



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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

Quanto sono utili gli esercizi nell'artrosi alle mani?

Candidato:

dott. FT. Alberto Pinton

Relatore:

dott. FT., OMPT Francesco Cossetti

Indice

| | |
|--|------------|
| <i>Abstract</i> | <i>II</i> |
| Introduzione | 1 |
| Materiali e metodi | 2 |
| Picot e stringa di ricerca | 2 |
| Selezione degli articoli | 3 |
| Rischio di bias | 4 |
| Estrazione dei dati | 4 |
| Discussione | 4 |
| Flowchart | 5 |
| Risultati | 6 |
| Articoli inclusi | 6 |
| Rischio di bias | 7 |
| Sintesi dei risultati | 7 |
| Popolazione | 7 |
| Intervento | 7 |
| Posologia | 7 |
| Outcome | 8 |
| Dolore | 8 |
| Forza | 8 |
| Disabilità | 8 |
| Discussione | 14 |
| Sintesi ed interpretazione dei risultati | 14 |
| Confronto con altre systematic review | 16 |
| Conclusioni | 19 |
| <i>Bibliografia</i> | <i>III</i> |
| <i>Allegati</i> | <i>VI</i> |
| <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> | <i>VI</i> |

ABSTRACT

Background: la prevalenza delle patologie reumatiche aumenta con l'aumentare dell'età e l'osteoartrosi (OA), una patologia che danneggia la cartilagine e l'osso subcondrale, è sicuramente la più comune, arrivando ad affliggere fino al 70% della popolazione over 65^{1,2}, manifestandosi con dolore, riduzione della funzionalità, riduzione della forza di prensione³, limitazioni di attività e partecipazione^{4,5}. L'EULAR (European League Against Rheumatism) raccomanda un protocollo di esercizi di mobilità e rinforzo nel caso di OA alle mani⁶, tuttavia le evidenze circa gli effetti e la posologia di questi esercizi scarseggia.

L'**obiettivo** dello studio è pertanto chiarire il più possibile se un programma di esercizi specifici per la mano e/o l'arto superiore possa migliorare gli outcome a breve e lungo termine.

Disegno di studio: revisione sistematica della letteratura primaria.

Tipologia di studi inclusi: trial clinici randomizzati controllati (RCT).

Materiali e metodi: dopo aver stabilito il protocollo di ricerca (PRISMA-P 2015 Checklist), in data 09/10/2021 è stata lanciata, sul motore di ricerca PubMed, la stringa di ricerca individuata. Sono stati selezionati articoli primari in lingua inglese che prevedessero esercizi in almeno un gruppo, su popolazione con artrosi di almeno un'articolazione della mano.

Risultati: la stringa di ricerca ha restituito 787 articoli, dei quali, alla fine del processo di selezione, ne sono stati inclusi 6. In tutti gli studi si è visto che la forza è migliorata, mentre dolore e disabilità sono rimasti stabili o perlomeno comparabili tra i due gruppi e, le rare volte in cui sono migliorati, non lo hanno fatto in maniera statisticamente significativa o clinicamente rilevante. Inoltre, tra gli studi analizzati, solo uno presenta un basso rischio di bias.

Conclusioni: l'esercizio terapeutico in pazienti con artrosi alle mani migliora sensibilmente la forza e riduce il dolore e la disabilità, seppur non in maniera clinicamente rilevante. I risultati sono allineati con quelli di altre revisioni simili ma sono necessari altri studi primari metodologicamente validi per confermare i risultati ottenuti.

INTRODUZIONE

L'artrosi è un disordine muscoloscheletrico-reumatologico cronico ad eziologia multifattoriale che colpisce le articolazioni sinoviali, comportando via via maggior dolore, rigidità, perdita di forza e limitazioni nelle ADL^{7,8}. Con il conclamato aumento dell'aspettativa di vita degli ultimi decenni, nonostante non sempre si presenti sintomatica^{8,9}, la sua prevalenza ed incidenza sono in continuo incremento. Le articolazioni maggiormente coinvolte sono le ginocchia, le anche, il rachide e la mano. Nella mano le articolazioni più colpite sono le interfalangee, le metacarpofalangee e la trapezio-metacarpale (tipo di artrosi che prende il nome di rizoartrosi)⁷.

Tra di esse, sicuramente, le più studiate risultano essere ginocchia ed anche. Un tempo si pensava che la predisposizione allo sviluppo dell'artrosi fosse in rapporto al carico antigravitario; tuttavia, con il tempo, dalla letteratura è emerso che l'eziologia multifattoriale, cambiando il punto di vista anche sui fattori di rischio. In quest'ottica, per esempio, l'obesità, viene vista come un fattore favorente uno stato infiammatorio cronico di basso grado che, combinato ad altri fattori, predispone alcune articolazioni a maggiore usura^{8,10}, piuttosto che un semplice "sovraccarico meccanico" a livello articolare. Nella consensus conference italiana sulle linee guida EULAR per il trattamento dell'artrosi sono difatti presenti indicazioni per i distretti di ginocchio¹¹ ed anca¹², ma nulla inerente alla mano. In ogni caso, da esse si evince comunque che

"il trattamento non farmacologico dell'artrosi deve includere programmi educazionali, esercizio fisico, uso di strumenti accessori (bastoni, solette, tutori) e riduzione del peso quando necessaria".

Nonostante spesso non se ne conosca la posologia ideale, infatti, sono ben noti gli effetti dell'esercizio terapeutico per la quasi totalità dei disturbi muscoloscheletrici, soprattutto nei pazienti cronici, come appunto nel caso dell'artrosi). Questo effetto è dovuto al fatto che l'esercizio è capace di indurre non solo effetti locali, ma anche sistemici^{13,14}, modificando, quindi, anche i fattori di rischio.

Obiettivo

Partendo da questi presupposti si è deciso di svolgere una revisione sistematica della letteratura con il focus sugli esercizi, con l'obiettivo di capire se e quanto possono essere utili in caso di artrosi nel distretto mano.

