interno della revisione.



La seguente tabella mostra una sintesi della valutazione del rischio di bias tramite il Risk of Bias Tool della Cochrane. Subito dopo, nel dettaglio l'applicazione del ROB su ogni articolo.



Come si evince dall'analisi del grafico, il rischio di bias relativo agli RCT presi in esame è prevalentemente incerto o basso. Pochi sono stati i casi di elevato rischio di bias.

A seguire, un'analisi nel dettaglio riguardante l'applicazione del ROB su ogni RCT incluso all'interno della revisione.

✓ Basso rischio di bias

✗ Alto rischio di bias

? Rischio di bias incerto

Studio	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Yetsa A. Tuakli-Wosornu, 2016 [8]	✓	?	?	✓	✓	✓	?
Lars L. Andersen, PhD, 2011 [9]	✓	✗	✗	✗	✓	?	?
Annika Taulaniemi, 2020 [10]	?	?	✗	✗	✗	?	?
Mette Merete Pedersen, 2012 [11]	✓	?	✗	✗	✓	?	?
DeAnna L. Mori, PhD, 2006 [12]	✓	?	✗	?	✓	?	?

Studio	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Natasha K. Brusco PhD, 2019 [13]	?	✗	✓	✓	✓	?	?
Tara E Lambert, 2017 [14]	✓	?	?	✓	?	?	?
Tina Dalager, 2015 [15]	?	?	✓	✓	✓	✓	?
Kim L. Bennell, BAppSci (Physio), PhD, 2019 [16]	?	?	✓	✓	✓	?	?
Kim L. Bennell, 2016 [17]	✓	✓	✗	?	✗	?	?

4.1. Caratteristiche degli studi

Gli studi inclusi presentano numerosità campionaria molto diversa fra loro, da un minimo di 80 a un massimo di 1092, per un totale di 3636 persone incluse nei campioni di tutti gli studi.

I campioni sono molto eterogenei l'uno dall'altro, poiché possono fare riferimento a condizioni muscoloscheletriche generiche, oppure specifiche (ad esempio LBP [18], osteoartrosi di ginocchio [19], cervicalgia o dolore alla spalla aspecifici [20]); si riscontrano differenze anche in termini di contesto lavorativo, di fasce di età, di sesso, stili di vita o anche esperienze vissute (Guerra del Golfo).

Gli interventi messi in atto per il miglioramento dell'aderenza non sempre sono stati riportati nel dettaglio, così come spesso non sono stati chiari i metodi di randomizzazione dei campioni. Tali interventi prevedono l'aggiunta di componenti di terapia cognitivo-comportamentale [21] al solo esercizio, la supervisione in confronto con l'autonomia di esecuzione degli esercizi, il coaching telefonico, o anche l'utilizzo di mezzi accessibili ormai a tutti (tablet, computer, smartphone) su cui ricevere il proprio programma di esercizi. Si tratta, quindi, di interventi molto eterogenei fra loro, anche perché rivolti a popolazioni differenti.

Di seguito, una tabella che sintetizza e raggruppa in categorie le principali strategie di intervento utilizzate negli RCT inclusi, al fine di migliorare l'aderenza o di valutarne i fattori prognostici, con riferimento all'efficacia o non efficacia dello stesso intervento all'interno dello studio.

Studio	Esercizio specifico	Supporto psicologico	Supporto materiale	Frequenza esercizio	Supervisione	Modalità di somministrazione
Tuakli-Wosornu, 2016					×	
Andersen, 2011				×		
Taulaniemi, 2020	✓					
Pedersen, 2012	✓					
Mori, 2006		×				

Studio	Esercizio specifico	Supporto psicologico	Supporto materiale	Frequenza esercizio	Supervisione	Modalità di somministrazione
Brusco, 2019			✓			
Lambert, 2017						✓
Dalager, 2015				✗	✗	
Bennell, 2019						✓
Bennell, 2016		✓				

✓ → Intervento efficace

✗ → Intervento non efficace

L'adherence non è stata valutata come outcome primario in tutti gli studi, tuttavia sono stati riportati anche gli studi in cui è considerata solo come outcome secondario. Le modalità per misurare la stessa adherence sono eterogenee fra loro, in quanto manca uno strumento validato utile allo scopo. Molti autori hanno optato per l'utilizzo di una scala NRS (da 0 a 10), alcuni hanno sfruttato un calcolo matematico basandosi sulla proporzione delle sessioni di esercizio portate a termine. Altri ancora si sono semplicemente limitati ad un conteggio del tempo passato su un determinato software. Si tratta, quindi, per la maggior parte di misure di outcome self-reported [22].

