



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

# **Le tecniche HVLA nel trattamento della radicolopatia lombare: revisione sistematica della letteratura**

Candidato:

Dott. Riccardo Serio

Relatore:

Dott. Federico Andreoletti

# SOMMARIO

ABSTRACT .....	2
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 SINDROME RADICOLARE .....	5
1.2 VALUTAZIONE .....	6
1.3 TRATTAMENTO.....	7
1.4 OBIETTIVO DELLA REVISIONE .....	8
2. MATERIALI E METODI.....	9
2.1 CRITERI DI INCLUSIONE .....	9
2.2 STRATEGIE DI RICERCA E IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI .....	11
2.3 ESTRAZIONE E ANALISI DEI DATI .....	12
3. RISULTATI .....	15
3.1 DESCRIZIONE DEGLI STUDI.....	15
3.2 RISK OF BIAS DEGLI STUDI INCLUSI .....	21
3.3 EFFETTI DEGLI INTERVENTI.....	22
3.4 METANALISI .....	23
Explanations.....	24
4. DISCUSSIONE .....	25
LIMITI DELLA REVISIONE .....	29
5. CONCLUSIONI .....	29
KEY POINTS .....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31
ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI.....	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
ALLEGATO 1 .....	37
ALLEGATO 2 .....	39

## Abstract

**BACKGROUND:** La sindrome radicolare lombosacrale (SRLS) è una condizione clinica che colpisce circa il 3-5% della popolazione generale. Si può presentare come dolore irradiato in uno o più dermatomeri (Dolore Radicolare) causato dalla compressione di una o più radici nervose e/o tramite la presenza di disturbi neurologici caratterizzati da un possibile deficit di forza, di sensibilità o dei riflessi osteotendinei (Radicolopatia). L'approccio iniziale, salvo rari casi, è di tipo conservativo ed è basato su educazione, esercizio terapeutico ed attività fisica, elettroterapie, terapie farmacologiche e tecniche di terapia manuale (e.g. trazioni, tecniche sui tessuti molli, mobilizzazioni e manipolazioni spinali). Diversi autori hanno provato ad indagare l'efficacia delle manipolazioni spinali nel trattamento della SRLS. Tuttavia, la maggior parte degli studi non specifica chiaramente le caratteristiche della popolazione o dell'intervento adottati non permettendo di giungere ad una conclusione condivisa.

**OBIETTIVI:** L'obiettivo della seguente revisione è quello di indagare l'efficacia e la sicurezza delle manipolazioni spinali HVLA considerando solo studi che includano una popolazione affetta da SRLS e trattata con *High Velocity Low Amplitude Thrust* (HVLAT)

**METODI:** è stata eseguita una ricerca di Trial Randomizzati Controllati (RCT) in lingua inglese all'interno di cinque database: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (attraverso PubMed), EMBASE, PEDro e Web of Science. La ricerca è terminata a giugno 2022. Sono stati inclusi solo RCT eseguiti su una popolazione adulta (18-65 anni), affetta da SRLS confermata da imaging. Solo gli studi che hanno confrontato manipolazioni HVLA con altri trattamenti non chirurgici sono stati considerati eleggibili. Due revisori in doppio cieco hanno eseguito la selezione degli studi, l'estrazione dei risultati, la valutazione della qualità metodologica tramite "*Risk of Bias Tool 2.0*" e della qualità delle evidenze tramite "*GRADE tools*". È stata eseguita un'analisi qualitativa e quantitativa (meta-analisi) degli RCT inclusi e sono stati valutati i seguenti outcome: dolore, disabilità, qualità della vita ed eventi avversi.

**RISULTATI:** Dalle stringhe di ricerca sono emersi un totale di 308 record. Di questi solo due hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Per l'outcome dolore è stato possibile effettuare una meta-analisi dei dati. In particolare, è stata riscontrata un'evidenza di qualità "*very low*" a favore delle HVLA rispetto ad altri trattamenti conservativi per l'outcome dolore lombare (MD= -1.48; 95% CI= -2.45, -0.50) e dolore all'arto inferiore (MD= -2.36; 95% CI= -3.28, -1.44) a tre mesi dal trattamento. Solo uno studio ha riportato una leggera efficacia delle tecniche HVLA nell'outcome disabilità a tre mesi di trattamento. In nessuno dei due studi sono stati riportati eventi avversi.

**CONCLUSIONI:** I risultati emersi sembrano suggerire l'efficacia delle tecniche HVLA nel trattamento della SLRS per l'outcome dolore lombare e dolore all'arto inferiore. Tuttavia, la bassa qualità degli studi inclusi e l'incertezza delle evidenze emerse da questa revisione non consentono di raccomandare l'utilizzo di queste tecniche. Saranno dunque necessari ulteriori RCT di alta qualità per poter stabilire la reale efficacia delle manipolazioni HVLA nella SRLS.

**KEYWORDS:** Sindrome Radicolare Lombosacrale, Radicolopatia, Manipolazione spinale, HVLAT, Revisione sistematica.

## Elenco delle Abbreviazioni

CI= *Confidence Interval* (Intervallo di Confidenza)

DAI= Dolore Arto Inferiore

EMG=Elettromiografia

GRADE= *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

HVLA= *High Velocity Low Amplitude*

HVLAT= *High Velocity Low Amplitude Thrust*

LBP= *Low Back Pain* (Dolore Lombare)

LG= Linea Guida

MD= *Mean Difference* (Differenza Media)

MeSH= *Medical SubHeadings*

NRS= *Numeric Rating Scale*

NSAIDs= *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*

ODI= *Oswestry Disability Index*

PA= *Posterior to Anterior*

PICOM= *Population Intervention Comparison Outcome Method*

PIR= *Post Isometric Relaxation*

PPT= *Pressure Pain Thresholds*

PRISMA-P= *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols*

PRISMA= *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*

PROSPERO= *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PT= *Physiotherapy*

RCT= *Randomized Controlled Trial* (Trial Randomizzato Controllato)

RM= Risonanza Magnetica

RMDI= *Roland Morris Disability Index*

RoB 2= *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (versione 2.0)*

ROM= *Range of Motion*

S-LANSS= *self-report version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale*

SD= *Standard Deviation* (Deviazione Standard)

SF-36= *Short Form 36*

SMT= *Spinal Manipulative Therapy*

SRLS= *Sindrome Radicolare Lombo-Sacrale*

TC= *Tomografia Computerizzata*

TENS= *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*

VAS= *Visual Analog Scale*

XSLR= *Crossed Straight Leg Raise*

# 1. Introduzione

## 1.1 Sindrome Radicolare

Per Sindrome Radicolare lombo-sacrale (SRLS) si intende un insieme di segni e/o sintomi dovuti a una compressione o irritazione di una o più radici nervose del distretto lombosacrale. Le cause di questo quadro patologico possono essere molteplici: protrusione o erniazione del disco intervertebrale, ipertrofia delle faccette articolari, spondilolistesi, infezioni o patologie neoplastiche.<sup>1</sup> Tuttavia, le cause più frequenti sembrano essere l'erniazione del disco intervertebrale (per i pazienti < 50 anni) e le artropatie degenerative (per i pazienti over 50 anni).<sup>2</sup>

Sebbene in letteratura non sia possibile ritrovare dati epidemiologici precisi, è stato stimato che questa condizione clinica abbia una prevalenza di 3-5% nella popolazione generale, con una distribuzione equa tra donne e uomini.<sup>2</sup>

I fattori di rischio maggiormente associati a questo quadro patologico possono essere distinti in fattori personali e fattori occupazionali. In particolare, i fattori personali maggiormente correlati all'insorgenza di SRLS sono l'età, il fumo di sigaretta, lo stress mentale e la statura dell'individuo - un aumento dell'altezza sembra infatti essere associato a un maggior rischio di SRLS. I fattori occupazionali, invece, sono l'esposizione alle vibrazioni durante la guida di veicoli e l'attività fisica faticosa, specialmente se associata a movimenti di torsione o piegamenti del tronco.<sup>3</sup>

Inoltre, l'incidenza della SLRS sembra aumentare con l'aumentare dell'età, raggiungendo un picco tra i 45 ed i 64 anni d'età.<sup>3</sup>

Data la molteplicità di segni e sintomi con cui si manifesta una SLRS, negli studi più recenti è stata proposta una distinzione tra Radicolopatia e Dolore Radicolare. L'intento è infatti quello di definire con maggior chiarezza due condizioni diverse e potenzialmente presenti in un quadro di SLRS.<sup>4,5</sup>

Il termine Radicolopatia indica una riduzione oggettiva della funzione motoria e sensoriale causata da un blocco della conduzione negli assoni del nervo spinale o delle sue radici, che può portare ad una perdita di forza, alterazioni della sensibilità o dei riflessi osteotendinei.<sup>4</sup>

Il Dolore Radicolare, invece, indica un dolore irradiato in uno o più dermatomeri, causato dall'attivazione ectopica dei nocicettori del nervo spinale o della sua radice, dovuta ad irritazione, infiammazione e/o compressione.<sup>4,6</sup>

SRLS può essere quindi considerato un termine ombrello capace di includere pazienti affetti da un quadro di radicolopatia e/o dolore radicolare.<sup>7-9</sup>

Ad oggi, però, vi è poca concordanza sull'utilizzo di una terminologia univoca.<sup>4</sup> In letteratura, infatti, per definire un quadro di SLRS vengono impiegati sinonimi come ernia discale sintomatica, radicolalgia, radicolopatia, dolore radicolare, sciatica, cruralgia, dolore lombosciatico, dolore neuropatico, dolore della radice lombare.<sup>3,6,8,10-19</sup>

Tuttavia, in alcuni casi questi termini vengono utilizzati dagli autori per definire un quadro clinico con caratteristiche diverse rispetto alla SLRS (e.g. *Low Back Pain* - LBP; LBP con dolore irradiato; ecc.).<sup>20-22</sup>

La discordanza nel definire questo insieme di segni e/o sintomi risulta quindi essere un ostacolo per la revisione della letteratura, dove gli studi includono un campione di popolazione con quadri clinici diversi tra loro.<sup>20,23-25</sup> Questa difficoltà emerge anche dall'analisi di revisioni sistematiche recenti, che analizzano studi che includono una popolazione non sempre affetta da SRLS (e.g. pazienti affetti da LBP).<sup>26,27</sup>

## 1.2 Valutazione

Gli elementi che permettono di formulare una diagnosi di SLRS sono: la raccolta anamnestica; l'esame obiettivo, comprensivo di esame neurologico (valutazione della sensibilità, della forza muscolare e dei riflessi osteotendinei) e di test neurotensivi (e.g. Straight Leg Raising test o Lasègue's Test, Crossed Straight Leg Raise o XSLR, SLUMP Test, Femoral nerve stretch test o Prone Knee Bend); l'esame strumentale.<sup>1,6,28,29</sup> Quest'ultimo, sebbene non sia indicato dalle linee guida (LG) come prima strategia nell'*assessment* di un paziente affetto da SLRS, permette infatti di escludere la presenza di *red flag* e di oggettivare l'*impairment* anatomico.<sup>3,26</sup>

Gli esami strumentali più indicati nella SLRS sono l'immagine radiologica e gli esami elettrodiagnostici.<sup>1,30</sup> Per quanto riguarda le tecniche radiologiche, la modalità di imaging ottimale in caso di SLRS è la Risonanza Magnetica (RM), che è in grado di individuare l'eventuale

compressione di una radice nervosa.<sup>1</sup> Per quei casi in cui non sia possibile utilizzare la RM, la Tomografia Computerizzata (TC) può essere indicata come alternativa.<sup>29</sup>