MATERIALI E METODI

PICOT E STRINGA DI RICERCA

Una volta definito il quesito clinico, in data 15/10/2021 è stata lanciata una ricerca nella banca dati online di MEDLINE, tramite il motore di ricerca PubMed. La formulazione della stringa di ricerca è stata eseguita in un momento successivo ad una ricerca preliminare, volta ad individuare quanti più keywords possibili per ciascuna lettera del PICOT, un acronimo che racchiude tutte le caratteristiche del quesito (P = popolazione, I = intervento, C = gruppo di controllo, O = outcome, T = data di lancio della stringa di ricerca). I termini chiave sono raccolti nella tabella sottostante, la quale indica anche gli operatori booleani tramite cui questi termini sono stati combinati.

| | Descrizione | Keywords |
|----------|-------------------------|--|
| P | Artrosi di mano | ("hand Osteoarthritis" OR "hand osteoarthritis" OR "hand osteoarthroses" OR "hand arthritis" OR "hand degenerative arthritis" OR "hand arthritides" OR "hand degenerative arthritides" OR "hand arthrosis" OR "hand asteroarthrosis deformans") AND |
| I | Esercizi attivi | ("exercise therapy"[MeSH Terms] OR "conservative treatment"[MeSH Terms] OR "hand exercise" OR "hand exercises" OR rehabilitation OR conservative OR "conservative treatment" OR physiotherapy) AND |
| C | | |
| O | Dolore e/o funzionalità | ("nociceptive pain"[MeSH Terms] OR "musculoskeletal pain"[MeSH Terms] OR "musculoskeletal pain" OR "nociceptive pain" OR "functional" OR "functional s" OR "functionalities" OR "functionality" OR "functionalization" OR "functionalizations" OR "functionalize" OR "functionalized" OR "functionalizes" OR "functionalizing" OR "functionally" OR "functionals" OR "functioned" OR "functioning" OR "functionings" OR "functions" OR VAS OR NRS OR NPRS OR DASH OR SPADI OR "Quick DASH" OR PRWHE) |
| T | 09/10/2021 | |

Come si evince dalla tabella precedente, nel quesito di ricerca non è stato ricercato nessun gruppo di controllo specifico: questa scelta è stata effettuata al fine di poter confrontare gli esercizi con il maggior numero di scelte terapeutiche possibili, comprese quelle chirurgiche, "stratificando" i risultati della ricerca e discutendoli all'interno dell'apposito capitolo.

SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

In questa fase, dopo l'eliminazione degli articoli doppi, ai risultati raccolti dalla stringa di ricerca sono stati applicati i criteri di inclusione ed esclusione, elencati nella tabella sottostante.

| | |
|-------------------|--|
| INCLUSIONE | <p>Tipi di studio: RCT.</p> <p>Popolazione: artrosi di mano diagnosticata e sintomatica.</p> <p>Intervento: almeno un gruppo sperimentale che esegua esercizi attivi.</p> <p>Outcome: almeno un outcome su dolore o funzionalità.</p> <p>Coinvolgimento di almeno un'articolazione (pollice incluso) distale alla filiera carpale prossimale (inclusa).</p> |
| ESCLUSIONE | <p>Tipo di studio: papers e dati non ancora pubblicati; studi in lingua diversa da inglese ed italiano; trial clinici non randomizzati e/o non controllati, studi osservazionali e reviews.</p> <p>Popolazione: artrosi non diagnosticata o con artrosi secondaria a malattie reumatiche infiammatorie (es. artrite reumatoide, artrite psoriasica, sclerosi sistemica...) o ad eventi traumatici; popolazione con comorbidità (cancro, diabete, stroke...).</p> <p>Papers che considerino la patologia artrosi in un distretto diverso da quello di polso e mano.</p> |

Una prima selezione è stata fatta da un autore indipendente leggendo il titolo dei paper raccolti. In caso di dubbi sull'inclusione si è passati alla lettura dell'abstract ed infine alla lettura del full text come ultimo step. Nei casi di controversia, l'analisi è stata effettuata da un secondo revisore.

Questo processo è stato eseguito tramite il software RAYYAN.

RISCHIO DI BIAS

Per la valutazione del rischio di bias, considerata la decisione di includere nella revisione solamente RCT, si è deciso di utilizzare il Risk of Bias Tool [Allegato 1]. L'analisi del rischio di bias è stata eseguita da un unico revisore.