A seguire, una tabella che racchiude in sintesi le principali misure di outcome usate per valutare l'adherence dei vari campioni al programma di esercizio terapeutico.

Studio	Diario	Scala numerica	Numero di sessioni completate
Tuakli-Wosornu, 2016			Riportate in percentuale con cut-off
Andersen, 2011			Numero di sessioni con cut-off
Taulaniemi, 2020			Numero di sessioni con cut-off
Pedersen, 2012			Numero di sessioni con cut-off

Studio	Diario	Scala numerica	Numero di sessioni completate
Mori, 2006	Raggiungimento di determinati parametri		
Brusco, 2019	Sezione apposita sul materiale fornito		
Lambert, 2017		Da 0 a 10	
Dalager, 2015			Numero di sessioni in proporzione al totale
Bennell, 2019		Da 0 a 10	
Bennell, 2016		Da 0 a 10	

Com'è possibile notare, si tratta di misure per lo più self-reported, sulle quali è difficile esercitare un controllo, di conseguenza sono estremamente soggettive, con il rischio di riportare misure non corrispondenti al vero.

Nelle pagine successive sono riportati nel dettaglio i dati estratti dagli studi in merito alle popolazioni, agli interventi, agli outcome e ai risultati.

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Yetsa A. Tuakli- Wosornu, 2016	325 pazienti con età ≥ 45, con lesioni meniscali o segni di osteoartrosi all'imaging.	Programma di esercizio supervisionato, in aggiunta ad un programma di esercizi domiciliari.	Scarsa adherence durante le 12 settimane di intervento (eseguiti < 50% degli esercizi).	<p>38% (124 pazienti) scarsa adherence.</p> <p>I risultati identificano una serie di variabili che suggeriscono una maggiore o minore probabilità di riscontrare scarsa adherence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uomini 1,2 x rispetto alle donne; • Persone non bianche 1,3 x rispetto alle persone bianche; • Nessun dolore alla baseline nei movimenti di twist/pivoting 1,6 x rispetto a chi presentava dolore; • Dai 45 ai 54 anni di età 1,12 x rispetto a ≥ 65; • Dai 55 ai 64 anni di età 1,06 x rispetto a ≥ 65; • Chi non ha incassi 1,3 x rispetto a chi guadagna > 100.000 \$ annui; • Chi guadagna < 29.000 \$ 1,49 x rispetto a chi guadagna > 100.000 \$ annui; • Chi guadagna dai 30.000 \$ ai 99.000 \$ 0,85 x rispetto a chi guadagna > 100.000 \$ annui.

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Lars L. Andersen, PhD, 2011	132 lavoratori d'ufficio con storia di frequente dolore a collo o spalla durante l'ultimo anno e dolenzia alla palpazione muscolare.	<p>Programma di esercizio progressivo con focus sulla resistenza, 5 volte a settimana, per 10 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 minuti di esercizio (66 persone); • 12 minuti di esercizio (66 persone). 	<p>Adherence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scarsa (meno di 10 sessioni di esercizio portate a termine); • Media (da 10 a 30 sessioni di esercizio portate a termine); • Alta (oltre 30 sessioni di esercizio portate a termine). 	<p>I risultati mostrano che uno scarso contesto psicosociale a lavoro è predittivo di peggiore adherence al programma di esercizio di 10 settimane, così come bassi o medi livelli di self-efficacy [23]. Non si è riscontrata una differenza rilevante di adherence tra i due gruppi di intervento. Risulta invece essere predittiva di migliore adherence un'intensità maggiore del dolore a livello di collo o spalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scarsa adherence 15%; • Media adherence 26%; • Alta adherence 59%.
Annika Taulaniemi, 2020	219 lavoratrici nel settore assistenziale, dai 30 ai 55 anni, con LBP ricorrente di grado lieve/moderato.	<ul style="list-style-type: none"> • Esercizio neuromuscolare, Pilates (110) [24]; • No esercizio: counseling riguardo allo stile di vita, ergonomia e gestione del dolore (109). 	<ul style="list-style-type: none"> • Adherence: <ul style="list-style-type: none"> – Compliers (≥ 24 sessioni di esercizio); – Non compliers (da 0 a 23); • FAB [25]. 	<ul style="list-style-type: none"> • FAB si riduce nel gruppo di esercizio; • FAB minore nei compliers; • Si evince una riduzione del 50% dell'adherence nell'arco dei 12 mesi; • Predittori di scarsa adherence: <ul style="list-style-type: none"> – Minore livello di educazione; – Lavoro a turni; – Livelli più alti di FAB (PA); – Minore livello di fitness.