Nel caso in cui non vi fosse correlazione tra anamnesi, esame obiettivo ed imaging è possibile eseguire uno o più esami elettrodiagnostici. In particolare, l'analisi elettromiografica (EMG) e la valutazione della velocità di conduzione nervosa possono essere un'utile strategia nel differenziare tra la presenza di SRLS o di un disturbo più diffuso a carico del sistema nervoso periferico (e.g neuropatia diabetica, plessopatie, esiti di poliomielite, ecc).<sup>1,2,31</sup>

Un ulteriore strumento per la valutazione di una SRLS è il Self-Reported Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) score, un questionario che ha dimostrato di possedere ottimi livelli di sensibilità e specificità per la diagnosi di SRLS e di essere correlato positivamente con i risultati dell'esame neurologico e dell'esame strumentale.<sup>32,33</sup>

## 1.3 Trattamento

Il trattamento della SRLS è prevalentemente conservativo e il trattamento chirurgico è proposto solo in casi specifici (e.g. fallimento delle terapie conservative o presenza di deficit motori importanti).<sup>14</sup> Le strategie di intervento di tipo conservativo ad oggi proposte sono: educazione, utilizzo di corsetti o cinture, esercizio terapeutico ed attività fisica, elettroterapie (e.g. TENS), ultrasuoni, terapie farmacologiche (e.g. paracetamolo, NSAIDs, corticosteroidi, oppiacei, ecc.) e tecniche di terapia manuale (e.g. trazioni, massaggio, tecniche sui tessuti molli, mobilizzazioni e manipolazioni vertebrali).<sup>11,14,34</sup>

La tecnica manipolativa consiste in un trattamento di terapia manuale caratterizzato da un impulso passivo ad alta velocità e bassa ampiezza (High Velocity Low Amplitude – HVLA) applicato ad un complesso articolare all'interno del suo limite anatomico. L'intento di questa tecnica è di recuperare un movimento ottimale, la funzione e/o di ridurre il dolore.<sup>35</sup> L'HVLAT (High Velocity Low Amplitude Thrust) è utilizzato da diversi professionisti in ambito sanitario (e.g. medici, fisioterapisti, chiropratici ed osteopati).<sup>36</sup> In particolare, è proposta all'interno del trattamento multimodale di diversi disturbi muscoloscheletrici a carico della colonna vertebrale (e.g. dolore cervicale, cefalea, LBP, sindrome radicolare, ecc.) e di altri distretti corporei.<sup>11,36,37</sup> Gli effetti del HVLA sembrano essere di

tipo neurofisiologico e biochimico, risultanti in una riduzione del dolore percepito, un aumento della PPT (Pressure Pain Threshold), un'alterazione dei livelli di sostanza-P, ossitocina, interleuchina e cortisolo.<sup>38</sup>

Anche per quanto riguarda l'HVLAT non c'è concordanza in letteratura per l'utilizzo di una terminologia condivisa. Nel mondo accademico, per indicare la tecnica manipolativa, vengono utilizzati diversi sinonimi oltre ad HVLA. I sinonimi più utilizzati sono "spinal manipulation", "Spinal Manipulative Therapy" o SMT, "Spinal Manipulative Thrust Technique", "Spinal Adjusting", "Thrust Manipulation", "Musculoskeletal Manipulation", "Chiropractic Manipulation" ed "Osteopathic Manipulative Treatment".<sup>39-47</sup>

Tuttavia, spesso il termine "Manipulation" viene utilizzato da alcuni studi in riferimento ad una qualsiasi tecnica di terapia manuale. Alcuni autori, ad esempio, utilizzano questo termine per indicare: tecniche di soft tissue mobilization (e.g. Post Isometric Relaxation o PIR); tecniche di trazione, impastamento o sfregamento; mobilizzazioni in Posterior to Anterior (PA) o qualsiasi procedura passiva che non utilizza una tecnica con impulso.<sup>48-51</sup>

Questa discordanza nell'utilizzo del termine manipolazione costituisce inevitabilmente un ostacolo nella determinazione dell'efficacia o meno di questa strategia nei disturbi muscoloscheletrici e più specificatamente nei quadri di SRLS.

Le revisioni che indagano l'efficacia dell'HVLAT nel SRLS, infatti, tendono ad includere studi, non solo con un campione di popolazione "mista" (pazienti affetti da LBP con o senza SRLS), ma in cui è stato proposto anche un trattamento definito come "manipulation", ma diverso da un HVLA (e.g. mobilizzazione, trattamento dei tessuti molli, etc).<sup>11,26,27,34,40</sup>

## 1.4 Obiettivo della Revisione

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di condurre una revisione sistematica che includa studi il cui campione sia composto da pazienti con diagnosi di SRLS (radicolopatia e/o dolore radicolare) ed in cui, all'interno del gruppo di intervento, sia stata utilizzata una manipolazione HVLA. Questa revisione sistematica intende dunque determinare l'efficacia dell'HVLAT nella SRLS, in termini di dolore, disabilità, qualità della vita ed eventuali eventi avversi associati.

## 2. Materiali e metodi

### Disegno di studio

La seguente revisione sistematica è stata eseguita seguendo le raccomandazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses (PRISMA) nella sua più recente versione.<sup>52</sup> Per la stesura della stessa è stato formulato un protocollo seguendo il Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P).<sup>53</sup> Il protocollo è riportato all'interno dell'allegato 1.

Questa revisione sistematica è stata registrata sull' International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).<sup>54</sup> reference: CRD42022340216.

### 2.1 Criteri di inclusione

#### Tipi di studio

Per la revisione sono stati inclusi gli studi che valutano l'effetto delle manipolazioni HVLA nel trattamento della SLRS. Sono stati inclusi solo Trial Randomizzati Controllati. Se ritenuti adatti, sono stati inseriti anche RCT (Randomized Controlled Trial) contenuti all'interno di revisioni sistematiche reperite attraverso la stringa di ricerca. All'interno della ricerca sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese senza alcuna limitazione temporale.

#### Partecipanti

Per la revisione sono stati inclusi gli RCT eseguiti su una popolazione adulta (>18 anni), senza distinzione di sesso o etnia, con diagnosi di SRLS, con o senza dolore radicolare e con o senza dolore lombare (LBP). Sono stati dunque inclusi solo gli studi all'interno dei quali il paziente lamentava dolori e/o positività all'esame neurologico di un arto inferiore e in cui la compressione della radice nervosa era stata confermata da immagini diagnostiche tra cui RM o TC. Sono stati inclusi solo gli studi il cui campione presentava una compressione di una radice nervosa lombosacrale causata da un danno a uno o più dischi intervertebrali.

Sono stati esclusi gli studi nei quali i soggetti presentavano almeno una delle seguenti caratteristiche: radicolopatia bilaterale, sindrome della cauda equina, infezione, spondilolisi, spondilolistesi di superiore al grado 3 (secondo la scala di Meyerding), compressioni di una radice nervosa da parte di strutture anatomiche diverse dal disco intervertebrale (e.g. fratture spinali, neoplasie, stenosi spinale, ecc.), patologie reumatiche (Spondilite Anchilosante, Sindrome di Reiter, Artrite Reumatoide), soggetti con diagnosi di disordine mentale.

## **Intervento**

Per la stesura di questa revisione sono stati considerati solo studi nei quali almeno uno dei gruppi di partecipanti aveva all'interno del proprio trattamento la manipolazione spinale. Per l'inclusione all'interno di questa revisione è stata considerata manipolazione spinale qualsiasi tecnica consistente in una manipolazione dei tessuti molli associata ad un impulso ad alta velocità e bassa ampiezza (*HVLAT*). Gli studi sono stati presi in considerazione se la manipolazione è stata effettuata a carico del tratto lombare dal segmento L1-L2 a L5-S1 (compresi) ed è stata eseguita da qualsiasi professionista adeguatamente formato (e.g. Fisioterapista, Chiropratico, Osteopata, ecc.). Per la seguente revisione non è stata considerata manipolazione spinale HVLA qualsiasi tecnica sui tessuti molli nella quale non è stato applicato un impulso ad alta velocità (*thrust*). In caso di intervento multimodale, gli studi sono stati considerati eleggibili esclusivamente nei casi in cui il *HVLAT* è stato utilizzato come intervento aggiuntivo e l'effetto dello stesso è stato isolato dall'eventuale differenza rilevata.

## **Outcome**

Sono stati presi in considerazione studi che hanno riportato la misurazione di outcome correlati al dolore (misurati con Visual Analogue Scale -VAS, Numeric Rating Scale -NRS o *Mc Gill Pain Questionnaire*), alla disabilità (mediante l'*Oswestry Disability Index -ODI* o *Roland Morris Disability Index -RMDI*), all'effetto globale percepito (*Global Perceived Effect*), alla valutazione dei sintomi neurologici (tramite il "*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs- LANSS Pain Scale*"), alla qualità della vita (tramite *Short Form 36 - SF-36*) ed alla presenza di eventi avversi (tramite *Accompanying Unpleasant Reaction Questionnaire*) o complicazioni derivate dall'intervento. Non è stato posto alcun limite al *follow up*.

## 2.2 Strategie di ricerca e identificazione degli studi

### Ricerca database

Per la stesura di questa revisione sono stati consultati i seguenti database elettronici: MEDLINE (tramite il motore di ricerca PubMed), Cochrane Library, PEDro, EMBASE e Web of Science. La ricerca in letteratura è stata condotta in un arco temporale compreso tra maggio e giugno 2022.

La formulazione della stringa di ricerca è stata effettuata in funzione di un quesito clinico elaborato secondo la metodologia PICOM (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Method)

<b>P</b>	Soggetti con diagnosi di sindrome radicolare lombosacrale
<b>I</b>	Manipolazioni Spinali (HVLA)
<b>C</b>	Qualsiasi altro trattamento conservativo diverso dal HVLAT
<b>O</b>	Dolore, Disabilità, Eventi avversi, Quality of Life ed effetto globale percepito
<b>M</b>	Revisione sistematica della letteratura

Quesito clinico: “Le tecniche HVLA sono più efficaci delle tecniche sham, di nessun trattamento o di altri trattamenti conservativi per migliorare il dolore, il Range of Motion (ROM) o la funzione di pazienti affetti da SLRS?

Quali sono i rischi delle tecniche HVLA rispetto ad altri trattamenti nella SLRS?”

Dopo aver elaborato il quesito di ricerca sono state individuate le *keywords* “radiculopathy”, “lumbosacral region” e “spinal manipulation” con i relativi sinonimi. Successivamente è stata formulata una stringa di ricerca sul database elettronico MEDLINE (attraverso PubMed) utilizzando i *Medical Subject Headings (MeSH) terms* e le *free words* opportunamente collegate tramite gli operatori booleani AND e OR in maniera tale da rendere la stringa quanto più sensibile possibile. La

stringa è stata poi adattata ai vari *database* elettronici modificandone la sintassi ed i termini. Le stringhe di ricerca utilizzate sono riportate nell' allegato 2.

## **Altre ricerche**

Se considerati utili per il quesito clinico di questa revisione sono stati considerati anche studi citati dagli articoli risultati dalla stringa di ricerca ma non rilevati dalla stessa ("*cross references*").