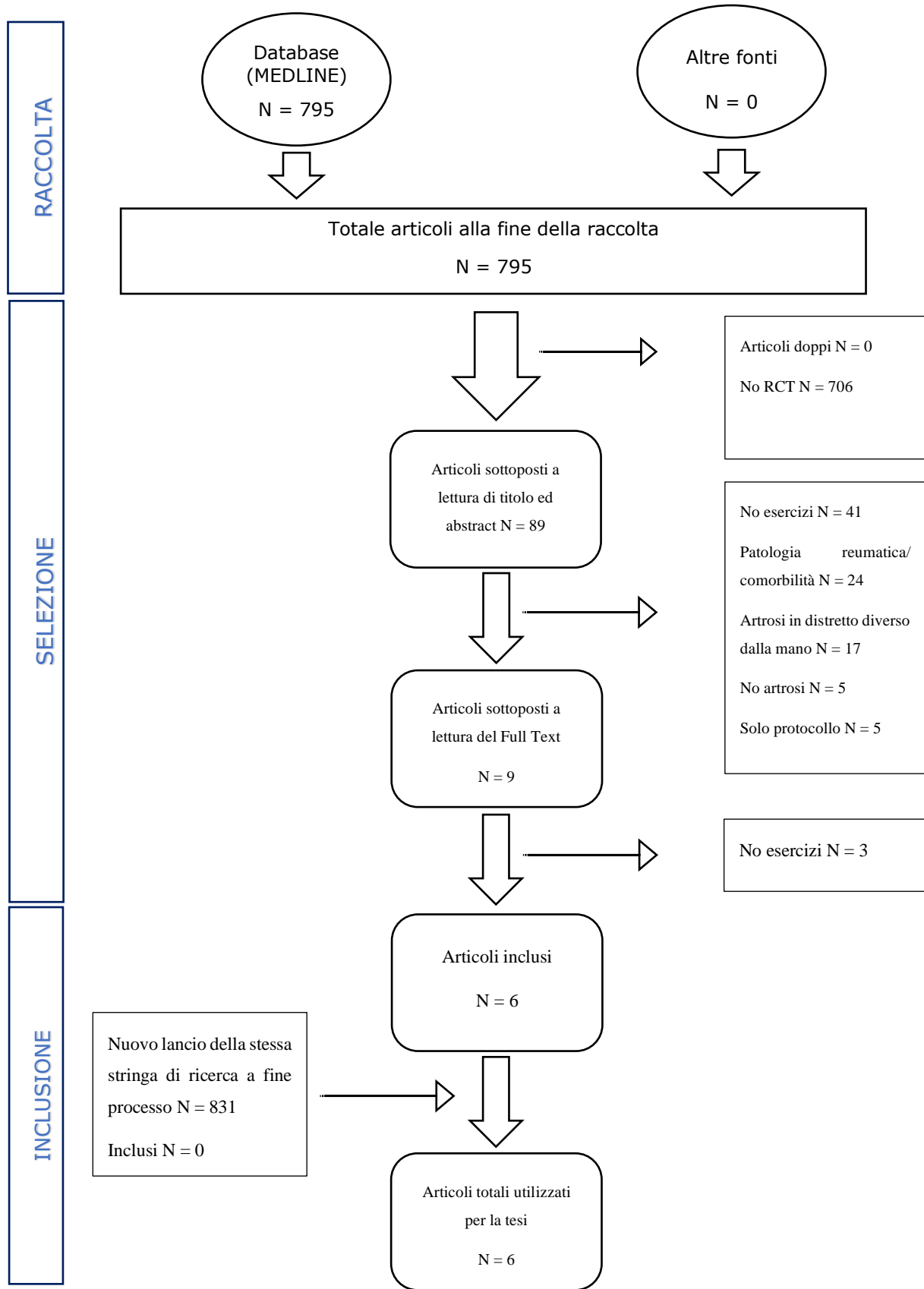
ESTRAZIONE DEI DATI

Un revisore indipendente si è occupato dell'estrazione dei dati: nome del primo autore, anno di pubblicazione, popolazione, intervento, comparazione ed outcome. Eventuali dubbi nell'interpretazione dei dati sono stati risolti mediante il confronto con un secondo revisore.

DISCUSSIONE

Una volta terminata l'estrazione dei dati, è stata ricercata letteratura secondaria sull'argomento, confrontandola, all'interno della discussione, coi risultati della review. Nella discussione si sono messi in relazione i risultati della ricerca (svolta su RCT) con le evidenze (prevalentemente revisioni sistematiche ± metanalisi) già presenti in letteratura, al fine di capire se i risultati fossero in linea o meno con quanto già presente in letteratura. Per la ricerca delle revisioni con cui effettuare il confronto è stata utilizzata la stessa stringa utilizzata per la ricerca principale, senza però applicare i criteri di eleggibilità utilizzati per la stessa.

FLOWCHART



RISULTATI

ARTICOLI INCLUSI

Al termine del processo di selezione illustrato nella flowchart al capitolo precedente e all'unanimità dei revisori sono stati inclusi nella revisione 6 RCT.

RISCHIO DI BIAS

| Articolo | Selection (Random) | Selection (Allocation) | Reporting | Other | Performance | Detection | Attrition |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------|--------|-------------|-----------|-----------|
| Hermann et al. 2014 ¹⁵ | Low | Low | High | High* | Low | Low | Low |
| Hennig et al. 2015 ⁶ | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Stoffer-Marx et al. 2018 ¹ | Low | Unclear | Low | High* | High | Low | Low |
| Stamm et al. 2002 ¹⁶ | Unclear | Unclear | High | High* | High | Low | Unclear |
| Østerås et al. 2014 ¹⁷ | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Wajon & Ada 2005 ¹⁸ | Unclear | Unclear | Low | High** | Unclear | Low | High |

* I pazienti dei 2 gruppi potevano assumere farmaci a loro discrezione.

** Tra i 2 gruppi variava sia lo splint che gli esercizi assegnati. Inoltre, né la posologia di utilizzo dello splint né quella degli esercizi è stata verificata dagli assessor.

SINTESI DEI RISULTATI

Popolazione

Nei 6 RCT inclusi sono stati randomizzati 602 pazienti in totale. In tutti gli studi, la popolazione doveva presentare artrosi di mano mono o bilaterale.

Inoltre, in tutti gli studi inclusi nella popolazione sono stati considerati sia uomini che donne, tranne in un unico paper⁶, ove la popolazione è esclusivamente di sesso femminile.

Intervento

In tutti gli articoli^{1,6,15-18} nei gruppi sperimentali sono stati proposti esercizi terapeutici, confrontati (gruppi di controllo) con varie proposte: educazione^{6,16}, massaggio sham¹, ortesi^{15,18} o nessun trattamento¹⁷.

Gli esercizi stessi dei gruppi sperimentali, talvolta, sono stati abbinati ad altre strategie terapeutiche, come ortesi^{15,18} ed educazione^{1,6,16}.

I programmi di esercizi in questione si focalizzano su parametri diversi: alcuni prevedono resistenze esterne oltre la gravità, e pertanto sono focalizzati sul rinforzo e sull'aumento della capacità di carico (sia locale^{1,6} che generale¹⁷) altri, senza resistenze o con all'interno esercizi di stretching, sono più volti alla mobilità^{15,16,18}.

In alcuni studi gli esercizi sono stati svolti una¹, due¹⁵ o più^{16,18} volte al giorno, in altri^{6,17} 3 volte a settimana.

Posologia

Nello studio di Hermann et al. 2014 gli esercizi sono stati svolti due volte al giorno in serie singola da 10 ripetizioni per ogni esercizio. Anche nello studio di Hennig et al. 2014 sono state proposte serie singole, da 10, 12 e 15 ripetizioni, 3 volte alla settimana in base al tempo trascorso dall'inizio dello studio. Un trend molto simile è stato tenuto da Stoffer-Marx et al. 2018, con lo svolgimento di esercizi, questa volta quotidianamente, in serie singola in base al tempo trascorso dall'inizio dello studio: 10 ripetizioni le prime 2 settimane, 12 ripetizioni la terza e la quarta settimana e 15 ripetizioni per le ultime 3 settimane.

Nel paper di Østerås et al. 2014 gli esercizi vengono proposti in serie singola da 10 ripetizioni le prime 2 settimane, per poi aumentare le ripetizioni a 15 per le ultime 10 settimane rimanenti, svolgendole 3 volte alla settimana (non supervisionati).

Gli studi di Stamm et al. 2002 e Wajon & Ada 2005 si discostano lievemente da quelli citati finora. Il primo propone esercizi 10 volte al giorno, senza però citare il numero di serie e di ripetizioni, mentre il secondo è l'unico paper a dichiarare di settare la

posologia in base ai sintomi del paziente, concedendo un range da 5 a 10 ripetizioni sintomo-contingenti 3 volte al giorno.

Outcome

Negli articoli inclusi gli outcome analizzati sono stati dolore, forza, disabilità oggettiva e percepita.

Dolore

Per il dolore sono state utilizzate prevalentemente la NRS^{6,17} e la VAS^{16,18}, ma anche l'Australian/Canadian Hand Index¹⁵ e la Likert scale¹.

Solamente in un RCT⁶ il dolore è migliorato in maniera significativa rispetto al gruppo di controllo. In metà degli studi analizzati^{15,16,18} non vi sono stati miglioramenti di questo outcome, mentre in due^{1,17} di essi vi è stato miglioramento, ma comparabile con quello raggiunto dal gruppo di controllo¹ oppure non abbastanza da avere rilevanza né statistica né clinica¹⁷.

Forza

Per quanto concerne la forza sono state analizzate, in Kilogrammi o in Newton, la forza di presa (grip) e la forza di presa a pinza pollice-indice (pinch).