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Mette Merete Pedersen, 2012	537 tecnici di laboratorio provenienti da due differenti compagnie, una del settore privato (A), una del settore pubblico (B), affetti da dolore muscoloscheletrico.	<ul style="list-style-type: none"> • 282 persone assegnate al gruppo di intervento, con esercizi supervisionati e specifici per il rinforzo dei muscoli del collo e della spalla; 20 minuti, 3 volte a settimana (196 compagnia A, 86 compagnia B); durata di 20 settimane; • 255 persone al gruppo di controllo (167 compagnia A, 88 compagnia B). 	<ul style="list-style-type: none"> • Adherence: <ul style="list-style-type: none"> - Alta (40 - 60 sessioni di esercizio portate a termine); - Moderata (20 - 39); - Bassa (10 - 19); - Molto bassa (0 - 9); • Self-efficacy. 	<p>Il gruppo di intervento riporta miglioramenti relativi alla self-efficacy. All'interno della compagnia A, l'adherence aumenta all'aumentare dei livelli di self-efficacy. Adherence totale 45%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alta adherence → 89 persone (33%); • Moderata → 84 persone (31%); • Bassa → 37 persone (14%); • Molto bassa → 58 persone (22%).
DeAnna L. Mori, PhD, 2006	1092 veterani della Guerra del Golfo che presentano almeno due tra i seguenti sintomi: <ul style="list-style-type: none"> • Fatica; • Dolore muscoloscheletrico; • Problemi cognitivi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esercizio + Cognitive Behavioral Therapy (CBT); • Solo esercizio. <p>Il programma di intervento della durata di 12 settimane prevedeva 1 ora di esercizio supervisionato 1 volta a settimana, più altre 2/3 volte a settimana indipendentemente, questo anche durante il periodo di mantenimento, fino ai follow-up a 3 e 6 mesi.</p>	<p>Compliance (diario). Necessario raggiungere determinati livelli di frequenza cardiaca, RPE [26], o METS (metabolic equivalent of task) [27].</p>	<p>La compliance risulta doppia durante la fase di trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo con CBT → 40% nella fase di trattamento, 21% nella fase di mantenimento; • Solo esercizio → 45% in fase di trattamento, 25% in fase di mantenimento. <p>Nel gruppo di solo esercizio, una maggiore età risulta predittiva di maggiore adherence, mentre maggiori livelli di dolore sono predittivi di ridotta adherence. Nel gruppo di esercizio + CBT, una maggiore età e maggiore indice di massa corporea sono associati a maggiore compliance, mentre una scarsa motivazione è associata a ridotta compliance.</p>

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Natasha K. Brusco PhD, 2019	205 persone ospedalizzate affette da condizioni muscoloscheletriche o anziani fragili.	<p>Programma MyTherapy: opuscolo con indicazioni su esercizi usuali.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MyTherapy + usual care (supervisionata) → 116 persone; • Usual care → 89 persone. 	<ul style="list-style-type: none"> • FIM; • Minuti spesi col programma MyTherapy; • Minuti spesi in totale tra usual care e MyTherapy; • Adherence al programma MyTherapy. 	<p>Alla scala FIM è stato raggiunto un MCID nel 22% dei casi nel gruppo di intervento, mentre nel gruppo di controllo ciò è avvenuto solo nel 10% dei casi.</p> <p>Le persone assegnate al gruppo di intervento hanno partecipato giornalmente alla terapia per circa 30 minuti in più rispetto al gruppo di controllo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 159 minuti spesi in totale con MyTherapy; • 14 minuti spesi giornalmente con MyTherapy; • Adherence al programma MyTherapy 72% (83/116 persone).
Tara E Lambert, 2017	80 persone affette da disturbi muscoloscheletrici agli arti superiori o inferiori.	<ul style="list-style-type: none"> • Programma di esercizi domiciliari assegnato tramite app, consultabile da smartphone, tablet o computer; • Programma di esercizio terapeutico assegnato in cartaceo. <p>La durata dell'intervento è di 4 settimane, in cui ci si deve esercitare almeno 1 volta al giorno, per 3 volte alla settimana.</p>	<p>Adherence riportata dal paziente, in una scala NRS di 11 punti (da 0 a 10), in assenza di strumenti di misura validati.</p>	<p>L'adherence media del gruppo di intervento (tramite app) è stata 7,8/10, mentre per il gruppo di controllo 6,5/10. La differenza di 1,3 punti è multifattoriale, e ancora non è chiaro quale sia la differenza dal punto di vista clinico.</p>