## **2.3 Estrazione e analisi dei dati**

### **Selezione degli studi**

Una volta ottenuti i vari *record* nei diversi *database* elettronici, si è proceduto a caricarli su Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org>), un *software* in grado di facilitare il processo di eliminazione dei duplicati e la collaborazione tra i diversi revisori durante la fase di selezione degli studi.

Due revisori hanno effettuato la selezione degli studi in maniera indipendente (in doppio cieco). Sono stati individuati gli studi più appropriati al quesito di ricerca mediante un'analisi dei titoli e/o degli abstract. Successivamente, in base ai criteri di eleggibilità sopraelencati, sono stati valutati i *full text* degli studi ritenuti potenzialmente rilevanti per la revisione.

### **Estrazione dei dati**

Dopo aver selezionato gli studi da includere per questa revisione, due revisori, in doppio cieco, hanno proceduto con il processo di estrazione dei dati. Per ogni studio incluso sono state estratte le seguenti informazioni: autore; titolo; disegno di studio; caratteristiche dei partecipanti (numero, età, genere,) caratteristiche dei sintomi (durata, localizzazione ed intensità); trattamento principale (durata, frequenza, tecnica); trattamento di confronto; outcome considerati e tempistiche del

*follow up*. Per ogni articolo incluso sono state estratte le informazioni utili a valutarne la qualità metodologica. Eventuali disaccordi tra i due revisori sono stati risolti tramite discussione. In caso i dati all'interno degli studi non fossero stati chiari sono stati contattati gli autori.

## **Valutazione della qualità metodologica**

Il rischio di bias degli studi inclusi è stato valutato utilizzando le *“Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)”* nella versione corrente del 22 agosto 2019.<sup>56</sup> Nello specifico il RoB 2 è strutturato in maniera gerarchica. Esso suddivide il rischio di bias dei singoli studi in cinque domini all'interno dei quali sono assegnate delle domande (*signalling question*) ai quali è possibile rispondere con *“Yes”*, *“Probably Yes”*, *“Probably no”*, *“No”* e *“No information”*. Successivamente, seguendo un algoritmo, si può giudicare il rischio di bias per ogni dominio interpretandolo come *“low risk”* (basso rischio), *“some concerns”* (qualche dubbio) o *“high risk”* (alto rischio). Dopo aver valutato ogni dominio si può stabilire il rischio complessivo di bias dello studio preso in esame nel seguente modo: se ogni dominio è *“low risk”* lo studio viene considerato come *“low risk of bias”*, se almeno un dominio è valutato come *“some concerns”* e non sono presenti *“high risk”* si considera lo studio come *“may raise some concerns”*, se almeno un dominio è *“high risk”* o molti domini sono *“some concerns”* si considera lo studio *“high risk of bias”*.

La qualità metodologica è stata valutata da due revisori indipendentemente. L'eventuale disaccordo è stato risolto mediante discussione.

La qualità complessiva dell'evidenze è stata poi valutata tramite il *“Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework”*.<sup>57</sup> Il GRADE è un metodo che permette di sviluppare e rappresentare un sommario dell'evidenza mediante un approccio sistematico. Questo approccio permette di qualificare l'evidenza attraverso la valutazione del tipo di studio incluso, l'eventuale presenza di rischio di bias, eventuale *“inconsistency”* (se i risultati sono consistenti tra i vari studi), *“indirectness”* (se gli studi rispondono allo stesso quesito clinico della revisione) e la presenza di *“publication bias”* all'interno dei lavori inclusi. A seguito della valutazione è stato possibile stabilire il grado complessivo di evidenza risultante tra quattro livelli possibili: *“high”*, *“moderate”*, *“low”* e *“very low”*.

## Analisi dei dati

Laddove possibile, i dati emersi dagli studi inclusi sono stati analizzati quantitativamente attraverso una metanalisi. Per la metanalisi è stato utilizzato il *random-Effect model*. I risultati della metanalisi sono stati rappresentati graficamente tramite dei *forest plots*. L'eterogeneità presente tra gli studi è stata valutata tramite ispezione visiva del 95% CI dei *forest plots*, tramite l' $\chi^2$  test (con livello di significatività  $<0.1$ ) ed *I-square statistic*. Per il calcolo e l'analisi statistica sono stati utilizzati i software Review Manager 5.3 and stata 17.

## 3. Risultati

### 3.1 Descrizione degli studi

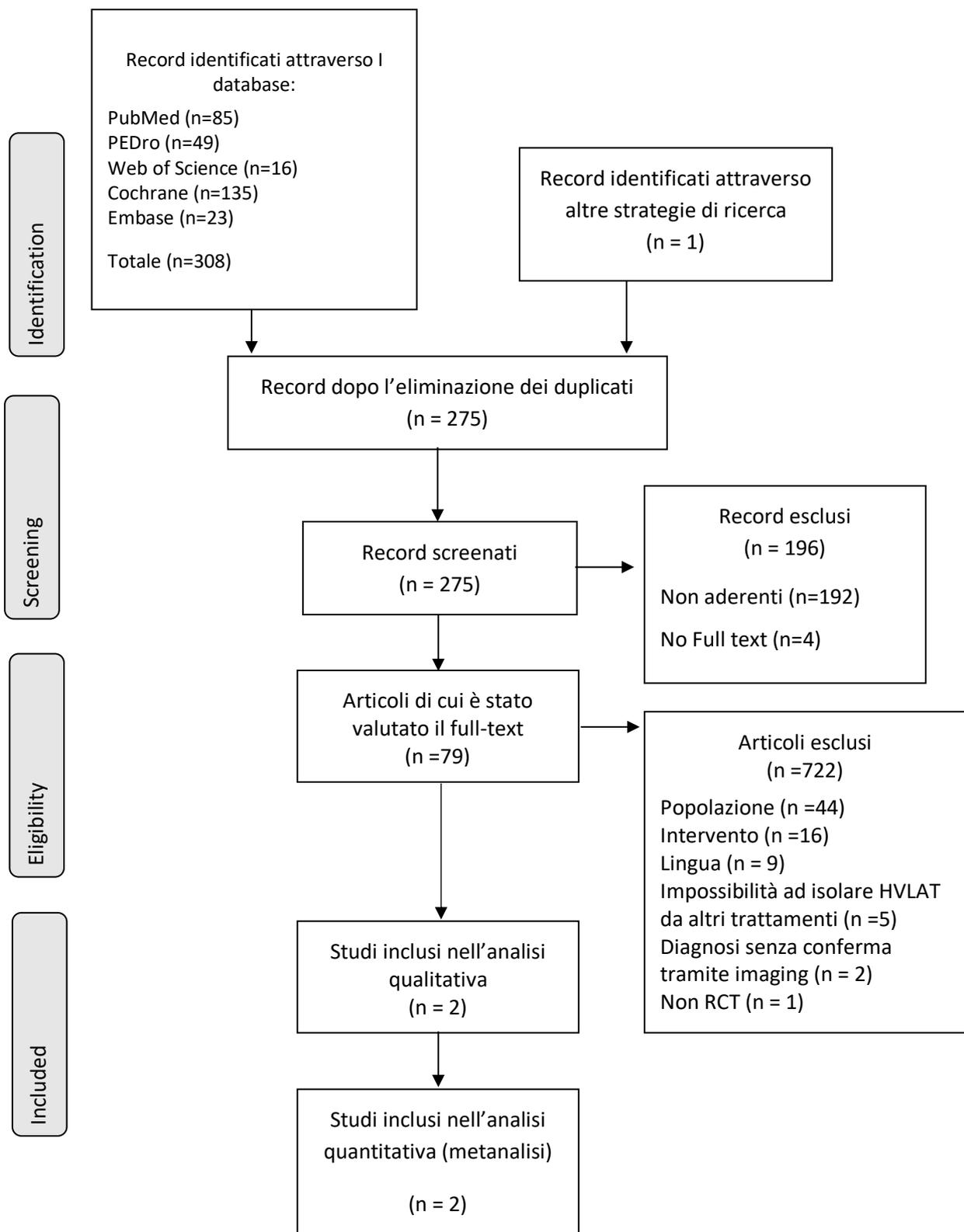
#### Risultati della ricerca

Adattando la stringa di ricerca ai diversi database consultati sono emersi 85 risultati su PubMed, 49 su PEDro, 16 su Web of Science, 135 su Cochrane e 23 su Embase, per un totale di 308 *record*. A questi è stato aggiunto un altro paper reperito dalla bibliografia di uno studio incluso dalle stringhe di ricerca precedentemente descritte (*cross reference*). A seguito della rimozione dei duplicati (n= 34) e della valutazione dei rimanenti studi per titolo ed abstract, sono stati identificati 79 studi validi per la lettura del full text.

Di questi 79 studi, 44 sono stati esclusi perché la popolazione non era conforme ai criteri di inclusione (16 poiché lo studio non includeva una manipolazione *HVLA* all'interno del trattamento, 9 in quanto non in lingua inglese, 5 per impossibilità ad isolare la manipolazione *HVLA* dagli altri trattamenti effettuati, 2 in quanto la diagnosi è stata fatta senza essere confermata tramite imaging ed 1 in quanto non *RCT*).

Questo processo ha portato all'inclusione di due studi, ovvero gli unici capaci di soddisfare pienamente i criteri di inclusione precedentemente descritti.

Tutte le fasi relative alla selezione degli studi sono sintetizzate nel diagramma di flusso in Figura 1.



**Figura 1**

Diagramma di flusso che illustra i risultati della ricerca ed il processo di inclusione degli studi.

## Estrazione dei dati

I 2 studi inclusi sono stati pubblicati nel 2006 e nel 2021 e sono stati condotti rispettivamente in Italia ed Iran.<sup>13,44</sup>

Lo studio di Santilli et al. del 2006 ha reclutato un totale di 102 pazienti (53 all'interno del gruppo di intervento e 49 nel gruppo di controllo).<sup>44</sup> Lo studio di Ghasabmahaleh et al., invece, è stato condotto su 44 pazienti (22 nel gruppo di intervento e 22 nel gruppo di controllo).<sup>13</sup> L'inclusione di entrambi gli studi all'interno della review ha permesso quindi di analizzare un totale di 146 partecipanti con SRLS. L'età media dei pazienti all'interno dei due studi è stata di 44.3 anni e deviazione standard (SD) 10.1 per lo studio di Ghasabmahaleh et al., e di 43.1 anni (SD non disponibile) per lo studio di Santilli et al. <sup>13,44</sup> Per ciò che concerne il genere della popolazione di entrambi gli studi, lo studio di Ghasabmahaleh è stato eseguito su un campione composto da 24 donne e 20 uomini, mentre lo studio di Santilli et al. ha incluso un campione di 38 donne e 64 uomini.<sup>13,44</sup>

Gli studi differiscono per le caratteristiche dei pazienti con SRLS. In particolare, lo studio di Santilli et al. ha preso in considerazione esclusivamente pazienti con SRLS acuta, i cui sintomi erano presenti da meno di 10 giorni; Ghasabmahaleh et al., invece, hanno esaminato pazienti i quali avevano sintomi da almeno 4 settimane, quindi con SRLS subacuta o cronica.