La forza è migliorata significativamente in tutti i gruppi sperimentali che l'hanno analizzata tra gli outcome, tranne in un paper¹⁸ ove gli esercizi non prevedevano nessun sovraccarico. Nei rispettivi gruppi di controllo (educazione e massaggio sham) è addirittura peggiorata rispetto alla baseline (follow-up a 2¹⁵ e 3^{1,6,16} mesi).

Disabilità

Per quanto concerne la disabilità, nei 6 RCT inclusi nella ricerca sono stati utilizzati diversi indicatori di outcome.


In uno studio⁶ è stata utilizzata la Patient-Specific Functional Scale (PSFS), che ha mostrato un miglioramento medio di 1.4 punti. Non esistendo validazione di questa scala per la popolazione in questione, basandosi su un articolo²⁰ che la validava per disturbi al ginocchio, il MCID è stato stimato dagli autori a 2.2. Pertanto, nonostante



















nello studio fosse stata raggiunta la significatività statistica, il miglioramento non è stato considerato clinicamente rilevante.

In altri studi sono state impiegate scale diverse (AUSCAN¹⁵, HAQ¹⁶, FIHOA¹⁷, STHF¹⁸), ma i risultati dei gruppi sperimentali sono sempre sovrapponibili a quelli dei rispettivi gruppi di controllo: pertanto, non vi è stata riduzione oggettiva della disabilità dovuta al trattamento.



In due^{16,17} studi, tuttavia, è stata misurata anche la funzionalità percepita (VAS), che ha mostrato un miglioramento a 3 mesi dei gruppi sperimentali di entrambi i paper.

Per una lettura più immediata dei dati appena esposti, riporto qui a fine capitolo una tabella sinottica che includa in maniera più schematica le suddette informazioni.

| Autore, anno | Popolazione | Trattamento sperimentale | Trattamento controllo | Risultati |
|----------------------|--|--|--|--|
| Hermann et al., 2014 | <p>Artrosi di mano con dolore alla palpazione del pollice</p> <p>59 randomizzati</p> | <p>Esercizi + ortesi (coprente polso, le CMC e la prima MCP).</p>  <p>Esercizi e posologia uguali al GC</p> | <p>Esercizi: segno dell'ok, pugno, flex 2°-5° dito contro resistenza e abd pollice contro resistenza.</p> <p>Posologia: 10x1, 2v/die</p> | <p>Dolore (AUSCAN): no differenze</p> <p>Rigidità (AUSCAN): no differenze</p> <p>Funzione (AUSCAN): no differenze</p> <p>Grip/pinch strenght (N): migliorata grip strenght GC rispetto a GS (p<0.05) a 2 mesi</p> |
| Hennig et al., 2014 | <p>F, 18-80 aa con artrosi di mano (ACRC)</p> <p>80 randomizzati</p> | <p>Educazione + esercizi.</p> <p>Esercizi: abd/ext pollice con elastico</p> <p>Posologia: 3v/sett. 10x1 prime 2 sett. 12x1 2-4 sett. 15x1 4-12 sett.</p> | <p>Educazione: <i>usare ambo le mani, distribuire i pesi su un'ampia superficie, usare attrezzatura più leggera, usare prese alternative, bilanciare attività e riposo</i></p> | <p>Attività (PSFS): miglioramento di 1.8 punti GS>GC (p<0.001)</p> <p>Migliorati (p<0.001) anche dolore (NRS) e grip strenght (N) del GS, peggiorati nel GC a 3 mesi</p> |