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Tina Dalager, 2015	<p>573 lavoratori d'ufficio (almeno 17 ore di lavoro settimanali), reclutate tramite un questionario riguardante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condizioni lavorative; • Dolore muscoloscheletrico; • Comportamenti riguardanti la salute; • Livello di attività fisica. <p>Sono state escluse persone con altre patologie.</p>	<p>Sono stati proposti 9 esercizi, per un totale di 1 ora settimanale, per 20 settimane; i pazienti sono stati divisi nei seguenti gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 WS (with supervision) → 1 sessione settimanale di 1 ora, eseguiti tutti i 9 esercizi; • 3 WS → 3 sessioni settimanali di 20 minuti, eseguiti 3 esercizi ad ogni sessione; • 9 WS → 9 sessioni settimanali di 7 minuti, eseguito 1 esercizio ad ogni sessione; • 3 MS (minimal supervision) → come gruppo 3 WS ma con minima supervisione; • Gruppo di controllo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Compliance (riportata tramite un diario calcolando la proporzione su un totale di 420 set di esercizio); • Dolore muscoloscheletrico; • Performance muscolare; • Volume di allenamento totale (totale di kg sollevati). 	<p>La compliance al programma di esercizi non aumenta al diminuire del dolore muscoloscheletrico né all'aumentare della performance muscolare.</p> <p>Non sono state trovate differenze tra i gruppi 1 WS, 3WS e 9 WS né tra i gruppi 3 WS e 3 MS in termini di kg sollevati (13.226 kg).</p> <p>Il sesso femminile e una maggiore self-efficacy alla baseline sono risultati predittivi di maggiore compliance.</p> <p>La supervisione non si è rivelata un fattore predittivo per l'adherence</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37% si sono esercitate dai 40 ai 60 minuti a settimana; • 19% dai 20 ai 40 minuti; • 11% più di 40 minuti al mese; • 33% si sono fermati o non hanno mai fatto esercizio per un'ora a settimana.

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Kim L. Bennell, BAppSci (Physio), PhD, 2019	305 persone affette da disturbi muscoloscheletrici.	<ul style="list-style-type: none"> • 152 persone → programma di esercizio terapeutico somministrato tramite web, con numerose interazioni (ad esempio, la possibilità di segnare in tempo reale l'intensità del dolore, o dei reminder per l'esecuzione degli esercizi); • 153 persone → programma di esercizio terapeutico somministrato in via cartacea (scritto, tramite opuscoli) o a voce. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adherence (scala NRS da 0 a 10); • Soddisfazione per il metodo di assegnazione degli esercizi; • Fiducia nelle proprie abilità di esecuzione degli esercizi. 	<p>Nel gruppo di intervento, l'adherence e la fiducia sono aumentate, ma hanno avuto un piccolo effetto clinico. La soddisfazione per le modalità di assegnazione dell'esercizio è rimasta invariata.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adherence totale → 7.3 intervento, 6.2 controllo; • Adherence al numero di esercizi → 8.0 intervento, 7.3 controllo; • Adherence al numero di ripetizioni → 8.4 intervento, 7.6 controllo; • Adherence al numero di sessioni → 7.4 intervento, 6.4 controllo; • Soddisfazione → 8.8 intervento, 8.5 controllo; • Fiducia → 9.0 intervento, 8.4 controllo.