Entrambi gli studi hanno cercato di indagare l'efficacia delle manipolazioni vertebrali HVLA nei pazienti con SRLS, confrontandole con altri trattamenti conservativi.<sup>13,44</sup> Tuttavia, Santilli et al. hanno confrontato gli HVLAT con una "manipolazione Sham" (ovvero una mobilitazione senza impulso finale).<sup>44</sup> Lo studio di Ghasabmahaleh et al., invece, ha proposto ad entrambi i gruppi un trattamento multimodale costituito da una combinazione di farmaci (gabapentin ed acetaminofene), associati a 10 sedute di fisioterapia da eseguire nell'arco di 2 settimane.<sup>13</sup> Durante le sedute fisioterapiche sono stati effettuati impacchi caldi con acqua a temperatura di 54°C per 20 minuti, TENS con frequenza a 100 Hz per 20 minuti, Ultrasuoni con frequenza di 1 MHz ed Intensità di 1 W/cm<sup>2</sup> per 5 minuti in associazione ad un programma di esercizi misti, con sessioni della durata di 45 minuti, di *core stability*, flessibilità, rinforzo ed aerobici. In aggiunta, esclusivamente i partecipanti del gruppo HVLAT hanno ricevuto tre sessioni, a distanza di una settimana l'una dall'altra, di manipolazioni lombari secondo la tecnica di Robert Maigne (HVLAT nella direzione del movimento con minore restrizione). <sup>13</sup>

In merito agli outcome misurati, lo studio di Santilli ha valutato: il numero di pazienti senza dolore a fine trattamento, il numero di giorni con dolore assente, leggero, moderato o severo, il numero di giorni in cui i pazienti hanno utilizzato farmaci antinfiammatori, il numero di prescrizioni farmacologiche, il dolore in VAS a livello lombare (LBP) ed irradiato all'arto inferiore (DAI) (definito rispettivamente VAS1 e VAS2), la qualità della vita misurata mediante il questionario Short Form 36, il profilo psicologico dei pazienti (misurato tramite il Kellnell Score) ed il numero di pazienti con eventuale riduzione della protrusione riscontrata mediante RM.<sup>44</sup> Lo studio di Ghasabmahaleh, invece, ha considerato l'entità del LBP e del DAI, entrambi misurati attraverso la VAS, e la disabilità dei pazienti, valutata tramite la versione persiana dell'ODI.<sup>13</sup>

Un'ulteriore differenza tra i due studi riguarda le tempistiche di *follow-up*. Per quanto concerne il *follow-up* dello studio di Ghasabmahaleh et al. le misurazioni sono state effettuate alla baseline, subito dopo l'intervento e a distanza di tre mesi. In questo *paper* tutti i partecipanti hanno completato lo studio.<sup>13</sup> All'interno dello studio di Santilli et al., invece, i pazienti sono stati valutati alla baseline, al giorno 15, 30, 45, 90 e 180. In questo studio sono stati registrati 6 *drop-out* durante il *follow up*, di cui 5 all'interno del gruppo di intervento ed uno all'interno del gruppo di controllo. In particolare, due di questi *drop-out*, uno all'interno del gruppo HVLA ed uno nel gruppo di controllo, sono stati causati dall'insoddisfazione da parte dei pazienti circa il trattamento.<sup>44</sup>

I dati estratti da ciascuno studio sono sintetizzati in Tabella 1

<b>Author Title Year Country</b>	<b>Setting</b>	<b>Tot part Int/Cont</b>	<b>Age (SD)</b>	<b>Symptoms: duration, localization, intensity</b>	<b>Type Intervention (N° session)</b>	<b>Type Control (N° session)</b>	<b>Follow- up</b>	<b>Outcome</b>	<b>Key conclusion from author</b>
Ghasbmahaleh et al. Spinal Manipulation for Subacute and Chronic Lumbar Radiculopathy: A Randomized Controlled Trial 2021 Iran	Department of Physical Medicine and Rehabilitation at the Imam Reza Hospital (Tehran, Iran) <b>UNIVERSITY HOSPITAL</b>	44 (22/22)	44.3 (SD 10.1)	<b>Duration= at least 4 weeks</b> <b>Duration &gt; 1 year= A 14 / B 12</b> <b>Localization and Intensity (VAS)=</b> leg pain A 6.9 (1.6) / B 7.3 (1.8) back pain A 5.5 (1.6) / B 6.0 (1.9)	Lumbar manipulation: Robert Maigne's technique (HVLA thrust in the direction of freer permitted motion) plus medication and physiotherapy <b>HVLAT+Physiotherapy</b> (13)	Non HVLA= <b>only Medication and physiotherapy</b> (10)	After intervention and after 3 months	<b>Disability=</b> Oswestry disability questionnaire score <b>Leg and Back pain=</b> VAS (10cm)	Both groups experienced a decrease in back and leg pain significantly (all P ≤ 0.003). Only the manipulation group showed significantly favorable results in the Oswestry scores (P < 0.001), and the straight leg raise test (P = 0.001). All ranges of motion increased significantly with manipulation (all P < 0.001). The control group showed favorable results only in right and left rotations and in extension (all P < 0.001). Between-group analyses showed significantly better outcomes for manipulation in all measurements (all P ≤ 0.009) with large effect sizes <b>HVLA+PT better than PT</b>

<p><i>Santilli et al.</i> Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations 2006 Italy</p>	<p>Ambulatory patients in two medical rehabilitation centers in and near Rome (Celio Hospital and Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico [ICOT]) <b>REHABILITATION MEDICAL CENTER</b></p>	<p>102 53/49</p>	<p>43.1</p>	<p><b>Duration=</b> A and B less than 10 days <b>Localization and Intensity (VAS)=</b> leg pain A 5.3 (1.4) / B 5.1 (1.3) back pain A 6.4 (0.9) / B 6.4 (0.8)</p>	<p>Soft tissue manipulations and brisk rotational thrusting away from the greatest restriction <b>(HVLAT)</b> (5 days/week up to a maximum of 20)</p>	<p>Simulated manipulations (soft muscle pressing apparently similar to manipulations but not following any specific patterns and not involving rapid thrusts) <b>(SHAM HVLA)</b> (= 5 days/week up to a maximum of 20)</p>	<p>Day 15, 30, 45, 90, 180</p>	<p><b>No. patients pain-free at end of follow-up</b> (180 days) <b>No. days with pain</b> (total, mild, moderate, severe) <b>No. days with</b> nonsteroidal anti-inflammatory drugs <b>No. prescriptions of</b> nonsteroidal anti-inflammatory drugs <b>No. patients with</b> reduction of local pain (VAS1) or radiating pain (VAS2) on day 15, 30, 45, 90, 180 <b>No. patients pain-free</b> (VAS1 or VAS2) on day 15, 30, 45, 90, 180 <b>Reduction of local pain (VAS1) or radiating pain (VAS2)</b> on day 15, 30, 45, 90, 180 <b>Quality of Life</b> (SF-36 score) <b>Psychological profile</b> (Kellner score) <b>No. patients with reduction of disc protrusion</b> (MRI)</p>	<p>Manipulations appeared more effective on the basis of the percentage of pain-free cases (local pain 28 vs. 6%; p&lt;.005; radiating pain 55 vs. 20%; p&lt;.0001), number of days with pain (23.6 vs. 27.4; p&lt;.005), and number of days with moderate or severe pain (13.9 vs. 17.9; p&lt;.05). Patients receiving manipulations had lower mean VAS1 (p &lt;.0001) and VAS2 scores (p &lt;.001). No significant differences in quality of life and psychosocial scores. There were only two treatment failures (manipulation 1; simulated manipulation 1) and no adverse events. <b>HVLA better than SHAM</b></p>
---	--	----------------------	-------------	---	---	--	--------------------------------	--	--

**Tabella 1:** Tabella che indica i principali dati estratti da entrambi gli studi: autori, titolo, anno di pubblicazione, nazione, setting, numero di partecipanti, età, caratteristiche dei sintomi, tipo di Intervento e numero di sedute, tipo di controllo e numero di sedute, tempistiche dei *follow up*, outcome e key conclusion da parte degli autori degli studi. SD= Standard Deviation; VAS=Visual Analog Scale; HVLA=High Velocity Low Amplitude; PT=physiotherapy

### 3.2 Risk of Bias degli studi inclusi

L'analisi del Risk of Bias, eseguita tramite lo strumento di valutazione RoB 2, ha dimostrato che entrambi gli studi sono ad elevato rischio di Bias (*"high risk"*).<sup>13,44,58</sup>

Sebbene entrambi gli studi abbiano soddisfatto gli item riguardanti il "processo di randomizzazione", la "presenza di deviazioni dall'intervento previsto" e da eventuale "assenza di dati sugli outcome", sono state riscontrate diverse criticità nell'item "misurazione dell'outcome" per lo studio di Ghasabmahaleh e nella "selezione dei risultati riportati" per entrambi gli studi.<sup>13,44</sup> In particolare, nello studio di Ghasabmahaleh et al. non è stato riportato chi valuta il dolore ed è stata riportata la differenza baseline-3 mesi senza considerare il risultato dell'outcome post trattamento. Nello studio di Santilli et al., invece, è completamente assente il protocollo di studio e inoltre sono state utilizzate diverse misure di outcome per lo stesso dominio (e.g. dolore misurato in VAS e riportato solo graficamente, n° di pazienti con riduzione del LBP e del DAI, n° di pazienti con completa assenza di dolore al *follow-up*, ecc).<sup>13,44</sup>

La sintesi dell'analisi della qualità metodologica dei due studi inclusi è rappresentata nella Tabella 2.

<b>Studio</b>	Randomizzati on process	Deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	<b>Overall Risk of Bias</b>
Ghasbamahaleh et al 2021						
Santilli et al 2006						

Low Risk of Bias

Some Concernes

High risk of Bias

**Tabella 2:** Risk of Bias degli studi inclusi secondo lo strumento di valutazione RoB 2.

### 3.3 Effetti degli interventi

Lo studio di Santilli et al. ha riscontrato una riduzione del LBP e del DAI in entrambi i gruppi.<sup>44</sup> Al termine del *follow-up*, però, è stata riscontrata una differenza significativa tra gruppo HVLAT e gruppo HVLAT sham, sulla percentuale di pazienti che hanno avuto una completa remissione del dolore (LBP 28% vs. 6%,  $p < .005$ ; DAI 55% vs. 20%,  $p < 0.0001$ ).<sup>44</sup>

Al primo *follow-up* (giorno 15), sono stati riscontrati valori più bassi in termine di LBP (VAS 1) nei pazienti del gruppo HVLAT rispetto al gruppo HVLAT sham (*mean difference* 0.8).<sup>44</sup> La *MD* inoltre aumentava alle visite seguenti con picchi (*MD* 1.8) riscontrati al giorno 45 ed al giorno 90.<sup>44</sup> Lo stesso pattern è stato riscontrato per il DAI (VAS 2 score).<sup>44</sup> Tuttavia, non sono state rilevate differenze nella qualità della vita dei pazienti misurata con SF-36, nel profilo psicologico degli stessi misurato tramite il Kellnell Score e non sono state riscontrate alterazioni rispetto alla baseline sui referti della RM.<sup>44</sup> Durante tutte le fasi dello studio di Santilli et al. non è stato riscontrato alcun evento avverso.<sup>44</sup>

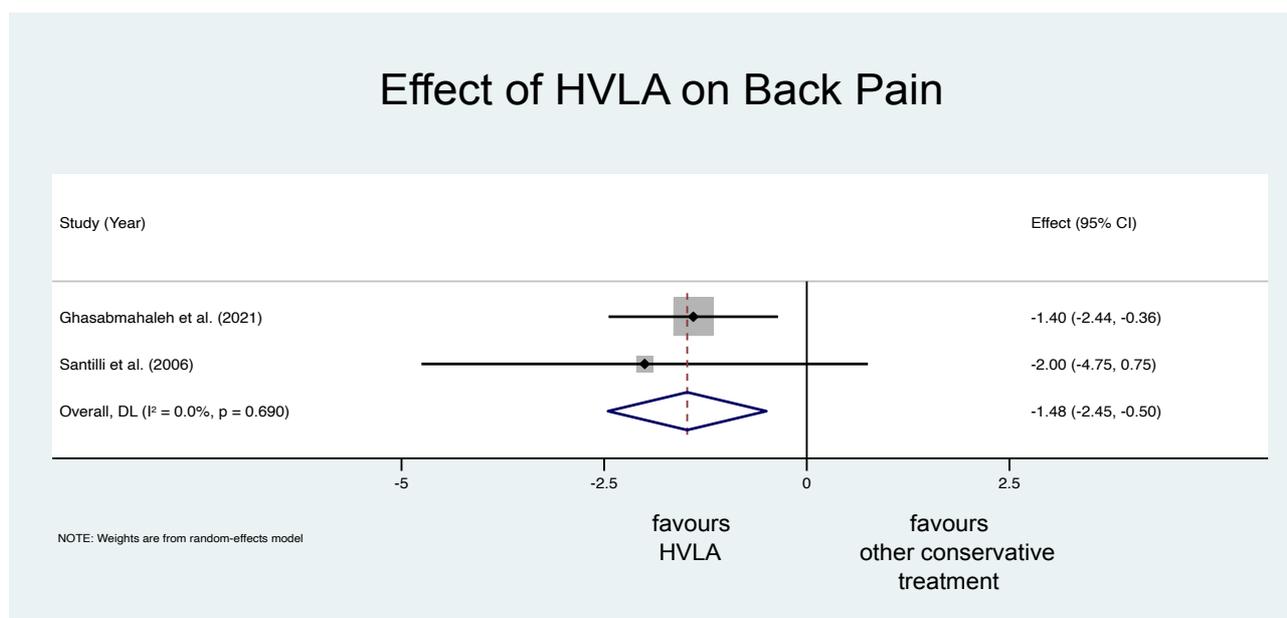
Anche lo studio di Ghasabmhaleh et al. ha riscontrato una riduzione significativa del LBP e del DAI, sia all'interno del gruppo di intervento che nel gruppo di controllo (tutte riduzioni con  $p \leq 0.003$ ).<sup>13</sup> In particolare, il pattern di riduzione del dolore è stato simile in entrambi i gruppi subito dopo il trattamento. Tuttavia, è stata riscontrata una maggiore differenza baseline-3 mesi nel gruppo di intervento sia per il LBP con *MD* 1.7 (SD 1.1) rispetto al gruppo di controllo con *MD* 0.8 (SD 1.1), che nel DAI con *MD* nel gruppo HVLAT 2.6 (SD 1.4) rispetto al gruppo di controllo con *MD* 0.7 (SD 0.9).<sup>13</sup> Lo studio di Ghasabmahaleh et al. ha inoltre indagato se l'aggiunta degli HVLAT ad un trattamento combinato di fisioterapia e farmaci potesse modificare la disabilità in pazienti con SRLS subacuta o cronica.<sup>13</sup> È stata riscontrata una differenza tra i due gruppi dello studio. Solo il gruppo HVLAT, infatti, ha ottenuto una riduzione sull'indice di disabilità, misurata tramite ODI, sia nel post-intervento che al termine del *follow-up* (a distanza di tre mesi).<sup>13</sup> Inoltre, anche nel *paper* di Ghasabmahaleh et al. non sono stati riscontrati eventi avversi a seguito dei trattamenti.<sup>13</sup>

### 3.4 Metanalisi

La metanalisi è stata eseguita per gli outcome LBP e DAI. L'analisi dei dati ha permesso di riscontrare l'assenza di un'eterogeneità rilevante tra gli studi inclusi ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.690$ ).

#### Dolore Lombare

La metanalisi dei due studi inclusi ha identificato una maggiore efficacia per l'outcome LBP a tre mesi dal trattamento, da parte delle tecniche HVLA rispetto ad altri trattamenti conservativi. È stata riscontrata infatti una *MD* a tre mesi di -1.48 con intervallo di confidenza (*CI*) al 95% di -2.45 e -0.50. La misura degli effetti delle tecniche HVLA per il LBP è riportata in figura 2. A seguito dell'analisi secondo i criteri GRADE per l'outcome LBP si è riscontrata un'evidenza molto incerta. I risultati dell'analisi GRADE sono riportati in tabella 3.a.



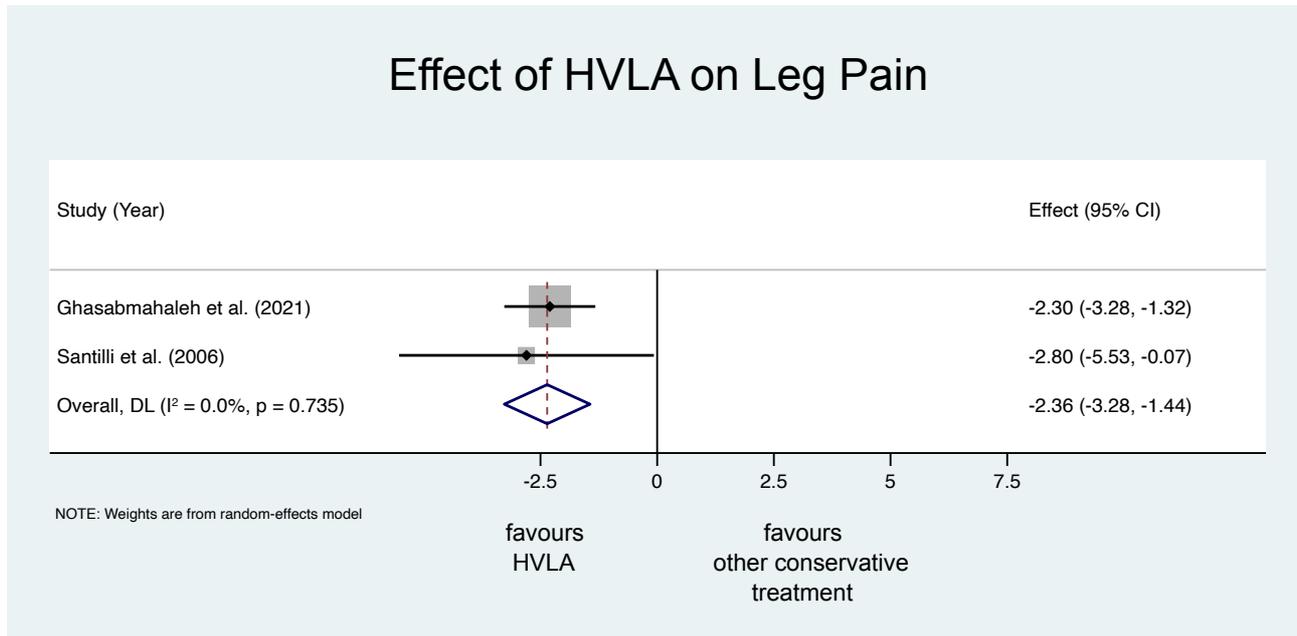
**Fig 2:** Forest Plot sugli effetti delle manipolazioni HVLA per il LBP con *MD* e 95% *CI* per entrambi gli RCT.

MD= mean difference CI=confidence intervals

#### Dolore all'arto inferiore

Le manipolazioni HVLA si sono dimostrate più efficaci rispetto agli altri trattamenti anche per l'outcome DAI a distanza di novanta giorni dall'intervento (la *MD* riscontrata è stata di -2.36 con *CI* al 95% di -3.28 e -1.44 a favore del trattamento HVLA). La misura degli effetti delle tecniche HVLA

per il DAI è riportata in figura 3. L'evidenza rilevata mediante valutazione GRADE è di qualità molto bassa. I risultati dell'analisi GRADE sono riportati in tabella 3.b.



**Fig 3:** Forest Plot sugli effetti delle manipolazioni HVLA per il DAI con MD e 95% CI per entrambi gli RCT. MD= mean difference CI=confidence intervals

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HVLA Manipulation	other conservative treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	

**3.a Back Pain after 3 months (follow-up: 3 months; assessed with: Visual Analog Scale; Scale from: 0 to 10)**

2	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	publication bias strongly suspected <sup>a,b</sup>	75	71	-	mean <b>1.48</b> lower (2.45 lower to 0.5 lower)	⊕○○○ ○ Very low
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	--	----	----	---	---	-----------------------

**3.b Back Pain after 3 months (follow-up: 3 months; assessed with: Visual Analog Scale; Scale from: 0 to 10)**

2	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	publication bias strongly suspected <sup>a,b</sup>	75	71	-	mean <b>2.36</b> lower (3.28 lower to 1.44 lower)	⊕○○○ ○ Very low
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	--	----	----	---	--	-----------------------

CI: confidence interval

Explanations

- a. Both studies had high risk of bias assessed through RoB 2.0.
- b. The total amount of sample size is less than 400 participants

**Tabella 3.a e 3.b:** Valutazione GRADE (qualità dell'evidenza per LBP e DAI)

## 4. Discussione

Questa revisione sistematica si è posta l'obiettivo di indagare l'efficacia in termini di dolore, disabilità e qualità della vita ed eventuali eventi avversi delle manipolazioni HVLA per il trattamento della SRLS. Di tutti gli studi valutati, solo due hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità includendo esclusivamente pazienti con SRLS confermata tramite imaging.<sup>13,44</sup>

Dall'analisi quantitativa di entrambi gli studi inclusi nella revisione è emersa un'apparente superiorità delle tecniche HVLA, rispetto a una manipolazione sham o ad un trattamento conservativo, nel ridurre il LBP e il DAI.<sup>13,44</sup> La disabilità è stata valutata in un solo dei due studi inclusi. Per questo outcome è stata riscontrata una maggiore efficacia da parte degli HVLAT associati a fisioterapia e farmaci rispetto ad un trattamento di sola fisioterapia e farmaci.<sup>13</sup> Anche la qualità della vita è stata valutata da un solo studio e non sono emerse differenze tra HVLAT e manipolazione sham.<sup>44</sup> In nessuno dei due studi inclusi, invece, sono stati riportati eventi avversi.

Altre revisioni in letteratura hanno provato ad indagare l'efficacia delle manipolazioni HVLA per il trattamento della SRLS.<sup>11,12,14,26,27,34,59</sup> Tuttavia, sono presenti diversi aspetti che rendono difficile il paragone con il presente lavoro. Alcune di queste revisioni, infatti, hanno valutato studi che includevano una popolazione mista (LBP con/senza "sciatica" o LBP con dolore irradiato) o che proponevano un intervento diverso da una manipolazione HVLA. In altri casi, invece, sono stati inclusi studi non RCT o che confrontavano le manipolazioni HVLA con l'intervento chirurgico.<sup>11,12,14,26,27,34,59</sup>

Nel dettaglio, le LG NICE hanno cercato di confrontare l'efficacia della terapia manuale (considerata come l'insieme di manipolazioni spinali, mobilizzazioni e trazioni) con altri trattamenti (e.g. esercizio, farmaci, laser e manipolazioni sham, ecc.).<sup>26,60-62</sup> Con questo intento, sono stati quindi inclusi studi con una popolazione affetta da solo LBP, solo SLRS o "mista" (ovvero affetta da LBP e/o SLRS). Dall'analisi quantitativa effettuata, le LG NICE hanno affermato che la terapia manuale (HVLA, mobilizzazioni o tecniche sui tessuti molli) sia da considerare una strategia di trattamento per pazienti con *LBP con o senza SLRS*, solo se parte integrante di un trattamento costituito da esercizi, con o senza terapia psicologica.<sup>26</sup> Tuttavia, l'importante eterogeneità dei trattamenti considerati e della popolazione inclusa, non ha permesso di avanzare inferenze riguardo all'efficacia della sola manipolazione HVLA in pazienti affetti esclusivamente da SLRS.<sup>26</sup> In questa LG, in particolare, è stato

incluso un solo studio che indagasse l'efficacia delle manipolazioni HVLA nel paziente affetto da SLRS (Santilli et al.).<sup>26,44</sup>

Nella revisione di Hahne et al., invece, per indagare l'efficacia degli HVLAT nel trattamento della SRLS, oltre al lavoro di Santilli et al., sono stati inclusi altri due studi (Burton et al. e Liu et al).<sup>10,11,44,63</sup> Nel primo, è stato utilizzato il termine "manipolazione" per indicare qualsiasi tecnica manuale usata da osteopati, non facendo quindi distinzione tra HVLAT ed altre tecniche; Per quanto riguarda il secondo studio non è stato possibile reperire abstract e full text.<sup>10,11,63</sup> I risultati del lavoro di Hahne et al., sebbene abbiano riconosciuto una superiorità delle tecniche HVLA rispetto alla manipolazione sham, hanno sottolineato un'evidenza limitata o assente della letteratura per supportare l'efficacia delle manipolazioni HVLA rispetto ad altri trattamenti.<sup>11</sup>

Le LG danesi condotte da Stochkendahl et al. del 2018, hanno incluso solo 2 studi capaci di indagare gli effetti della manipolazione HVLA: quello di Santilli et al., inserito anche in questa revisione, e quello di Bronfort et al.<sup>20,34,44</sup> Le LG di Stochkendahl et al. hanno riscontrato una piccola, ma statisticamente significativa superiorità nel breve termine della terapia manuale (intesa anche in questo caso come un insieme di tecniche non specificatamente riferite alle tecniche HVLA), rispetto alla manipolazione sham, all'educazione o all'esercizio a casa, negli outcome LBP e DAI.<sup>34</sup> Lo studio di Bronfort non è stato incluso in questa revisione in quanto ha considerato una popolazione "mista" (pazienti con LBP associato a diversi tipi di dolore irradiato all'arto inferiore con e senza deficit neurologici).<sup>20</sup>

Un'altra LG, eseguita da Kreiner et al., ha incluso solo tre studi sull'efficacia degli HVLAT per persone affette da SRLS.<sup>12,15,20,44</sup> Oltre agli studi di Santilli et al e di Bronfort et al., è stato analizzato anche il *paper* di McMorland et al., che ha paragonato il trattamento HVLA con un trattamento chirurgico (microdissectomia).<sup>12,15,20,44</sup> Quest'ultimo, proprio per aver confrontato l'HVLAT con un trattamento non conservativo, non è stato incluso in questa revisione.<sup>15</sup> Il lavoro di Kreiner et al. ha sottolineato che le tecniche HVLA possono essere un'opzione da considerare per il trattamento della SRLS.<sup>12</sup>

Il lavoro di Khorami et al., una revisione sistematica di LG, ha valutato l'evidenza riguardante la terapia manuale – intesa come HVLAT, mobilizzazioni e tecniche sui tessuti molli – nei pazienti affetti da SLRS.<sup>14</sup> Dall'analisi condotta da Khorami et al. è emerso come le raccomandazioni presenti nelle LG e relative alla terapia manuale siano inconsistenti.<sup>14</sup>

La revisione sistematica di Lisi et al. eseguita su 16 studi, di cui la maggior parte case series e case report, con un solo RCT (Burton et al.), ha analizzato un totale di 203 pazienti.<sup>10,59</sup> Lisi et al. hanno sottolineato che non è stato possibile giungere a conclusioni riguardo all'efficacia o alla sicurezza delle manipolazioni HVLA nel trattamento della "patologia sintomatica del disco lombare", in quanto l'insieme delle prove ottenute è stato carente in quantità e qualità.<sup>59</sup>

Un'ulteriore revisione sistematica, eseguita da Leininger et al., ha cercato di indagare l'efficacia della HVLA e/o delle mobilizzazioni in una popolazione affetta da "radicolopatia", ma che includeva anche pazienti con dolore radicolare e dolore irradiato all'arto inferiore di origine non radicolare.<sup>27</sup> Leininger e colleghi sono giunti alla conclusione che le HVLA potrebbero essere più efficaci rispetto agli HVLAT sham per i sintomi all'arto inferiore dovuti a problematiche della colonna lombare. Tuttavia, l'evidenza è risultata "moderata" e andrebbe interpretata con cautela in quanto derivante dal solo studio di Santilli et al.<sup>27,44</sup>

Uno studio eseguito da Peterson et al., invece, reperito per mezzo della stringa di ricerca formulata in questa revisione ma non inserito all'interno di questa revisione in quanto non RCT, ha cercato di confrontare la tecnica HVLA con le iniezioni della radice nervosa (guidate tramite imaging) in pazienti affetti da "ernia del disco lombare sintomatica".<sup>64</sup> Il lavoro di Peterson e collaboratori ha riscontrato una diminuzione del dolore per entrambi i gruppi a distanza di un mese.<sup>64</sup> Tuttavia, poiché è stato eseguito uno studio di coorte prospettico e non un RCT, non è stato possibile attribuire direttamente eventuali modifiche dell'outcome ai singoli trattamenti.<sup>64</sup>

Ad oggi, le evidenze riscontrate in letteratura per il trattamento della SRLS dimostrano che le tecniche HVLA non sembrano essere raccomandate, se non in associazione ad altre terapie conservative. I risultati emersi dal presente lavoro, invece, sembrano apparentemente supportare l'utilizzo delle tecniche HVLA nella SRLS. Tuttavia, è fondamentale sottolineare come non sia possibile stabilire l'efficacia e la sicurezza della manipolazione HVLA nei pazienti con SRLS in quanto entrambi gli studi inclusi risultano ad elevato *Risk of Bias*. In particolare, seguendo le indicazioni Cochrane, entrambi gli studi sono ad alto rischio di bias per il dominio "selezione dei risultati riportati".<sup>13,44</sup> In uno dei due, infatti, non è stato riportato il protocollo e sono state utilizzate diverse misure di outcome per lo stesso dominio.<sup>44</sup> Nell'altro, invece, è stata eseguita una selezione dei risultati riportati tra un *subset* di dati ai *follow-up*.<sup>13</sup> Inoltre, lo studio di Ghasabmahaleh et al. è ad alto rischio di bias per le modalità di "misurazione dell'outcome", in quanto non è stato riportato chi ha misurato l'outcome dolore.

Occorre poi sottolineare come l'analisi GRADE per l'outcome dolore ha mostrato come l'evidenza dei risultati sia incerta.<sup>65</sup> Nel dettaglio, gli elementi che hanno influito maggiormente sulla valutazione all'analisi GRADE sono l'elevato rischio di bias di entrambi gli studi e la piccola dimensione del campione analizzato.

Inoltre, occorre sottolineare come ad oggi la letteratura non permetta di effettuare alcuna analisi quantitativa relativa ad altri outcome come disabilità, qualità della vita ed eventi avversi.

Un ulteriore elemento da considerare è che nei due studi inclusi in questa revisione sistematica non solo non sono stati riportati eventi avversi, ma non è stata esplicitata una definizione chiara degli stessi.<sup>13,44</sup> Apparentemente questo risultato sembra essere in linea con la revisione sistematica di Oliphant del 2004.<sup>66</sup> Secondo Oliphant, in letteratura è stato stimato che il rischio di causare un peggioramento dell'erniazione del disco vertebrale o di provocare una sindrome della cauda equina a seguito di manipolazioni HVLA in persone con ernia del disco lombare, equivale a meno di 1 caso ogni 3,7 milioni.<sup>66</sup> Tuttavia, occorre considerare che Oliphant ha incluso esclusivamente una popolazione con ernia del disco lombare e come evento avverso il peggioramento dell'erniazione discale o lo sviluppo di una sindrome della cauda equina, tralasciando altri eventi avversi.<sup>66</sup>

Un'ulteriore difficoltà riscontrata nel seguente lavoro, come in altri studi, è l'assenza di un consensus su come definire correttamente dosaggio e frequenza delle tecniche di trattamento.<sup>67</sup> Pasquier et al. hanno suggerito che gli studi dovrebbero fornire informazioni dettagliate non solo sul tipo di tecnica HVLA utilizzata ma anche sul dosaggio e sulla frequenza delle stesse e dovrebbero indicare, se possibile, le caratteristiche del "profilo forza-tempo" (*preload force, thrust force e durata dell'applicazione della forza*).<sup>67</sup>

Occorre inoltre specificare che i due lavori, nonostante la bassa eterogeneità, hanno preso in considerazione persone con la stessa condizione clinica (SRLS), ma in diverse fasi della patologia (uno in fase acuta, l'altro subacuta o cronica). Nessuno dei due lavori, invece, ha incluso nel proprio disegno di studio un gruppo "no-treatment", che avrebbe aiutato nell'analisi dell'evoluzione naturale della patologia o della presenza di un'eventuale regressione verso la media.<sup>68</sup> Nello studio di Ghasabmahaleh et al., inoltre, è stato possibile riscontrare un "Performance bias". Il gruppo di intervento, infatti, oltre a ricevere lo stesso trattamento del gruppo di controllo, ha ricevuto anche manipolazioni HVLA. Nel gruppo di controllo, invece, non è stata proposta alcun HVLAT sham.

Ad oggi, quindi, la letteratura non consente di stabilire se le manipolazioni HVLA siano una strategia realmente efficace in persone con SRLS.

## Limiti della revisione

In questa revisione non è stato definito alcun criterio di eleggibilità che valutasse la qualità metodologica degli articoli da includere. Questo, se da un lato ha permesso di analizzare quantitativamente gli studi emersi in letteratura, dall'altro ha determinato l'inclusione di articoli di bassa qualità metodologica.

La letteratura emersa da questa revisione non ha permesso poi di effettuare una meta-analisi per gli outcome disabilità, qualità della vita ed eventi avversi.

Inoltre, l'inclusione di due studi caratterizzati da un *sample* esiguo ha consentito di analizzare i dati di un campione di popolazione ristretto.

Per questo motivo, per la bassa qualità metodologica dei due studi valutati e per l'assenza di dati relativi agli eventi avversi, non è ad oggi possibile affermare che le tecniche HVLA siano efficaci e sicure nella gestione del paziente affetto da SLRS. Saranno dunque necessari ulteriori RCT di buona qualità metodologica che indaghino gli effetti di questa strategia conservativa.

## 5. Conclusioni

Questa revisione si è posta l'obiettivo di indagare l'efficacia delle tecniche HVLA nei pazienti affetti da SLRS. Dagli studi rilevati nel processo di ricerca è emerso come non vi sia unanimità nella definizione della SLRS e delle manipolazioni HVLA. Questo ha costituito un ostacolo per la ricerca di evidenze e ha permesso l'inclusione di solo due RCT.

L'analisi quantitativa di questi due articoli ha permesso di rilevare una superiorità delle tecniche HVLA rispetto al gruppo di controllo, negli outcome LBP e DAI (rispettivamente: MD= -1.48; CI 95%= -2.45, -0.50 e MD= -2.36; CI 95%= -3.28, -1.44).

Tuttavia, la valutazione GRADE dei risultati emersi in questi due outcome sottolinea come la qualità delle evidenze sia molto bassa. Inoltre, i dati presenti ad oggi in letteratura non consentono alcun tipo di analisi quantitativa rispetto ad outcome come disabilità, qualità della vita ed eventi avversi.

Nonostante, quindi, le differenze statisticamente significative emerse a favore delle tecniche HVLA, l'esiguità del campione e l'alto rischio di bias dei due studi inclusi non permettono di stabilire l'efficacia e la sicurezza di tale intervento terapeutico in un quadro di SRLS.

In futuro saranno dunque necessari ulteriori RCT che indaghino gli effetti delle tecniche HVLA in pazienti affetti specificatamente da una SRLS, capaci di utilizzare una terminologia chiara e unanime.

## Key Points

- SRLS può essere considerato un termine ombrello capace di includere radicolopatia e/o dolore radicolare.
- In letteratura diversi lavori hanno provato ad indagare l'efficacia dei trattamenti per pazienti con SRLS ma includendo popolazioni miste e/o valutando studi che hanno adottato terminologie differenti tra di loro.
- Sono presenti pochi RCT in lingua inglese che hanno valutato l'efficacia e sicurezza delle HVLA rispetto ad altri trattamenti conservativi in persone con SRLS.
- I risultati della metanalisi di questa revisione sembrano evidenziare una superiorità delle tecniche HVLA rispetto ad HVLA sham o altri approcci conservativi per la riduzione del dolore in persone con SRLS.
- Gli studi inclusi in questa revisione sono ad elevato rischio di bias. Pertanto, non è possibile stabilire la reale efficacia e sicurezza delle HVLA nella SRLS in quanto l'evidenza risultante è molto incerta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berry JA, Elia C, Saini HS, Miulli DE. A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. Published online October 17, 2019. doi:10.7759/cureus.5934
2. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral Radiculopathy. *Neurologic Clinics*. 2007;25(2):387-405. doi:10.1016/j.ncl.2007.01.008
3. Koes B W, van Tulder M W, Peul W C. Koes, B. W., van Tulder, M. W., & Peul, W. C. (2007). Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7607), 1313–1317. <https://doi.org/10.1136/bmj.39223.428495.BE>. *British Medical Journal*. 2007;334(7607):1317. doi:10.1136/bmj.39223.428495.BE
4. Vining RD, Shannon ZK, Minkalis AL, Twist EJ. Current Evidence for Diagnosis of Common Conditions Causing Low Back Pain: Systematic Review and Standardized Terminology Recommendations. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2019;42(9):651-664. doi:10.1016/j.jmpt.2019.08.002
5. Tampin B, Lind C, Jacques A, Slater H. Disentangling “sciatica” to understand and characterise somatosensory profiles and potential pain mechanisms. *Scandinavian Journal of Pain*. 2022;22(1):48-58. doi:10.1515/sjpain-2021-0058
6. van Boxem K, Cheng J, Patijn J, et al. 11. Lumbosacral radicular pain. *Pain Pract*. 2010;10(4):339-358. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00370.x
7. Spijker-Huiges A, Vermeulen K, Winters JC, van Wijhe M, van der Meer K. Epidural steroids for lumbosacral radicular syndrome compared to usual care: Quality of life and cost utility in general practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(3):381-387. doi:10.1016/j.apmr.2014.10.017
8. Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, Ostelo RWJG, van Os TAG, Peul WC, Koes BW. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: A systematic review. *European Spine Journal*. 2007;16(7):881-899. doi:10.1007/s00586-007-0367-1
9. Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, Braak S, Avezaat CJJ, Koes BW. Do neurosurgeons subscribe to the guideline lumbosacral radicular syndrome? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004;106(4):313-317. doi:10.1016/j.clineuro.2004.02.003
10. Burton K A, Tillotson M K, Cleary J. Single-blind randomised controlled trial of chemonucleolysis and manipulation in the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. Published online 1999.
11. Hahne AJ, Ford JJ, McMeecken JM. *Conservative Management of Lumbar Disc Herniation With Associated Radiculopathy A Systematic Review*. Vol 35.; 2010.
12. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine Journal*. 2014;14(1):180-191. doi:10.1016/j.spinee.2013.08.003

13. Ghasabmahaleh SH, Rezasoltani Z, Dadarkhah A, Hamidipanah S, Mofrad RK, Najafi S. Spinal Manipulation for Subacute and Chronic Lumbar Radiculopathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Medicine*. 2021;134(1):135-141. doi:10.1016/j.amjmed.2020.08.005
14. Khorami AK, Oliveira CB, Maher CG, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of lumbosacral radicular pain: A systematic review of clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11). doi:10.3390/jcm10112482
15. McMorland G, Suter E, Casha S, du Plessis SJ, Hurlbert RJ. Manipulation or microdiscectomy for sciatica? A prospective randomized clinical study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2010;33(8):576-584. doi:10.1016/j.jmpt.2010.08.013
16. Mostofi K, Gharraie Moghaddam B, Karimi Khouzan R, Daryabin M. The reliability of LERI's sign in L4 and L3 radiculalgia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;50:102-104. doi:10.1016/j.jocn.2018.01.025
17. Horment-Lara G, Cruz-Montecinos C, Núñez-Cortés R, Letelier-Horta P, Henriquez-Fuentes L. Onset and maximum values of electromyographic amplitude during prone hip extension after neurodynamic technique in patients with lumbosciatic pain: A pilot study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2016;20(2):316-323. doi:10.1016/j.jbmt.2015.08.006
18. Pellicciari L, Paci M, Geri T, Piscitelli D, Baccini M. Mobilization of the contralateral limb in Slump position: Effects on knee extension in healthy adult subjects. *Acta Biomedica*. 2019;90(3):245-252. doi:10.23750/abm.v90i3.7236
19. Carr S C, Edgar A M. An unusual presentation of Acute Lumbar Nerve Root Pain, a case report. *SPINE*. Published online 1996.
20. Bronfort G, Hondras MA, Schulz CA, Evans RL, Long CR, Grimm R. Spinal manipulation and home exercise with advice for subacute and chronic back-related leg pain: A trial with adaptive allocation. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(6):381-391. doi:10.7326/M14-0006
21. Seferlis T, Németh G, Carlsson A M, Gillstrom P. Conservative treatment in patients sick-listed for acute low-back pain: a prospective randomised study with 12 months' follow-up. Published online 1998.
22. Szulc P, Wendt M, Waszak M, Tomczak M, Cieślik K, Trzaska T. Impact of McKenzie method therapy enriched by muscular energy techniques on subjective and objective parameters related to spine function in patients with chronic low back pain. *Medical Science Monitor*. 2015;21:2918-2932. doi:10.12659/MSM.894261
23. McIlveen B, Robertson VJ. *A Randomised Controlled Study of the Outcome of Hydrotherapy for Subjects with Low Back or Back and Leg Pain*.
24. Hurwitz EL, Morgenstern H, Harber P, et al. A Randomized Trial of Medical Care With and Without Physical Therapy and Chiropractic Care With and Without Physical Modalities for Patients With Low Back Pain: 6-Month Follow-Up Outcomes From the UCLA Low Back Pain Study. *SPINE*. 27:2193-2204. doi:10.1097/01.BRS.0000029253.40547.84

25. Smeets RJEM, Vlaeyen JWS, Hidding A, et al. Active rehabilitation for chronic low back pain: Cognitive-behavioral, physical, or both? First direct post-treatment results from a randomized controlled trial [ISRCTN22714229]. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2006;7. doi:10.1186/1471-2474-7-5
26. National Guideline Centre (Great Britain). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s : Assessment and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
27. Leininger B, Bronfort G, Evans R, Reiter T. Spinal Manipulation or Mobilization for Radiculopathy: A Systematic Review. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2011;22(1):105-125. doi:10.1016/j.pmr.2010.11.002
28. van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online February 17, 2010. doi:10.1002/14651858.cd007431.pub2
29. de Luigi AJ, Fitzpatrick KF. Physical Examination in Radiculopathy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2011;22(1):7-40. doi:10.1016/j.pmr.2010.10.003
30. Dillingham TR, Annaswamy TM, Plastaras CT. Evaluation of persons with suspected lumbosacral and cervical radiculopathy: Electrodiagnostic assessment and implications for treatment and outcomes (Part I). *Muscle and Nerve*. 2020;62(4):462-473. doi:10.1002/mus.26997
31. Wilbourn AJ, Aminoff MJ. *AAEE MINIMONOGRAPH #32 AAEE MINIMONOGRAPH #32: THE ELECTROPHYSIOLOGIC EXAMINATION IN PATIENTS WITH RADICULOPATHIES*. Vol 11.; 1988.
32. Tawa N, Diener I, Louw Q, Rhoda A. Correlation of the self-reported Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs score, clinical neurological examination and MR imaging in patients with lumbo-sacral radiculopathy. *BMC Neurology*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12883-019-1333-3
33. Koc R, Erdemoglu AK. *Validity and Reliability of the Turkish Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) Questionnaire* Me\_837 1107..1114.; 2010.
34. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *European Spine Journal*. 2018;27(1):60-75. doi:10.1007/s00586-017-5099-2
35. Rushton A, Beeton K, Ronel D, et al. *INTERNATIONAL FEDERATION OF ORTHOPAEDIC MANIPULATIVE PHYSICAL THERAPISTS (IFOMPT) Educational Standards In Orthopaedic Manipulative Therapy*.; 2016.
36. Mintken PE, Derosa C, Tamara ; *Preface A Model for Standardizing Manipulation Terminology in Physical Therapy Practice*. Vol 16.; 2008.
37. Hurwitz EL. Epidemiology: Spinal manipulation utilization. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2012;22(5):648-654. doi:10.1016/j.jelekin.2012.01.006
38. Wirth B, Gassner A, de Bruin ED, et al. Neurophysiological Effects of High Velocity and Low Amplitude Spinal Manipulation in Symptomatic and Asymptomatic Humans: A Systematic Literature Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(15):E914-E926. doi:10.1097/BRS.0000000000003013
39. Pickar JG. *Neurophysiological Effects of Spinal Manipulation*. Vol 2.; 2002.

40. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low-back pain. In: Assendelft WJ, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. doi:10.1002/14651858.CD000447.pub2
41. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . Published online April 2011. doi:10.1002/14651858.cd008112.pub2
42. McCarthy CJ. Spinal manipulative thrust technique using combined movement theory. *Manual Therapy*. 2001;6(4):197-204. doi:10.1054/math.2001.0409
43. Cramer GD, Gregerson DM, Knudsen JT, Hubbard BB, Ustas LM, Cantu JA. The Effects of Side-Posture Positioning and Spinal Adjusting on the Lumbar Z Joints A Randomized Controlled Trial With Sixty-Four Subjects. Published online 2002. doi:10.1097/01.BRS.0000031267.86149.E3
44. Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: A randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine Journal*. 2006;6(2):131-137. doi:10.1016/j.spinee.2005.08.001
45. Johnson Margot E Kurtz J C Kurtz SM. *O Riginal Contribution Variables Influencing the Use of Osteopathic Manipulative Treatment in Family Practice*.
46. Wise CH, Schenk RJ, Lattanzi JB. A model for teaching and learning spinal thrust manipulation and its effect on participant confidence in technique performance. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2016;24(3):141-150. doi:10.1179/2042618614Y.0000000088
47. Tobis JS, Hoehler F. *MUSCULOSKELETAL MANIPULATION IN THE TREATMENT OF LOW BACK PAIN \*;* 1983.
48. Zhang Y, Xue R, Tong Z, et al. The Efficacy of Manipulation with Distension Arthrography to Treat Adhesive Capsulitis: A Multicenter, Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *BioMed Research International*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/1562358
49. Wilczyńska D, Łysak-Radomska A, Podczarska-Głowacka M, Zajt J, Dornowski M, Skonieczny P. Evaluation of the effectiveness of relaxation in lowering the level of anxiety in young adults – A pilot study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2019;32(6):817-824. doi:10.13075/ijomeh.1896.01457
50. Griswold D, Gargano F, Learman KE. A randomized clinical trial comparing non-thrust manipulation with segmental and distal dry needling on pain, disability, and rate of recovery for patients with non-specific low back pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2019;27(3):141-151. doi:10.1080/10669817.2019.1574389
51. Cook C. How about a little love for non-thrust manipulation? *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2012;20(1):1-2. doi:10.1179/106698112X13243937084444
52. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*. 2021;18(3). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1003583

53. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*. 2016;20(2):148-160. doi:10.1186/2046-4053-4-1
54. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Systematic Reviews*. 2018;7(1). doi:10.1186/s13643-018-0699-4
55. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research (1st Ed.)* <https://doi.org/10.1201/9780429258589>; 1991.
56. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898
57. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). . Published online 2013.
58. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898
59. Lisi AJ, Holmes EJ, Ammendolia C. High-velocity low-amplitude spinal manipulation for symptomatic lumbar disk disease: A systematic review of the literature. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2005;28(6):429-442. doi:10.1016/j.jmpt.2005.06.013
60. Ferreira PH, Ferreira ML, Maher CG, Refshauge K, Herbert RD, Hodges PW. Changes in recruitment of transversus abdominis correlate with disability in people with chronic low back pain. *British Journal of Sports Medicine*. 2010;44(16):1166-1172. doi:10.1136/bjsm.2009.061515
61. Cambron JA, Duarte M, Dexheimer J, Solecki T. Shoe orthotics for the treatment of chronic low back pain: A randomized controlled pilot study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2011;34(4):254-260. doi:10.1016/j.jmpt.2011.04.004
62. Bishop PB, Quon JA, Fisher CG, Dvorak MFS. The chiropractic hospital-based interventions research outcomes (CHIRO) study: A randomized controlled trial on the effectiveness of clinical practice guidelines in the medical and chiropractic management of patients with acute mechanical low back pain. *Spine Journal*. 2010;10(12):1055-1064. doi:10.1016/j.spinee.2010.08.019
63. Liu J, Zhang S. Treatment of protrusion of lumbar intervertebral disc by pulling and turning manipulations. *J Tradit Chin Med*. 2000;20(3):195-197.
64. Peterson CK, Leemann S, Lechmann M, Pfirrmann CWA, Hodler J, Humphreys BK. Symptomatic magnetic resonance imaging-confirmed lumbar disk herniation patients: A comparative effectiveness prospective observational study of 2 age- and sex-matched cohorts treated with either high-velocity, low-amplitude spinal manipulative therapy or imaging-guided lumbar nerve root injections. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2013;36(4):218-225. doi:10.1016/j.jmpt.2013.04.005
65. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Published online 2008.

66. Oliphant D. Safety of spinal manipulation in the treatment of lumbar disk herniations: A systematic review and risk assessment. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2004;27(3):197-210. doi:10.1016/j.jmpt.2003.12.023
67. Pasquier M, Daneau C, Marchand AA, Lardon A, Descarreaux M. Spinal manipulation frequency and dosage effects on clinical and physiological outcomes: A scoping review. *Chiropractic and Manual Therapies*. 2019;27(1). doi:10.1186/s12998-019-0244-0
68. Hartman SE. Why do ineffective treatments seem helpful? A brief review. *Chiropractic and Osteopathy*. 2009;17. doi:10.1186/1746-1340-17-10

# ALLEGATI

## Allegato 1

### **PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\***

Section and topic	Item No	Checklist item
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
<b>METHODS</b>		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as $I^2$ , Kendall's $\tau$ )
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

**\* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

*From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g764*

## Allegato 2

### Stringa di ricerca Pubmed

((((((((((((((((((radiculopathy[MeSH Terms]) OR (radiculopathy)) OR ("lumbar radiculopathy")) OR ("radicular syndrome")) OR ("lumbar radicular syndrome")) OR (Radiculopath\*) OR (Radiculitis) OR (sciatica) OR ("spinal nerve roots")) OR ("sciatic nerve")) OR ("crural nerve")) OR ("sciatic neuropathy")) OR ("femoral neuropathy")) OR ("sciatic neuropathy"[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((("lumbosacral region"[MeSH Terms]) OR ("lumbosacral region")) OR ("lumbosacral segment")) OR ("lumbar region")) OR ("lumbosacral spine")) OR ("lumbosacral junction")) OR ("lumbar spinal roots")) OR ("lumbar vertebrae"[MeSH Terms]) OR ("lumbar vertebrae")) OR ("L1")) OR ("L2")) OR ("L3")) OR ("L4")) OR ("L5")) OR ("S1")) OR ("S2")))) AND (((((((((((((((("hvla) OR ("hvla manipulation")) OR ("high velocity low amplitude")) OR ("high velocity low amplitude thrust")) OR ("high velocity low amplitude manipulation")) OR ("musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms]) OR ("musculoskeletal manipulations")) OR (Manipulation, osteopathic [MeSH Terms]) OR (Manipulation Chiropractic[MeSH Terms]) OR ("manipulation osteopathic")) OR ("manipulation chiropractic")) OR (spinal manipulation [MeSH Terms]) OR ("spinal manipulation")) OR ("thrust manipulation")) OR ("spine manipulation")) OR ("lumbar manipulation"))

---

### Stringa di ricerca PEDro

<b>Abstract &amp; Title</b>	Radicul*
<b>Therapy</b>	Stretching, mobilisation, manipulation, massage
<b>Body Part</b>	Lumbar spine, sacro-iliac joint or pelvis

---

### Stringa di ricerca Cochrane

#### Blocco 1

- #1 MeSH descriptor: [Manipulation, Spinal] explode all trees
- #2 "Spinal Manipulation"
- #3 MeSH descriptor: [Manipulation, Osteopathic] explode all trees
- #4 "manipulation, osteopathic"
- #5 "Lumbar Manipulation"
- #6 "HVLA"
- #7 "HVLA technique"

- #8 Thrust
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

### **Blocco 2**

- #10 MeSH descriptor: [Radiculopathy] explode all trees
- #11 Radiculopathy
- #12 Radiculopat\*
- #13 radiculitis
- #14 "radicular syndrome"
- #15 sciatica
- #16 MeSH descriptor: [Sciatic Neuropathy] explode all trees
- #17 "sciatic neuropathy"
- #18 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR # 16 OR #17

### **Blocco 3**

- #19 MeSH descriptor: [Lumbosacral Region] explode all trees
- #20 "lumbosacral region"
- #21 Lumbar vertebrae
- #22 lumbosacral spine
- #23 "L1"
- #24 "L2"
- #25 "L3"
- #26 "L4"
- #27 "L5"
- #28 "S1"
- #29 "S2"
- #30 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR # 25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29

### **Blocco 1 AND Blocco 2 AND Blocco 3**

- #31 #9 AND #18 AND #30

---

## **Stringa di ricerca EMBASE**

("radiculopathy" OR "lumbar radiculopathy" OR "radicular syndrome" OR "lumbar radicular syndrome" OR "Radiculopath\*" OR "Radiculitis" OR "sciatica" OR "spinal nerve roots" OR "sciatic nerve" OR "crural nerve" OR "sciatic neuropathy" OR "femoral neuropathy") AND ("lumbosacral region" OR "lumbosacral segment" OR "lumbar region" OR "lumbosacral spine" OR "lumbosacral junction" OR "lumbar spinal roots" OR "lumbar vertebrae" OR "L1" OR "L2" OR "L3" OR "L4" OR "L5" OR "S1" OR "S2") AND ("hvla" OR "hvla manipulation" OR "high velocity low amplitude" OR "high velocity low amplitude thrust" OR "high velocity low amplitude manipulation" OR "musculoskeletal manipulations" OR "manipulation osteopathic" OR "manipulation chiropractic" OR "manipulation spinal" OR "thrust manipulation" OR "spine manipulation" OR "lumbar manipulation")

---

## Stringa di ricerca Web of Science

### Blocco 1

Radiculopathy, Radicular Syndrome, Lumbar radiculopathy, Lumbar Radicular Syndrome, Radiculopath\*, Radiculitis, Sciatica, Spinal nerve roots, sciatic nerve, crural nerve, sciatic neuropathy, femoral neuropathy,

#1 Search: radiculopathy

#2 Search: "lumbar radiculopathy"

#3 Search: "radicular syndrome"

#4 Search: "lumbar radicular syndrome"

#5 Search: Radiculopath\*

#6 Search: Radiculitis

#7 Search: sciatica

#8 Search: "spinal nerve roots"

#9 Search: "sciatic nerve"

#10 Search: "crural nerve"

#11 Search: "sciatic neuropathy"

#12 Search: "femoral neuropathy"

#13 Search: (((((((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13

### Blocco 2

"lumbosacral region", "lumbosacral segment", "lumbar region", "lumbosacral spine", "lumbosacral junction", "lumbar spinal roots", "lumbar vertebrae", "L1", "L2", "L3", "L4", "L5", "S1", "S2"

#14 Search: "lumbosacral region"

#15 Search: "lumbosacral segment"

#16 Search: "lumbar region"

#17 Search: "lumbosacral spine"

#18 Search: "lumbosacral junction"

#19 Search: "lumbar spinal roots"

#20 Search: "lumbar vertebrae"

#21 Search: "L1"

#22 Search: "L2"

#23 Search: "L3"

#24 Search: "L4"

#25 Search: "L5"

#26 Search: "S1"

#27 Search: "S2"

#28 Search: #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27

### Blocco 3

HVLA, HVLA manipulation, High Velocity Low Amplitude, High Velocity Low Amplitude Thrust, High Velocity Low Amplitude Manipulation, musculoskeletal manipulation, osteopathic manipulation, chiropractic manipulation, spinal manipulation, thrust manipulation, spine manipulation, lumbar manipulation,

#29 Search: hvla

#30 Search: "hvla manipulation"  
#31 Search: "high velocity low amplitude"  
#32 Search: "high velocity low amplitude thrust"  
#33 Search: "high velocity low amplitude manipulation"  
#34 Search: "musculoskeletal manipulations"  
#35 Search: "manipulation osteopathic"  
#36 Search: "manipulation chiropractic"  
#37 Search: "spinal manipulation"  
#38 Search: "thrust manipulation"  
#39 Search: "spine manipulation"  
#40 Search: "lumbar manipulation"

#41 Search: #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40

**Blocco 1 AND Blocco 2 AND Blocco 3**

#42 Search: #13 AND #28 AND 41