| <p>Stoffer-Marx et al., 2018</p> | <p>Artrosi (ACRC) ≥ 3 Likert scale (alla baseline e al primo follow-up)</p> <p>153 randomizzati</p> <p><u>Esclusi</u> pz con disturbi reumatici o con livelli di proteina C-reattiva >0.5 mg/dl, chirurgia entro 1 aa o infiltrazioni nelle ultime 4sette o previste durante lo studio.</p> | <p>Educazione pz + es:</p> <table border="1" data-bbox="678 212 957 705"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Exercise illustration</th> <th>Instructions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td></td> <td>Small fist Flex the DIP and PIP joints of the 2nd to the 5th finger. The MCP joints of these fingers remain straight.</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td></td> <td>Build a hesitop Flex the MCP of the 2nd to the 5th finger. The DIP and PIP joints of these fingers remain straight.</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td></td> <td>Make O signs Form a ring by touching with the thumb and each of the fingers. It is important to form a ring that is really round.</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td></td> <td>Spread fingers Lay down the hand on the table and spread the fingers. (All fingers stay in touch with the surface and stay extended.)</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td></td> <td>Lateral pinch The hand is positioned in a medial position. Touch with the tip of the thumb the index finger in the area of the PIP - press shortly and relax alternately.</td> </tr> <tr> <td>6.</td> <td></td> <td>Exercise with therapy putty Build a ball with the therapy putty with one hand. Subsequently, build a roll with the therapy putty with one hand. "Pincher grip": Squeeze the roll with the thumb and the index finger. All fingertips touch each other. Wrap the roll around all fingers to form it to a ring. Open the hand against the resistance of the therapy putty.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Posologia:</p> <p>Ogni di</p> <p>10 reps x 2 sett</p> <p>12 reps x 2 sett</p> <p>15 reps x 3 sett</p> | No. | Exercise illustration | Instructions | 1. |  | Small fist Flex the DIP and PIP joints of the 2 nd to the 5 th finger. The MCP joints of these fingers remain straight. | 2. |  | Build a hesitop Flex the MCP of the 2 nd to the 5 th finger. The DIP and PIP joints of these fingers remain straight. | 3. |  | Make O signs Form a ring by touching with the thumb and each of the fingers. It is important to form a ring that is really round. | 4. |  | Spread fingers Lay down the hand on the table and spread the fingers. (All fingers stay in touch with the surface and stay extended.) | 5. |  | Lateral pinch The hand is positioned in a medial position. Touch with the tip of the thumb the index finger in the area of the PIP - press shortly and relax alternately. | 6. |  | Exercise with therapy putty Build a ball with the therapy putty with one hand. Subsequently, build a roll with the therapy putty with one hand. "Pincher grip": Squeeze the roll with the thumb and the index finger. All fingertips touch each other. Wrap the roll around all fingers to form it to a ring. Open the hand against the resistance of the therapy putty. | <p>Massaggio sham sulla superficie palmare e dorsale della mano tramite una pallina</p> | <p>Grip strenght (Kg): miglioramento significativo nel GS</p> <p>Dolore (Likert scale): migliorato in maniera non sigificativa e comparabile tra i due gruppi (NB al 1° follow-up chi aveva dolore <3 alla Likert scale veniva escluso dallo studio)</p> <p>Follow-up: 8 settimane</p> |
|----------------------------------|---|--|--|---|--------------|----|---|---|----|---|---|----|---|---|----|---|---|----|---|---|----|---|--|---|--|
| No. | Exercise illustration | Instructions | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. |  | Small fist Flex the DIP and PIP joints of the 2 nd to the 5 th finger. The MCP joints of these fingers remain straight. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. |  | Build a hesitop Flex the MCP of the 2 nd to the 5 th finger. The DIP and PIP joints of these fingers remain straight. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. |  | Make O signs Form a ring by touching with the thumb and each of the fingers. It is important to form a ring that is really round. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. |  | Spread fingers Lay down the hand on the table and spread the fingers. (All fingers stay in touch with the surface and stay extended.) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. |  | Lateral pinch The hand is positioned in a medial position. Touch with the tip of the thumb the index finger in the area of the PIP - press shortly and relax alternately. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. |  | Exercise with therapy putty Build a ball with the therapy putty with one hand. Subsequently, build a roll with the therapy putty with one hand. "Pincher grip": Squeeze the roll with the thumb and the index finger. All fingertips touch each other. Wrap the roll around all fingers to form it to a ring. Open the hand against the resistance of the therapy putty. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Stamm et al., 2002</p> | <p>40 pz con artrosi (ACRC)</p> <p><u>Esclusi</u> pz con disturbi reumatici o con livelli di proteina C-reattiva >0.5 mg/dl e/o con DIP, PIP o MCP gonfie.</p> | <p>Educazione orale e scritta su come proteggere le articolazioni + esercizi</p> <p>Esercizi: fare il pugno, flex solo PIP e DIP, flex MCP con PIP e DIP estese, opposizione pollice, allargare/avvicinare dita con mano appoggiata al tavolo, toccare V MCP col pollice</p> | <p>Educazione orale e scritta sull'artrosi</p> <p>Educazione: <i>bilanciare movimento e riposo, suddivisione carico su più articolazioni, utilizzare articolazioni più grandi e più forti, utilizzare ciascuna articolazione nel</i></p> | <p>Grip strenght (N) a 3 mesi: migliorata ($p < 0.0005$) nel GS ma non nel GC</p> <p>Funzione (HAQ): no differenze (dati non riportati)</p> <p>Funzionalità percepita (VAS)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|---|---|
| | | <p>Posologia: 10 volte al giorno, ogni giorno per 3 mesi, bilateralmente</p> | <p><i>suo piano più stabile per ridurre la pressione sull'articolazione, evitare di rimanere in una posizione statica, evitare vibrazioni, utilizzo di ausili se necessario.</i></p> <p><i>Svolgere in modo "protetto" le seguenti attività: strizzare un panno, aprire barattoli, lattine o scatole, scrivere, tagliare cibo</i></p> | <p>aumentata nel GS a 3 mesi.</p> <p>Dolore (VAS) non migliorato a 3 mesi (reporting bias)</p> |
| <p>Østerås et al., 2014</p> | <p>M e F con artrosi alle mani mono o bilaterale, FIHOA score ≥ 5</p> <p>130 randomizzati</p> | <p>Posologia:</p> <p>3v/sett a domicilio</p> <p>10x1 prime 2 sett.</p> <p>15x1 dalla 3^a alla 12^a sett.</p> <p>Intensità da moderata a intensa</p> <p>Sett. 1-3 e 8 esercizi in gruppo</p> <p>Esercizi: flex/ext spalle, biceps curl, opposizione pollice, pugno, abd/ext pollice, stringere un tubo (10s), stretching dita</p> | <p>Usual care: nel paese dello studio (Norvegia) corrisponde solo ad una visita e, in casi rarissimi, un consulto con un TO</p> | <p>Funzione (FIHOA): miglioramento soggettivo ma non oggettivo a 3 mesi</p> <p>Dolore (NRS): ridotto a 3 mesi nel GS, ma variazione <MCID e non statisticamente significativa</p> <p>6m: nessuna differenza tra i due gruppi</p> |

| | | | | |
|------------------------------|---|--|---|--|
| <p>Wajon & Ada, 2005</p> | <p>Dolore alla base del pollice e rizoartrosi di grado I-III</p> <p>40 randomizzati</p> <p><u>Esclusi</u> DeQuervain, tunnel carpale, instabilità scafolunata, precedente chirurgia o infiltrazioni negli ultimi 6 mesi</p> | <p><i>Settimane 0-2:</i> thumb strap splint, rimosso solo per l'igiene personale</p> <p><i>Settimane 2-6:</i> Esercizi abduzione pollice contro gravità Posologia 3v/die, 5-10 ripetizioni sintomo contingenti</p>  | <p><i>Settimane 0-2:</i> short opponens splint, rimosso solo per l'igiene personale</p> <p><i>Settimane 2-6:</i> presa a pinza 3v/die 5-10 ripetizioni sintomo contingenti</p>  | <p>Dolore (VAS) Forza (Kg) Funzionalità (STHF)</p> <p>Miglioramento (non significativo) di ambo i gruppi, che però non presentano differenze tra di loro né a 2 né a 6 settimane</p> |
|------------------------------|---|--|---|--|

GS = gruppo sperimentale; GC = gruppo di controllo; AUSCAN = Australian/Canadian Hand Index; CMC = articolazioni carpo-metacarpica; MCP = articolazioni metacarpofalangee; PSFS = Patient-Specific Functional Scale; ACRC = American College of Rheumatology criteria; DIP = interfalangea distale; PIP = interfalangea prossimale; HAQ = Health Assessment Questionnaire ;FIHOA = Functional Index for Hand OsteoArthritis; TO = terapeuta occupazionale; STHF = Sollerman Test of Hand Function.

DISCUSSIONE

SINTESI ED INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Tra i vari outcome analizzati nella revisione, i risultati più incoraggianti paiono giungere dal miglioramento della forza, mentre dolore e disabilità non sembrano essere particolarmente inficiati dagli esercizi.

La forza è migliorata significativamente in tutti i gruppi che prevedevano una resistenza esterna (sovraccarico), mentre è diminuita nei gruppi di controllo che non prevedevano esercizi, in linea con le attuali evidenze e a riprova del fatto che in distretti che presentano disordini muscoloscheletrici/reumatologici la forza espressa, col tempo, tende a scemare, riducendo ulteriormente la capacità di carico locale. Un'attività di rinforzo muscolare, pertanto, dovrebbe sempre essere considerata nella gestione di queste problematiche.

È interessante notare però come, spesso, l'esercizio sia l'approccio cardine per il raggiungimento di outcome significativi a medio e lungo termine, pertanto, perché dolore e disabilità non sono stati inficiati dal trattamento?