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati
Kim L. Bennell, 2016	168 persone inattive over 50 anni, con dolore al ginocchio o alterazioni osteoartrosiche all'imaging.	<ul style="list-style-type: none"> • 84 persone → fisioterapia + coaching; • 84 persone → solo fisioterapia. <p>Fisioterapia: 5 sessioni da 30 minuti distribuite in 6 mesi per l'educazione al proprio problema, promuovere l'attività fisica e per assegnare un programma di esercizi basato sulle evidenze scientifiche.</p> <p>Coaching: 6 sessioni telefoniche (con la possibilità di aggiungerne altre 6) con target sul decision-making, sulla self-efficacy per l'esercizio, motivazione e cambiamenti comportamentali. Per far sì che abbia successo, si rispettano le seguenti fasi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Effettivo scambio di informazioni; 2. Assistenza nel creare un obiettivo; 3. Convertire l'intenzione in azione e mantenerla. 	L'adherence in questo studio è stata indagata solo come outcome secondario, tramite una scala NRS da 0 a 10 riportata dal paziente.	<p>L'adherence è risultata maggiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo alla fine dei 6 mesi (7.4 vs 5.7), ma non è stata riscontrata questa differenza dai 6 ai 12 mesi (4.1 vs 3.9), né dai 12 ai 18 mesi (3.8 vs 3.6).</p> <p>Nonostante la differenza statisticamente significativa a breve termine, non ci sono stati risultati significativi sugli outcome primari (dolore e funzionalità). Si ipotizza che potrebbero essere necessari livelli di differenza ancora maggiori in termini di adherence.</p>

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati estratti dagli RCT inclusi in questa revisione, apprendiamo che le strategie messe in atto per generare un aumento dell'adherence all'esercizio terapeutico sono state molteplici, e hanno avuto come target diversi aspetti della persona, del suo contesto lavorativo e sociale, nonché della patologia e del programma di esercizi stesso (modalità, frequenza, supervisione, supporto materiale).

I risultati ci suggeriscono che l'adherence è una caratteristica fortemente multifattoriale, che dipende tanto dalla popolazione presa in esame (età, genere, contesto lavorativo, esperienze traumatiche vissute), quanto dalle caratteristiche del disturbo che affligge la popolazione (durata e intensità del dolore) e dalle strategie messe in atto per ottenerne un miglioramento.

Una multifattorialità così complessa non può che fornire risultati deboli dal punto di vista dell'efficacia di un intervento. Nel dettaglio, l'utilizzo di esercizi specifici ha avuto buoni risultati in termini di Fear Avoidance Beliefs e di self-efficacy, aspetti noti per essere strettamente connessi all'adherence. Negli studi che hanno preso in esame questo intervento (Taulaniemi, 2020 e Pedersen, 2012) il gruppo di controllo non eseguiva alcun programma di esercizio terapeutico, quindi non è stato possibile un confronto diretto dell'adherence.

Dal punto di vista psicologico si può intervenire tramite vari percorsi; nello studio di Mori del 2006, l'aggiunta di CBT (terapia cognitivo-comportamentale) al programma di esercizio terapeutico, ha riportato risultati negativi, rispetto al gruppo che eseguiva solo esercizio, in termini di adherence. Contrariamente, l'aggiunta di coaching telefonico (Bennell, 2016) incentrato sulla self-efficacy, sulla motivazione e il decision-making ha ottenuto un discreto aumento dell'adherence a breve termine, ma non a medio e lungo termine.

Lo studio di Brusco del 2019 si è occupato di indagare l'efficacia dell'aggiunta di un supporto materiale (opuscolo esplicativo) sull'adherence e sull'indipendenza funzionale (scala FIM). Entrambi gli outcome hanno visto un miglioramento nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo.

Andersen (2011) e Dalager (2015) hanno indagato sull'impatto della frequenza dell'esercizio sull'adherence allo stesso. I risultati non hanno riportato alcuna differenza in termini di adherence tra i gruppi che eseguivano esercizio più frequentemente o per più tempo, rispetto agli altri gruppi. Sembra possibile affermare che la frequenza o durata dell'esercizio non abbia alcun impatto sull'outcome in esame. Lo studio di Andersen, tuttavia, mostra come uno scarso contesto psicosociale a lavoro, e medi-bassi livelli di self-efficacy siano fattori predittivi una ridotta adherence. Lo studio di Dalager, invece, evidenzia lo stesso ruolo predittivo positivo di una maggiore self-efficacy sull'outcome indagato, così come il sesso femminile.

Lo stesso studio di Dalager, oltre a indagare la frequenza dell'esercizio, ne indaga anche la supervisione: non si è riscontrata differenza tra i gruppi di esercizio con supervisione e il gruppo di esercizio con minima supervisione in termini di adherence all'esercizio. La supervisione è indagata anche nello studio di Tuakli-Wosornu del 2016; non essendo presente un gruppo di controllo, non è stato possibile dire se la supervisione durante le sessioni di esercizio risulti essere predittiva di maggiore o minore adherence. Tuttavia, fattori predittivi negativi di una peggiore adherence (anche se non in maniera marcata), sono stati: sesso maschile, persone non bianche, l'assenza di dolore in alcuni movimenti specifici, una minore età e un reddito annuo inferiore.

Infine, gli studi di Lambert (2017) e di Bennell (2019) si sono occupati di valutare l'efficacia di diverse modalità di somministrazione del programma di esercizi rispetto all'usual care. In questi due studi, il programma di esercizi era consultabile tramite app per smartphone, tablet o tramite computer, con la possibilità di avere dei reminder per l'esercizio e di numerose interazioni. Entrambi gli studi riportano un moderato aumento dell'adherence.

La revisione presenta degli ovvi limiti molto importanti: il numero esiguo di studi che hanno incontrato i criteri di eleggibilità, la mancanza di strumenti validati per misurare l'outcome desiderato e, di conseguenza, l'eterogeneità delle misure proposte unitamente all'impossibilità di reperire dei dati grezzi da poter confrontare e su cui basare un calcolo statistico.

Essendo l'adherence una caratteristica che risente di molteplici fattori, non è ancora possibile dire con certezza che un suo aumento in seguito ad un intervento abbia una relazione causa-effetto diretta, anche a causa della scarsità di materiale reperito e di dati grezzi disponibili.

Da qui, la necessità di ottenere uno strumento validato per misurare questo outcome che sembra essere di fondamentale importanza nella pratica clinica, e di ulteriori ricerche in merito a delle strategie di intervento mirate ed efficaci.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
2. van Gool CH, Penninx BWJH, Kempen GIJM, Rejeski WJ, Miller GD, van Eijk JTM, et al. Effects of exercise adherence on physical function among overweight older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;53(1):24–32.
3. Burkhart P V, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh an Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs.* 2003;35(3):207.
4. Bassett SF, Prapavessis H. Home-based physical therapy intervention with adherence-enhancing strategies versus clinic-based management for patients with ankle sprains. *Phys Ther.* 2007 Sep;87(9):1132–43.
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul;339:b2700.
6. Pati D, Lorusso LN. How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD.* 2018 Jan;11(1):15–30.
7. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug;366:l4898.
8. Tuakli-Wosornu YA, Selzer F, Losina E, Katz JN. Predictors of Exercise Adherence in Patients With Meniscal Tear and Osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2016;97(11):1945–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2016.05.011>

9. Andersen LL. Influence of psychosocial work environment on adherence to workplace exercise. *J Occup Environ Med.* 2011 Feb;53(2):182–4.
10. Taulaniemi A, Kankaanpää M, Rinne M, Tokola K, Parkkari J, Suni JH. Fear-avoidance beliefs are associated with exercise adherence: secondary analysis of a randomised controlled trial (RCT) among female healthcare workers with recurrent low back pain. *BMC Sport Sci Med Rehabil.* 2020;12:28.
11. Pedersen MM, Zebis MK, Langberg H, Poulsen OM, Mortensen OS, Jensen JN, et al. Influence of self-efficacy on compliance to workplace exercise. *Int J Behav Med.* 2013 Sep;20(3):365–70.
12. Mori DL, Sogg S, Guarino P, Skinner J, Williams D, Barkhuizen A, et al. Predictors of exercise compliance in individuals with Gulf War veterans illnesses: Department of Veterans Affairs Cooperative Study 470. *Mil Med.* 2006 Sep;171(9):917–23.
13. Brusco NK, Tilley L, Walpole B, Kugler H, Li R, Kennedy E, et al. Feasibility of increasing the dosage of inpatient occupational therapy and physiotherapy rehabilitation via independent tasks and exercises: “My Therapy”. *Aust Occup Ther J.* 2019 Dec;66(6):739–52.
14. Lambert TE, Harvey LA, Avdalis C, Chen LW, Jeyalingam S, Pratt CA, et al. An app with remote support achieves better adherence to home exercise programs than paper handouts in people with musculoskeletal conditions: a randomised trial. *J Physiother.* 2017 Jul;63(3):161–7.
15. Dalager T, Bredahl TG V, Pedersen MT, Boyle E, Andersen LL, Sjøgaard G. Does training frequency and supervision affect compliance, performance and muscular health? A cluster randomized controlled trial. *Man Ther.* 2015 Oct;20(5):657–65.
16. Bennell KL, Marshall CJ, Dobson F, Kasza J, Lonsdale C, Hinman RS. Does a Web-Based Exercise Programming System Improve Home Exercise Adherence for People With Musculoskeletal Conditions?: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019 Oct;98(10):850–8.

17. Bennell KL, Egerton T, Bills C, Gale J, Kolt GS, Bunker SJ, et al. Addition of telephone coaching to a physiotherapist-delivered physical activity program in people with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Dec;13:246.
18. Delitto A, George SZ, Van Dillen L, Whitman JM, Sowa G, Shekelle P, et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012 Apr;42(4):A1-57.
19. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J*. 2016 Feb;61(1):7–16.
20. Andersen LL, Jorgensen MB, Blangsted AK, Pedersen MT, Hansen EA, Sjogaard G. A randomized controlled intervention trial to relieve and prevent neck/shoulder pain. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40:983-990.
21. Mariano TY, Urman RD, Hutchison CA, Jamison RN, Edwards RR. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) for Subacute Low Back Pain: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):15. doi: 10.1007/s11916-018-0669-5. PMID: 29476270.
22. Kyte DG, Calvert M, van der Wees PJ, ten Hove R, Tolan S, Hill JC. An introduction to patient-reported outcome measures (PROMs) in physiotherapy. *Physiotherapy*. 2015 Jun;101(2):119-25. doi: 10.1016/j.physio.2014.11.003. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25620440.
23. Picha KJ, Jochimsen KN, Heebner NR, Abt JP, Usher EL, Capilouto G, Uhl TL. Measurements of self-efficacy in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2018 Dec;16(4):471-488. doi: 10.1002/msc.1362. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238607; PMCID: PMC7944995.
24. Wells C, Kolt GS, Bialocerkowski A. Defining Pilates exercise: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2012 Aug;20(4):253-62. doi: 10.1016/j.ctim.2012.02.005. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22579438.

25. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993 Feb;52(2):157-168. doi: 10.1016/0304-3959(93)90127-B. PMID: 8455963.
26. Morishita S, Tsubaki A, Nakamura M, Nashimoto S, Fu JB, Onishi H. Rating of perceived exertion on resistance training in elderly subjects. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Feb;17(2):135-142. doi: 10.1080/14779072.2019.1561278. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30569775.
27. Mendes MA, da Silva I, Ramires V, Reichert F, Martins R, Ferreira R, Tomasi E. Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity. *PLoS One*. 2018 Jul 19;13(7):e0200701. doi: 10.1371/journal.pone.0200701. PMID: 30024953; PMCID: PMC6053180.

ALLEGATO 1

PROTOCOLLO (PRISMA-P 2015)

Titolo

Tecniche proposte in letteratura per facilitare l'aderenza del paziente con disturbi muscoloscheletrici all'esercizio terapeutico.

INTRODUZIONE

Razionale

Le ultime evidenze in letteratura ci suggeriscono sempre con più forza che l'esercizio terapeutico è una strategia di prima scelta nel trattamento di una grandissima parte dei disturbi muscoloscheletrici. Le modalità di somministrazione dell'esercizio possono variare in base al contesto e in base alle preferenze del paziente: possono essere eseguiti durante la seduta nel nostro studio o, qualora fosse possibile, possono essere eseguiti a casa in autonomia dal paziente. Questo, tuttavia, non è sempre facile da ottenere, in quanto spesso i pazienti vanno dal fisioterapista con la convinzione di ricevere un trattamento passivo, e la proposta di un programma di esercizi, a volte, compromette l'aderenza del paziente alla terapia.

Obiettivi

Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare le proposte presenti in letteratura per favorire l'aderenza e la partecipazione attiva del paziente al trattamento, quindi valutarne l'efficacia individuando eventuali fattori che riducano l'aderenza.

METODI

Criteri di eleggibilità

Verranno inclusi all'interno della revisione gli studi che valutano l'efficacia di una qualsiasi strategia volta a modificare l'aderenza all'esercizio in persone affette da qualsiasi tipo di disordine muscoloscheletrico di interesse riabilitativo. Inoltre, gli studi devono soddisfare i seguenti criteri: RCT, lingua inglese e disponibilità dell'abstract e full text.

Fonti di informazione

Lo studio prevede una ricerca all'interno del database MEDLINE (PubMed).

Strategia di ricerca

La ricerca sfrutta termini liberi e MeSH che rispecchino gli elementi del PICO, indagando quindi i soggetti affetti da disordini muscoloscheletrici, le strategie utilizzate per favorire l'aderenza all'esercizio terapeutico ed eventuali modificazioni comportamentali o aumentata/ridotta aderenza al trattamento. La stringa di ricerca utilizzata è la seguente:

((((((((((exercise) OR (exercise therapy[MeSH Terms])) AND (adherence)) OR (patient compliance[MeSH Terms])) OR (patient dropouts[MeSH Terms])) OR (patient participation[MeSH Terms])) AND (musculoskeletal diseases[MeSH Terms])) AND (exercise[Title/Abstract])) AND (adherence[Title/Abstract])) OR (compliance[Title/Abstract])) OR (participation[Title/Abstract])) AND (musculoskeletal[Title/Abstract])

Processo di selezione

Verrà applicato il PRISMA Flow Diagram che, partendo dai criteri di eleggibilità già citati, permette una scrematura degli studi doppiati; successivamente, verranno selezionati gli studi per attinenza di titolo, abstract e full text; verranno scartati eventuali studi in cui il full text non dovesse essere disponibile.

Gestione dei dati

I dati estratti verranno gestiti tramite Mendeley, un software di gestione delle risorse bibliografiche.

Data items

Si prevede di estrarre dagli studi presi in considerazione: nome dell'autore, nome della rivista in cui è stato pubblicato l'articolo, data di pubblicazione, numerosità dei campioni, sesso ed età dei pazienti, disordini muscoloscheletrici presi in considerazione, strategie utilizzate per favorire l'adherence ed eventuali modificazioni (aumento/riduzione) della stessa adherence all'esercizio terapeutico.

Rischio di bias negli studi

Il rischio di bias degli studi inclusi nella revisione verrà valutato attraverso il Risk of Bias Tool della Cochrane Collaboration.

Sintesi dei dati

Per una più facile gestione e fruizione dei dati, questi verranno sintetizzati tramite apposite tabelle o rappresentati in figure.

Sintesi delle evidenze

I risultati e le evidenze verranno sintetizzate, considerandone la loro forza, tramite tabelle, diagrammi o figure.

Conclusioni

Verrà, infine, riassunto in forma verbale quanto appreso da questa revisione sistematica, con le dovute considerazioni in merito all'efficacia delle strategie messe in atto per raggiungere l'outcome. Eventuale necessità di ulteriori studi sarà altresì riportata.

ALLEGATO 2

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

A common classification scheme for bias

Type of bias	Description	Relevant domains
Selection bias.	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	<ul style="list-style-type: none"> • Sequence generation. • Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of participants and personnel. • Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of outcome assessment. • Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	<ul style="list-style-type: none"> • Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	<ul style="list-style-type: none"> • Selective outcome reporting

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
Blinding of participants and personnel <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
Blinding of outcome assessment <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
Selective reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Possible approach for *summary assessments* of the risk of bias for each important outcome (across domains) within and across studies

Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.
Unclear risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.

Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

RANDOM SEQUENCE GENERATION - Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
Criteria for the judgement of 'Low risk' of bias.	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
'High risk' of bias.	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
ALLOCATION CONCEALMENT - Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
'Low risk' of bias.	<p>Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); • Sequentially numbered drug containers of identical appearance; • Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
'High risk' of bias.	<p>Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); • Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); • Alternation or rotation; • Date of birth; • Case record number; • Any other explicitly unconcealed procedure.
'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.

BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL - Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	
'Low risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
'High risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'; The study did not address this outcome.
BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT - Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	
'Low risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
'High risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'; The study did not address this outcome.
INCOMPLETE OUTCOME DATA - Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
'Low risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No missing outcome data; Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; Missing data have been imputed using appropriate methods.
'High risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; Potentially inappropriate application of simple imputation.
'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); The study did not address this outcome.

SELECTIVE REPORTING - Reporting bias due to selective outcome reporting.	
'Low risk' of bias.	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; • The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
'High risk' of bias.	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; • One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; • One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); • One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; • The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.
OTHER BIAS - Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
'Low risk' of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.
'High risk' of bias.	There is at least one important risk of bias. For example, the study: <ul style="list-style-type: none"> • Had a potential source of bias related to the specific study design used; or • Has been claimed to have been fraudulent; or • Had some other problem.
'Unclear risk' of bias.	There may be a risk of bias, but there is either: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or • Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.