Per quanto concerne il dolore, è risaputo che esistono numerosi approcci volti a ridurlo, tra cui appunto l'esercizio attivo, sebbene molti studi a riguardo vantino una popolazione di soggetti sani e le indicazioni sulla posologia non siano chiare. Ciò che pare più efficace, come si evince su una revisione sistematica con meta-analisi²¹ del 2021, è l'esercizio aerobico (+++) e l'esercizio contro resistenza (+), mentre quello isometrico sembra non portare adattamenti neurofisiologici sulla percezione del dolore^{21,22}.

Negli RCT analizzati in questa review, sebbene alcuni gruppi sperimentali vantino resistenze esterne, spesso la contrazione richiesta è isometrica e l'esercizio aerobico non viene mai proposto: questa potrebbe essere una chiave di lettura della mancata ipoalgesia indotta dal programma di esercizi. Inoltre, a parte in un RCT¹⁶ (che però non prevedeva sovraccarichi), la posologia non aveva variabili di frequenza tali per cui gli esercizi avrebbero potuto raggiungere la soglia aerobica o comunque essere uno stimolo diurno costante per il paziente, ma sono stati spesso proposti una/due volte al giorno o 3 volte a settimana, lassi di tempo verosimilmente troppo ampi vista l'entità irrisoria del carico somministrato. Tuttavia, in quest'ottica, è vero anche che non ci si dovrebbe aspettare un aumento della forza, che però è avvenuto praticamente in tutti gli RCT. La spiegazione potrebbe dunque risiedere nel fatto che, trattandosi di popolazioni di soggetti con patologia cronica, i meccanismi del dolore

potrebbero risiedere ben oltre un pattern nocicettivo: potrebbero influire rilevanti yellow flags, oppure il protrarsi del dolore nel tempo potrebbe far propendere per un meccanismo di dolore nociplastico, troppo complesso per poter essere modificato solamente da qualche settimana di esercizio senza ulteriori tipi di approccio. Solamente in due studi, infatti, viene investito del tempo nell'educazione del paziente circa la condizione patologica. Considerando che in ogni linea guida ormai si legge "educazione del paziente" come primo approccio e molto spesso "approccio multimodale" per la presa in carico, fa riflettere come in questi paper si esuli quasi totalmente da questi aspetti. Negli unici due dove viene effettuata l'educazione del paziente, inoltre, è evidente come i messaggi veicolati siano orientati quasi più verso il nocebo, limitando i pazienti nelle loro attività quotidiane ed evitandogli movimenti dichiarati arbitrariamente come dannosi: tutto questo, unito a quanto detto prima, potrebbe verosimilmente giocare un ruolo chiave nella totale mancanza di miglioramento dell'outcome dolore.

L'unico studio che ha mostrato un miglioramento è stato quello di Hennig et al. 2014, ove si legge però come un miglioramento medio di 1.8 punti alla PSFS non venga considerato clinicamente rilevante, sulla base di uno studio²⁰ del 1997. Approfondendo la tematica, in una revisione sistematica²³ del 2020 che analizzava le proprietà psicometriche della PSFS – questa volta su popolazione con disordini all'arto superiore – è emerso che il MCID per la popolazione target della nostra ricerca sia stimato a 1.16. Lo studio in questione risulta dunque essere l'unico incluso nella revisione a mostrare una riduzione del dolore clinicamente rilevante; tuttavia, va notato che il processo di randomizzazione dell'articolo non è stato reso noto, rappresentando una potenziale fonte di bias.

Per quanto riguarda la mancata riduzione della disabilità, è altresì difficile attribuirvi una chiave di lettura: probabilmente, la necessità di proporre esercizi "standard" (come spesso accade nel contesto dei trial clinici) ha esulato dal contesto e dalle necessità dei singoli pazienti, rendendo i vari protocolli di esercizi poco adattabili al loro contesto di vita quotidiano. Inoltre, di nuovo per un'evidente discrepanza tra il mondo di ricerca e quello della clinica, gli esercizi e soprattutto i carichi sono stati scelti arbitrariamente dai ricercatori, senza basarsi sulla funzionalità del singolo paziente. Chiaramente in valore assoluto diventa difficile fissare serie e ripetizioni, ma una possibile soluzione sarebbe quella di sfruttare il diagramma di Oddvar Holten, o perlomeno fissare i carichi in maniera percentuale e successivamente valutare lo stato funzionale del paziente, in maniera tale che la difficoltà dell'esercizio sia

stratificata di paziente in paziente, pur mantenendo lo stesso rapporto nei gruppi di studio e dunque non rappresentando una potenziale fonte di bias.

In ogni caso, probabilmente, uno degli aspetti più interessanti della ricerca riguarda la discrepanza tra funzionalità percepita ed oggettiva: è vero che solamente due studi hanno indagato la disabilità percepita, ma in entrambi vi è stato un miglioramento da parte del paziente, seppur soggettivo. Se l'assenza di miglioramento oggettivo della disabilità può inizialmente far riflettere sul fatto che forse gli esercizi non sono una proposta adeguata alla disabilità che comporta questa patologia, sapere che la percezione del paziente è quella di un miglioramento può avere altri interessanti risvolti clinici. I risvolti in questione sono la compliance del paziente, l'aspettativa nei confronti della terapia, il vissuto e la percezione della condizione patologica ed in generale tutti i cosiddetti "fattori di contesto" che fanno da contorno all'intervento fisioterapico in senso stretto. Sappiamo²⁴ infatti che l'efficacia dell'intervento dipende non solo dal tipo di intervento stesso, ma altresì dai fattori contestuali che contornano la terapia, i quali sono presenti ovunque. Pertanto, anche se questa revisione non evidenzia miglioramenti oggettivi, i miglioramenti soggettivi dimostrati dai pazienti rimangono pur sempre da considerarsi nella proposta di esercizi terapeutici mirati a questi pazienti.

Va infine sottolineato come in tutti gli studi la popolazione dovesse presentare artrosi di mano mono o bilaterale, sebbene i parametri per la definizione della stessa avessero sfumate differenze: ci sono autori¹⁷ che hanno considerato come criterio un punteggio ≥ 5 nel FIHOA (Functional Index for Hand OsteoArthritis), altri^{1,6,15,16} che hanno considerato i criteri¹⁹ dell' American College of Rheumatology (ACRc). In un unico studio¹⁸ sono stati reclutati pazienti che presentassero rizoartrosi radiografica come criterio sufficiente all'inclusione. Solamente in due^{15,18} studi, inoltre, il dolore è stato caratteristica necessaria all'inclusione.

CONFRONTO CON ALTRE SISTEMATIC REVIEW

La letteratura, attualmente, non offre molte revisioni su questo argomento, ma ne esistono di molto simili ed i risultati di questo studio sono concordi con esse.

In una revisione²⁵ di Beasley et al. 2018 si legge come gli esercizi alle mani migliorino la forza muscolare e, se combinati con educazione ed esercizi di rinforzo più globali e meno mirati, siano in grado di ridurre anche il dolore. Questi risultati sono

decisamente in linea con la nostra analisi, nonostante essi riguardino specificatamente ed esclusivamente le articolazioni interfalangee.

Molti studi presenti in letteratura includono popolazioni con artrite reumatoide: solamente due revisioni sistematiche si sovrappongono alla nostra, almeno per quanto concerne la popolazione ed alcuni outcome analizzati. Infatti, nel nostro caso non sono stati analizzati eventi avversi del trattamento, modifiche radiografiche, rigidità e qualità della vita in senso stretto, quanto più dolore, forza e disabilità: di nuovo, i risultati si sovrappongono.

Nella revisione sistematica²⁶ di Valdes et al. 2010 si legge come, su 9 RCT analizzati, 8 gruppi sperimentali a cui sono stati somministrati esercizi migliorino la forza di prensione, in linea con i nostri dati. Nella stessa revisione si legge di un miglioramento anche di dolore e disabilità: gli RCT che ne stanno alla base, tuttavia, possiedono un rischio di bias moderato. Più della metà degli studi della revisione di Valdes non sono eseguiti in cieco ed un terzo di essi non possiedono nemmeno un protocollo di randomizzazione affidabile: questo potrebbe essere alla base delle discrepanze riscontrate.

La Sackett scale utilizzata nello studio di Valdes et al. 2010 per calcolare il livello delle evidenze ha come valori preponderanti 2b e 3 e pertanto ulteriori studi andrebbero svolti sull'argomento, sia per confermare o meno i risultati riscontrati in letteratura, sia per indagare meglio la giusta posologia degli esercizi, ancora troppo variegata nella letteratura primaria.

Infine, nel 2017 su Cochrane Library è uscita una revisione sistematica di Østerås et al.²⁷, nuovamente in linea con i risultati ottenuti dalla nostra ricerca. La forza muscolare in senso stretto non è stata analizzata, tuttavia dolore e disabilità sì. Grazie agli esercizi il dolore è migliorato, con una diminuzione media di 0.5 punti sulla scala NPRS, risultando pertanto un'altra volta non clinicamente rilevante. Approfondendo la tematica, nella stessa revisione si legge che gli unici risultati in termini di dolore si raggiungono nel breve termine; pare infatti che, protraendo il protocollo sperimentale (esercizi) oltre le 12±5 settimane, i risultati in termini di dolore tendano a raggiungere un plateau. Di nuovo, questo fenomeno potrebbe essere legato soprattutto ai limiti posti dal mondo della ricerca, che per necessità esige la standardizzazione massima dei protocolli, impedendo pertanto di progredire i carichi di lavoro secondo il livello funzionale raggiunto dal paziente, grande discrepanza rispetto alla clinica.

Per quanto riguarda la disabilità, la review di Cochrane in questione conferma anche una riduzione della stessa grazie all'esercizio attivo, sebbene essa non sia considerata clinicamente rilevante. Østerås et al. 2017 hanno revisionato anche la qualità di vita, comparabile nel nostro studio alla disabilità percepita, evidenziando una lieve percezione di miglioramento, ma ancora troppo bassa per parlare di miglioramento oggettivo.

Anche in questo studio, tuttavia, il GRADE delle evidenze oscilla tra Low e Very Low, non permettendo di trarre conclusioni in valore assoluto.

Come spesso accade, infine, la letteratura attualmente non offre indicazioni circa la posologia degli esercizi.

Prospettive future

Sarebbe opportuno, in futuro, impostare ulteriori RCT che indaghino il dosaggio e gli esercizi ottimali per l'artrosi di mano, registrando minuziosamente lo svolgimento o meno degli stessi (magari proponendo esercizi supervisionati piuttosto che programmi home-based, problema riscontrato in buona parte degli studi primari attualmente presenti), al fine, un domani, di poter sfruttare tali studi per poter proporre gli esercizi in clinica con la maggior sicurezza possibile.

CONCLUSIONI

La sintesi delle evidenze proposta sottolinea come l'esercizio terapeutico in pazienti con artrosi alle mani migliora sensibilmente la forza e riduce il dolore e la disabilità, seppur non in maniera clinicamente rilevante.

I risultati che attualmente la letteratura offre vanno sicuramente in una direzione concorde; tuttavia sono necessari altri studi metodologicamente validi al fine di confermare le attuali evidenze e soprattutto allo scopo di approfondire la posologia ideale di esercizi da proporre in questa popolazione.

Punti di forza e limiti dello studio

I risultati di questa revisione sistematica della letteratura vanno considerati nell'ottica di un moderato rischio di bias degli RCT inclusi. In metà di essi, infatti, il protocollo di randomizzazione non è stato reso noto e, come purtroppo spesso accade negli RCT che prevedono esercizi, è difficile la cecità dei partecipanti e di chi somministra l'intervento. Una nota a favore è però data dal fatto che quantomeno gli statistici che hanno analizzato i dati sono ciechi rispetto ai gruppi in tutti gli studi inclusi. Infine, in 3 RCT analizzati è stato concesso ai pazienti di assumere farmaci a loro discrezione, notevole fonte di bias.

La selezione degli articoli condotta in un solo database potrebbe non aver permesso di reperire tutta la letteratura primaria adeguata, tuttavia, il risultato più confortante lo si nota confrontando la nostra revisione con le uniche due affini presenti in letteratura. Pare infatti che, nonostante si abbiano ancora poche certezze sull'argomento, i risultati delle revisioni figurano molto simili, a riprova del fatto che, per quanto scarni, i risultati non siano in contrasto con gli studi secondari attualmente presenti in letteratura.

Bibliografia

1. Stoffer-Marx, M. A. *et al.* Functional consultation and exercises improve grip strength in osteoarthritis of the hand - A randomised controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 1–11 (2018).
2. Rogers, M. W. & Wilder, F. V. Exercise and Hand Osteoarthritis Symptomatology: A Controlled Crossover Trial. *J. Hand Ther.* **22**, 10–18 (2009).
3. Bagis, S., Sahin, G., Yapici, Y., Cimen, O. B. & Erdogan, C. The effect of hand osteoarthritis on grip and pinch strength and hand function in postmenopausal women. *Clin. Rheumatol.* **22**, 420–424 (2003).
4. Ricci, J. A. *et al.* Pain exacerbation as a major source of lost productive time in US workers with arthritis. *Arthritis Care Res.* **53**, 673–681 (2005).
5. Bukhave, E. B. & Hunniche, L. Activity problems in everyday life-patients' perspectives of hand osteoarthritis: 'try imagining what it would be like having no hands'. *Disabil. Rehabil.* **36**, 1636–1643 (2014).
6. Hennig, T. *et al.* Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: A randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1501–1508 (2015).
7. Argullós, J. P. Continuing medical education. *Educ. Medica* **9**, 790–797 (2006).
8. Plotz, B., Bomfim, F., Sohail, M. A. & Samuels, J. Current Epidemiology and Risk Factors for the Development of Hand Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **23**, (2021).
9. Pereira, D., Ramos, E. & Branco, J. Osteoarthritis Osteoartrite. *Osteoarthritis* **28**, 99–106 (2015).
10. Guh, D. P. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **9**, 1–20 (2009).
11. Punzi, L. *et al.* Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. *Reumatismo* **56**, 190–201 (2004).
12. Punzi, L. *et al.* Consensus italiana sulle raccomandazioni EULAR 2005 per il trattamento dell' artrosi dell' anca Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis L'.

Reumatismo **58**, 301–309 (2006).

13. L.J., G. *et al.* Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, no pagination-no pagination (2017).
14. Posadzki, P. *et al.* Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews. *BMC Public Health* **20**, 1–12 (2020).
15. Hermann, M. *et al.* Effects of a soft prefabricated thumb orthosis in carpometacarpal osteoarthritis. *Scand. J. Occup. Ther.* **21**, 31–39 (2014).
16. Stamm, T. A. *et al.* Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* **47**, 44–49 (2002).
17. Østerås, N. *et al.* Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* **22**, 1224–1233 (2014).
18. Wajon, A. & Ada, L. No difference between two splint and exercise regimens for people with osteoarthritis of the thumb: A randomised controlled trial. *Aust. J. Physiother.* **51**, 245–249 (2005).
19. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. T. A. C. of R. & 1990;33:1601---10, criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. A. R. 1990_Classification_Oa_Hand.Pdf. (1990).
20. Chatman, A. B. *et al.* The patient-specific functional scale: Measurement properties in patients with knee dysfunction. *Phys. Ther.* **77**, 820–829 (1997).
21. Wewege, M. A. & Jones, M. D. Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Individuals and People With Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pain* **22**, 21–31 (2021).
22. Bonello, C. *et al.* Does isometric exercise result in exercise induced hypoalgesia in people with local musculoskeletal pain? A systematic review. *Physical Therapy in Sport* vol. 49 (Elsevier Ltd, 2021).
23. Nazari, G., Bobos, P., Lu, Z., Reischl, S. & MacDermid, J. C. Psychometric properties of Patient-Specific Functional Scale in patients with upper extremity disorders. A systematic review. *Disabil. Rehabil.* (2020) doi:10.1080/09638288.2020.1851784.

24. Rossettini, G., Carlino, E. & Testa, M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* **19**, 1–15 (2018).
25. Beasley, J. *et al.* Conservative therapeutic interventions for osteoarthritic finger joints: A systematic review. *J. Hand Ther.* **32**, 153-164.e2 (2019).
26. Valdes, K. & Marik, T. A systematic review of conservative interventions for osteoarthritis of the hand. *J. Hand Ther.* **23**, 334–351 (2010).
27. Østerås, N. *et al.* Exercise for hand osteoarthritis: A cochrane systematic review. *J. Rheumatol.* **44**, 1850–1858 (2017).

ALLEGATI

Cochrane Risk of Bias Tool

Cochrane Collaboration modified tool for assessing risk of bias for RCT's, PART I

Use this form to assess risk of bias for randomized controlled trials.

Bias is assessed as a judgement (high, low, or unclear) for individual elements from five domains (selection, performance, attrition, reporting, and other).

Risk of selection, reporting, and other bias are assessed in the **Quality Assessment Form Part I**. Risk of performance, detection, and attrition bias are assessed using the **Quality Assessment Form Part II**.

Using the guidance provided at the end of this form, select either "high", "low" or "unclear" for each judgment. When complete, proceed to **Part II of the Quality Assessment Form**

| Description | High risk of bias | Low risk of bias | Unclear risk of bias | Reviewer Assessment |
|---|---|---|---|--|
| Described the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Reviewer Comments: | Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence. | Random sequence generation method should produce comparable groups | Not described in sufficient detail | Judgement Random sequence generation <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |
| Described 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, enrollment. Reviewer Comments: | Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. | Intervention allocations likely could not have been foreseen in advance of, or during, enrollment | Not described in sufficient detail | Judgement Allocation concealment <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |
| Stated how the possibility of selective outcome reporting was examined by the authors and what was found. Reviewer Comments: | Reporting bias due to selective outcome reporting. | Selective outcome reporting bias not detected | Insufficient information to permit judgement (<i>It is likely that the majority of studies will fall into this category.</i>) | Judgement Selective reporting <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |
| Any important concerns about bias not addressed above. If particular questions/entries were pre-specified in the study's protocol, responses should be provided for each question/entry. Reviewer Comments: | Bias due to problems not covered elsewhere in the table. | No other bias detected | There may be a risk of bias, but there is either insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias. | Judgement Other sources of bias <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |

Cochrane Collaboration modified tool for assessing risk of bias for RCT's, PART II

Use this form to assess risk of bias for randomized controlled trials.

Bias is assessed as a judgement (high, low, or unclear) for individual elements from five domains of bias (selection, performance, attrition, reporting, and other).

Risk of selection, reporting, and other bias are assessed in the **Quality Assessment Form Part I**. Risk of performance, detection, and attrition bias are assessed using the **Quality Assessment Form Part II**.

Using the guidance provided at the end of this form, select either "high", "low" or "unclear" for each judgement.

Risk of bias for the domains in the Form Part II will be assessed for each main or class of outcomes. Please indicate the specific outcome and complete the assessment for each.

| REF ID: | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| Outcomes: | | | | | |
| Domain | Description | High risk of bias | Low risk of bias | Unclear risk of bias | Reviewer Assessment |
| <i>Performance bias</i> Blinding (participants and personnel) | Described all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective. Reviewer Comments: | Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. | Blinding was likely effective. | Not described in sufficient detail | Judgement Blinding (participants and personnel) <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |
| <i>Detection bias</i> Blinding (outcome assessment) | Described all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective. Reviewer Comments: | Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. | Blinding was likely effective. | Not described in sufficient detail | Judgement Blinding (outcome assessment) <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |
| <i>Attrition bias</i> Incomplete outcome data | Described the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. Stated whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported. Reviewer Comments: | Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. | Handling of incomplete outcome data was complete and unlikely to have produced bias | Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided) | Judgement Incomplete outcome data <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear |