

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Polo Universitario Savonese

MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLO SCHELETRICI

anno 2005-2006

Epidemiologia e trattamento della spondilite anchilosante

**Tesi di:
Tiziano Del Degan**

**Relatore:
Francesco Serafini**

SOMMARIO

- **ABSTRACT.....pag 2**
- **INTRODUZIONE.....pag 3**
- **METODI.....pag 4**
- **RISULTATI.....pag 5**
 - **Inquadramento della patologia.....pag 5**
 - **Diagnosi e Valutazione.....pag 7**
 - **Terapia farmacologia.....pag 9**
 - **Riabilitazione.....pag 12**

- **DISCUSSIONE.....pag 20**
- **CONCLUSIONI.....pag 21**
- **BIBLIOGRAFIA.....pag 22**
- **Appendice 1.....pag 23**
- **Appendice 2.....pag 24**
- **Appendice 3.....pag 25**

ABSTRACT

Attraverso un percorso di letture e di analisi, percorrendo dalla diffusione alle cause, dalla diagnosi alla prognosi, dall'utilità dei farmaci specifici fino ai loro conseguenti effetti collaterali, la tesi in oggetto approfondisce i metodi e l'assoluta importanza dell'affiancamento dell'aspetto riabilitativo che, insieme ai farmaci e all'accettazione da parte del paziente di dover convivere col disagio, lo aiuta nel percorso delle cure a livello di mobilità articolare con l'intento altresì di tardare il processo degenerativo che la malattia prevede.

La ricerca è stata effettuata attraverso i motori di ricerca specifici MEDLINE, PEDro and Cochrane Library , analizzando pubblicazioni inglesi, spagnole, italiane ed australiane dall'anno 2000 all'anno 2006, le parole chiave che sono state utilizzate sono le seguenti: ankylosing spondylitis, epidemiology spondyloarthritis, physiotherapy, pharmacological treatment.

Gli studi presi in esame sono il risultato di una selezione: si è partiti da un numero ben più cospicuo di articoli, ma alcuni di essi sono stati esclusi sebbene avessero titoli pertinenti per permettere di focalizzare l'attenzione su quelli più recenti e con una validità scientifica più accertata.

Oltre alla nozioni scientifiche si è cercato di riportare attraverso le esperienze descritte nelle succitate pubblicazioni (test, diagnosi, e cure su campioni) una linea generale, se generale si possa definire vista l'elevata importanza della soggettività di risposta e della soggettività degli episodi di dolore e di decorso, con la quale potersi porre di fronte a questa patologia; patologia non poi così tanto rara vista la sua sempre maggiore diffusione (tra le malattie reumatiche infiammatorie risulta essere la più comune dopo l'artrite reumatoide.)

I risultati ottenuti a seguito di questa ricerca avvallano la teoria di affiancare un percorso riabilitativo fisioterapico alla cure con farmaci specifici, soprattutto negli stadi iniziali della malattia; ecco l'importanza di una diagnosi precoce e mirata ai primi segnali di dolore o rigidità o in generale riduzione delle funzionalità.

INTRODUZIONE

La spondilite anchilosante è una patologia la cui causa non è a tutt'oggi ancora chiara; è noto che appartenga al gruppo delle malattie autoimmuni e che vi sia una strettissima correlazione con la presenza dell'antigene HLA-B27.

Esiste pertanto una predisposizione familiare alla malattia, infatti quasi tutti i malati di spondilite anchilosante possiedono una predisposizione genetica ereditata da uno o entrambi i genitori.

Vi è inoltre un'ipotesi d'interazione con fattori ambientali che uniti alla predisposizione genetica alterano la normale risposta immunitaria dell'organismo.

La letteratura scientifica riporta molti studi a riguardo, e vi sono in effetti terapie farmacologiche molto diffuse e dimostrabilmente efficaci, atte a non curare la patologia ma a limitarne i danni, ridurre dolore e rigidità e a garantire ai pazienti colpiti una migliore qualità di vita.

Dette terapie però, benché efficaci, sono praticate ancora in via sperimentale sia a causa della soggettività di comparsa e decorso della patologia sia a causa della soggettività di risposta alle terapie stesse.

In questa tesi dal titolo "Epidemiologia e trattamento della spondilite anchilosante" si è cercato di raccogliere quante più possibili informazioni per analizzare la distribuzione della patologia all'interno della nostra società valutando quale sia il contributo della terapia farmacologia in uso, e attraverso un percorso di attenta lettura ed analisi della letteratura scientifica e delle esperienze in essa riportate, evidenziare quale sia l'apporto di un corretto programma terapeutico fisioterapico per supportare la terapia medica al fine di migliorare la funzionalità fisica delle persone affette dalla patologia.

Materiali e metodi

La ricerca è stata svolta nel marzo 2007 attraverso l'utilizzo dei database MEDLINE, PEDro e Cochrane Library, analizzando le pubblicazioni inglesi, spagnole, italiane ed australiane dall'anno 2000 al 2006.

Le parole chiave utilizzate sono state: ankylosing spondylitis, epidemiology spondyloarthritis, physiotherapy, pharmacological treatment.

I criteri di esclusione sono stati: studi anteriori al 2000, studi su pazienti affetti da più patologie, studi autopsici sperimentali, studi con assenza di abstract.

I dodici articoli esaminati quindi sono successivi al 2000 e si dividono come segue:

4 revisioni sistematiche sull'approccio terapeutico alla spondilite anchilosante;

1 revisione sistematica sull'evidenze scientifiche dell'esercizio terapeutico;

1 articolo sulle misure di outcomes nei pazienti con spondilite anchilosante;

2 studi sui criteri diagnostici;

3 articoli sull'approccio farmacologico;

1 pubblicazione sull'epidemiologia della spondilite anchilosante

La revisione di questi articoli è stata anche integrata dal materiale del convegno organizzato dal gruppo ASAS e svoltosi a Bethesda nel gennaio 2004, sul trattamento riabilitativo nella spondilite anchilosante.

Risultati

Inquadramento della patologia

La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria che colpisce il sistema muscoloscheletrico e coinvolge prevalentemente il rachide e le articolazioni sacroiliache.

Tra le malattie reumatiche infiammatorie la spondilite anchilosante è la diagnosi più comune assieme all'artrite reumatoide.

La sua diffusione ha un'incidenza maggiore nel sesso maschile ed esordisce in genere in soggetti giovani con età compresa tra i 20 e i 30 anni, molto spesso a fronte di una predisposizione genetica.

Il risultato positivo all'antigene tissutale HLA-B27 nella razza bianca ed HLA-B7 nella razza nera favorisce la possibilità nel paziente della presenza di questa malattia. Si può considerare che, nei paesi occidentali, ne sia colpita dallo 0,2% allo 1,2% della popolazione, 30.000 persone solo in Italia.

Normalmente il sintomo principale d'esordio è la lombalgia che genera dolore spesso irradiato alla natica e comunque in una vasta zona del bacino, dolore che provoca rigidità spesso a riposo e che migliora con il movimento.

La spondilite colpisce inizialmente le articolazioni spinali e sacro-iliache, in modo simmetrico, e in seguito la colonna vertebrale, anche se non è raro il coinvolgimento di spalle, di anche, di ginocchia e piedi. Essendo una malattia sistemica, può interessare anche altri organi come gli occhi (iridociclite o uveite), con sintomi di arrossamento, dolore, ipersensibilità alla luce, il cuore con danni alla valvola aortica che non si chiude perfettamente (insufficienza aortica) e i polmoni con complicazioni, peraltro assai rare, di fibrosi apicale polmonare.

La spondilite (morbo di Bechterew) viene anche definita “**spondiloartropatia sieronegativa**” dal momento che le analisi del sangue effettuate su pazienti che ne sono affetti non hanno rilevato la presenza dell'anticorpo denominato “fattore reumatoide”, presente invece nell'artrite reumatoide.

Il decorso di questa malattia varia da individuo a individuo e può attraversare varie fasi di remissione e ripresa della malattia, arrestandosi alla fase di sacro-ileite e lomboartrite o, nel peggiore dei casi, condurre con decorso cronico alla anchilosi totale, quindi alla disabilità qualora non si intervenga con una adeguata terapia farmacologica che, in abbinamento ad una serie di esercizi fisici e il mantenimento di una postura corretta, sia in grado di conservare una soddisfacente mobilità e un buon grado di forza muscolare.

La rigidità, la riduzione della capacità funzionale che la malattia provoca progressivamente nei soggetti interessati, diviene per essi un problema non solo di natura fisica ma anche di natura sociale ed economica. (10)

Diagnosi e Valutazione

Quando la malattia è conclamata la diagnosi non è molto difficile, poiché la tipica postura del paziente, le caratteristiche di localizzazione e della distribuzione temporale del dolore, la comparsa di sindesmofiti simmetrici e di ossificazione del legamento longitudinale anteriore nelle radiografie, unite all' incremento degli indici di flogosi quali la proteina C reattiva (PCR), la velocità di eritro sedimentazione (VES) e il tutto rafforzato dalla presenza dell'antigene HLA-B27 (presente nel 95% dei malati di spondilite anchilosante) rendono la diagnosi univoca.

Questo però non è sufficiente poiché arrivati a questo punto i danni tessutali sono troppo grossi ed irreversibili.

E' quindi necessario fare una diagnosi precoce, ricordiamo che la comparsa della malattia si ha tra i 20 e i 35 anni, per farla bisogna che vi sia la conoscenza della possibile comparsa da parte di tutte le figure che gravitano nel sistema sanitario, dal fisioterapista al medico di base, e cercando di vincere il pregiudizio che tutti i mali di schiena siano benigni e transitori, scoraggiando la pratica dell'automedicazione poiché l'utilizzo dei fans, soprattutto nelle prime fasi, può arrecare dei grossi risultati dal punto di vista sintomatologico; ciò però non arresta l'evoluzione della malattia e ritarda il paziente a rivolgersi al medico.

Se ne deduce quindi che la diagnosi precoce non sia facile e comunque vista la difficoltà del compito e la possibile concomitanza di altre patologie spondilo artritiche come psoriasi, artrite reattiva ed enteropatia artritica, debba essere fatta da un medico specialista in reumatologia.

I reumatologi hanno stabilito i criteri per la diagnosi nel 1966 e modificati nel 1984 e sono denominati criteri diagnostici di "New York modificati" per la spondilite anchilosante, essi sono:

1. Dolore lombare che migliora con il movimento e non scompare al riposo
2. Riduzione della mobilità lombare sul piano sagittale (test di Schober) e frontale
3. Riduzione dell'espansibilità polmonare in rapporto al sesso e all'età
4. Sacroileite bilaterale di grado 2 e 4
5. Sacroileite monolaterale di grado 3 e 4

Viene fatta diagnosi di spondilite anchilosante quando vi è la presenza del 4° e 5° criterio e la concomitanza di qualsiasi altro criterio precedente. Come si è detto le modificazioni strutturali radiologiche compaiono dopo anni dall'insorgenza della patologia, ed i nuovi criteri diagnostici che rilevano modificazioni più precoci, quelli legati alla risonanza magnetica e gli esami di laboratorio, vengono utilizzati per confermare la diagnosi precoce.

La spondilite anchilosante è caratterizzata da attacchi di spondilite, di lieve o moderata intensità, alternati a periodi silenti.

Fra i numerosi fattori che rendono difficoltosa la valutazione ed il monitoraggio della spondilite anchilosante, quello principale è costituito dall'elevato grado di variabilità individuale nelle diverse espressioni della malattia, nella evolutività e quindi nella prognosi.

La valorizzazione del ruolo d'autovalutazione degli effetti del trattamento e dell'impatto della malattia sullo stato di salute ha favorito lo sviluppo di scale e di questionari orientati alla valutazione funzionale, che hanno trovato largo impiego nei trial terapeutici. Fra le numerose scale specifiche di valutazione della disabilità fisica ricordiamo:

-il BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) sviluppato da un gruppo di reumatologi, fisiatri, fisioterapisti e pazienti, è costituito da dieci items presentati su scale analogiche visive di 100 mm(range 0-100). Il questionario esplora il grado di difficoltà riscontrato nello svolgimento di specifiche attività della vita quotidiana, mediante domande strutturate secondo la formula: "è in grado di....?" Le scale per le risposte ai quesiti sono strutturate ad esempio come "Facilmente" (score 0) o "è impossibile" (score 100) (Appendice 2)

- il DFI (Dougados Functional Index) è costituito da 20 items presentati sotto forma di "Linkert scale" a 3 livelli di risposta (range compreso fra 0 a 2), proposto inizialmente con il metodo dell'intervista e successivamente anche con l'autosomministrazione esplora il grado di abilità del soggetto nello svolgimento di specifiche attività della vita quotidiana, sono stati recentemente adottati quali strumenti fondamentali nella valutazione del paziente spondilitico in trial terapeutici. (Appendice 1)

-il BASDAI (Back Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) che è un indice composito di attività di malattia costituito da sei items che indagano l'intensità del dolore a livello del collo della schiena, delle anche e delle articolazioni periferiche, il dolore provocato dal contatto-pressione, nonché l'intensità della rigidità mattutina (vedi questionari).

Questi sono stati recentemente adottati quali strumenti fondamentali nella valutazione del paziente spondilitico in trial terapeutici.(4, 9)

Terapia farmacologia

Fondamentalmente la terapia della spondilite anchilosante si fonda sull'utilizzo di Farmaci Anti-infiammatori non Steroidei (FANS). Tra i più efficaci e maggiormente utilizzati l'INDOMETACINA, il DICLOFENAC, l'IBUPROFENE, il KETOPROFENE, il NAPROSSENE. Le molecole appartenenti a questa grande famiglia di farmaci sono ragionevolmente tutte utilizzabili, a dosaggi variabili, nel tentativo di conservare un accettabile rapporto tra efficacia e i potenziali (e/o reali) effetti tossici. Negli ultimi anni, molte segnalazioni di beneficio clinico, perlomeno per le forme associate ad artrite periferica (o prevalente), sono pervenute riguardo la SULFASALAZINA, vecchio salicilato utilizzato un tempo per le malattie infiammatorie dell'intestino (oggi è preferita la mesalazina). La dose iniziale è una compressa/die (500 mg), preferibilmente a stomaco pieno, per una settimana, aumentando di una cpr ogni 7 giorni fino ad una dose di mantenimento che può variare da 1-2 gr (2-4 cpr) di SULFASALAZINA/die, in ragione della risposta del paziente (efficacia/tossicità); 1 alcuni clinici preferiscono, in casi particolarmente resistenti, aumentare il dosaggio fino a 2-3 gr/die (4-6 cpr), magari in associazione con un FANS, e comunque, tale scelta associativa, è generalmente una costante per la terapia della spondilite anchilosante. Per tale ultima ragione, è consigliabile prevenire eventuali gastropatie attraverso la contemporanea somministrazione di gastroprotettori (misoprostolo, anti-acidi, inibitori di pompa, etc.); è altresì consigliabile, controllare periodicamente la crasi ematica almeno nei primi due mesi di terapia con SULFASALAZINA. Altri farmaci di fondo (DMARD's) come METHOTREXATE, AURANOFIN, IDROSSICLOROCHINA, AZATIOPRINA, LEFLUNOMIDE e CICLOSPORINA sono da sconsigliare in quanto non esistono studi sulla loro comprovata efficacia. Gli steroidi sono sicuramente un capitolo controverso; vi sono rare circostanze in cui un loro impiego (topico) nella SA potrebbe essere giustificato, ma in linea generale, sono sicuramente da sconsigliare per la ridotta efficacia rispetto ai FANS e gli effetti collaterali non indifferenti, specie sul metabolismo osseo. Di recente una nuova terapia per la spondilite anchilosante ha drasticamente trovato grande spazio, perlomeno per le forme severe, molto aggressive, e quindi refrattarie alle poche armi terapeutiche fino ad oggi a disposizione. Un anticorpo monoclonale anti-TNF α , INFLIXIMAB (REMICADE – SCHERING PLOUGH), molecola nata come terapia per il morbo di Crohn (MC), è estremamente efficace e ben tollerata anche nell'artrite reumatoide (AR); in commercio in Italia dalla fine del 2000 con l'indicazione per entrambe le patologie, ed utilizzata in vari trials clinici per altre patologie dove il TNF α , citochina

ad attività pro-infiammatoria, è stato dimostrato avere un ruolo pilota e centrale in quella che è la cosiddetta cascata infiammatoria, del tutto recentemente, sempre più numerose evidenze cliniche, hanno portato all'utilizzo di INFLIXIMAB nel trattamento della spondilite anchilosante. Dal 2003, tra le indicazioni all'uso del farmaco è presente anche la spondilite anchilosante, insieme con il morbo di Chron e l'artrite reumatoide. INFLIXIMAB (farmaco in fascia H) è esclusivamente somministrabile in ambiente ospedaliero, solo presso presidi con autorizzazione ministeriale (Reumatologia e/o Immunologia autorizzati). La via di somministrazione è esclusivamente infusione (endovenosa), anche se evidenze cliniche recentissime, riportano successi nella terapia infiltrativa di INFLIXIMAB (100 mg/iniezione intrarticolare da ripetere dopo 24h) in pazienti affetti da artrite reumatoide con mono-oligoartrite resistente ai tradizionali trattamenti. I protocolli di somministrazione sono sostanzialmente due con efficacia sostanzialmente sovrapponibile; una prima scelta è riconducibile alle esperienze con i tempi di somministrazione per l'artrite reumatoide, ovvero la prima somministrazione a tempo 0 poi 2^a, 6^a settimana (fase induttiva) ed ogni 2 mesi (mantenimento). In ragione della risposta individuale del paziente è possibile ridurre (più frequentemente) fino a 45-50 gg o aumentare (non si hanno precise evidenze in tal senso) l'intervallo di somministrazione tra due dosi di INFLIXIMAB (periodo di mantenimento). Altra tipologia di somministrazione per la SA secondo i trials clinici risulta una infusione ogni 6 settimane. Per l'utilizzo di INFLIXIMAB sono aperte delle riflessioni che nascono dalle evidenze cliniche e dalle conoscenze scientifiche. In primis ci si chiede, come peraltro per i tradizionali DMARD's, per quanto tempo bisogna continuare la terapia con questa molecola che nasce con mire di grande immunosoppressione (certamente superiore alle terapie convenzionali), ma che dal suo utilizzo sembrerebbe avere, ancor prima, una potentissima azione anti-infiammatoria (confermata anche e soprattutto dall'azione diretta, volta al blocco del TNF α); seconda riflessione, ma non per importanza inferiore, quale siano gli effetti a lungo termine di questo farmaco con attività diretta anti-TNF α citochina certamente ad azione pro-infiammatoria, ma con azioni fisiologiche notevolmente importanti a carico di organi ed apparati (fattore di necrosi tumorale, attività protettiva nei confronti delle ischemie, specie miocardiche, quindi interattività con l'azione del nitrossido endogeno, etc..). Si è prospettato l'utilizzo nella spondilite anchilosante anche di un altro farmaco con azione anti-TNF α , ETANERCEPT (ENBREL – WYETH LEDERLE”), con diverse modalità di somministrazione per via, dose e intervallo (sottocutanea, 25mg due volte la settimana; presto anche una nuova formulazione di 50mg in un'unica somministrazione settimanale) e con efficacia assolutamente sovrapponibile ad INFLIXIMAB per quel che riguarda l'artrite reumatoide, e

spondilite anchilosante. L'ADALIMUMAB è l'ultimo arrivato e non possiede ancora studi di ricerca con validità scientifica viene somministrato per via sottocutanea ogni seconda settimana per 52 settimane.(2, 3)

Riabilitazione

L'azione farmacologica nella terapia della spondilite anchilosante è essenziale per limitare il decorso infiammatorio della patologia e ridurre quindi i danni biologici tessutali che ne conseguono; ma quest' azione, benché importante, non è sufficiente a bloccare la progressiva rigidità articolare a cui i pazienti vanno in contro.

Il reumatismo infiammatorio coinvolge articolazioni e legamenti dello scheletro, più comunemente le articolazioni sacro-iliache, il rachide lombare, il rachide cervicale, le articolazioni costo vertebrali, ed in maniera meno diffusa le anche il ginocchio le spalle e le caviglie, e provoca dolore e rigidità.

Gli scopi del trattamento fisioterapico sono i seguenti:

- mantenere e migliorare la mobilità
- ridurre il dolore
- migliorare la postura
- mantenere/aumentare la funzione respiratoria
- aumentare la forza e la resistenza
- educare il paziente a convivere con la sua patologia
- adattare/aumentare le attività quotidiane ed in generale la qualità della vita

Il programma terapeutico dev' essere studiato e seguito da un fisiatra e da un fisioterapista e le tipologie terapeutiche si dividono in:

- esercizi con supervisione per il singolo paziente: gli esercizi vengono svolti in sedute di fisioterapia singole di durata variabile in cui il paziente viene seguito passo a passo dal fisioterapista;
- esercizi con supervisione per gruppi di pazienti; gli esercizi vengono svolti in sedute per gruppi di persone non troppo numerosi, e il fisioterapista cerca di adottare una linea di terapia comune a tutti;
- esercizi senza supervisione: il fisioterapista deve educare il paziente a svolgere quotidianamente gli esercizi al proprio domicilio senza alcuna supervisione;
- massaggio: il fisioterapista addotta tecniche di massaggio dolce terapeutico per alleviare lo spasmo muscolare;

- terapia manuale: il terapeuta svolge tecniche di manipolazione e mobilizzazione articolare, per incrementare la mobilità e l'elasticità dei tessuti articolari;
- elettroterapia: ultrasuoni, laser a bassa energia, tens;
- agopuntura: viene praticata dal medico al fine di alleviare il dolore;
- idroterapia: il fisioterapista segue ed educa il paziente a svolgere determinati esercizi di mobilizzazione articolare e rinforzo muscolare nell'acqua;
- training cardio vascolare: il fisioterapista consiglia anche, laddove possibile, la pratica di sport aerobici che aiutino il movimento della colonna vertebrale senza causare aumenti di dolore e volti ad incrementare le capacità aerobiche del paziente(per esempio il nuoto);
- informazione ed educazione del paziente: il paziente deve metabolizzare con il tempo l'idea di dover convivere con una malattia cronica che purtroppo comporta disagi dolori e disabilità. E' necessario quindi aiutare il paziente a trovare dentro di sé la forza psicologica per affrontare, conoscere e convivere con la malattia, seguendo le indicazioni terapeutiche con ottimismo e serenità;
- Spa terapia: è una combinazione intensiva della durata di tre settimane di diverse modalità di fisioterapia in ambiente termale (idroterapia, idromassaggio, terapia di gruppo).

E' possibile stabilire quale sia la terapia o la combinazione di terapie più efficaci?

Ovviamente non c'è una risposta precisa alla domanda, ma questa tesi si pone anche l'obiettivo di valutare se esistano evidenze in tal senso attraverso l'analisi di pubblicazioni recenti presenti nella letteratura internazionale; nella fattispecie sono state prese in considerazione tre revisioni sistematiche sull'argomento:

- Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis
- Exercise and Ankylosing Spondylitis – Which Exercises Are Appropriate? A Critical Review
- Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis.

I parametri esaminati per la valutazione dell'efficacia della fisioterapia nelle tre pubblicazioni sono:

- funzione fisica
- dolore
- mobilità spinale
- rigidità
- valutazione globale del paziente

Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis

In questa revisione partendo dall'analisi di 43 studi si è arrivati per esclusione, attraverso un'indagine sulla validità scientifica di questi, all'analisi di 6 trials clinici che rispecchiavano tutti i criteri selettivi di qualità.

Due tra questi mettono a confronto l'intervento fisioterapico con il non intervento (Kraag 1990, Sweeney2002), e quattro studi mettono a confronto differenti modalità o applicazioni fisioterapiche (Analay 2003, Helliwell1996, Hidding 1993, Van Tubergen 2001)

Nel dettaglio:

- nel primo studio citato (Kraag 1990), un gruppo di persone ha svolto degli esercizi individualizzati con supervisione ed è stato educato a svolgere esercizi a casa, mentre il secondo gruppo non ha svolto nessuna terapia. Dopo quattro mesi il gruppo con intervento terapeutico mostrava un miglioramento significativo, rispetto al secondo gruppo, della distanza dita-pavimento e della funzione;
- nello studio di Hidding (1993), il primo gruppo di persone ha svolto esercizi settimanali di fisioterapia di gruppo con la supervisione del fisioterapista ed esercizi a casa giornalieri autonomi, mentre il secondo gruppo è stato educato a svolgere solo esercizi giornalieri autonomi, ovvero senza supervisione. Dopo nove mesi il primo gruppo mostrava un miglioramento significativo per la flessione ed estensione toraco-lombare ed una migliore forma fisica generale;
- lo stesso studio (Hidding 1993) ha svolto una fase successiva: il primo gruppo è stato randomizzato in un gruppo che continuava la terapia collettiva settimanale, mentre il secondo gruppo la sospendeva (entrambi però hanno continuato la terapia giornaliera a casa). Dopo nove mesi il primo gruppo mostrava un miglioramento significativo della salute generale mentre la funzione deteriorava con evidenza nel secondo gruppo;

- nello studio di Bakker (1994) invece è stata effettuata un'analisi dei costi annuali dei pazienti in terapia; nello specifico i costi si riducevano del 44% per i pazienti in terapia di gruppo settimanale, mentre si riducevano del 35% quelli dei pazienti con esercizi individualizzati rispetto al periodo pre-trial;
- lo studio di van Tubergen (2001) ha messo a confronto un gruppo di pazienti che ha seguito un regime di terapia combinato di SPA Therapy più terapia di gruppo settimanale per tre settimane e solo terapia di gruppo settimanale per le successive trentasette settimane, ed un secondo gruppo che ha eseguito unicamente terapie di gruppo settimanali per quaranta settimane. Dopo quattro settimane si è evidenziato un miglioramento significativo attraverso l'analisi di un indice composito (BASFI, benessere globale, dolore, durata rigidità mattutina) del primo gruppo, miglioramento che si è poi mantenuto anche per le restanti quaranta settimane dello studio.

Alla luce di quanto sopra descritto possiamo concludere che i pazienti con spondilite anchilosante hanno avuto alcuni effetti benefici da un programma di esercizi domiciliari personalizzato rispetto a quelli che non gli hanno eseguiti. Inoltre possiamo affermare che i programmi terapeutici di gruppo con supervisione da parte di figura qualificata sono stati più efficaci degli esercizi individuali senza supervisione e le tre settimane di terapia di gruppo unitamente alla SPA Therapy hanno ottenuto risultati migliori rispetto alla sola terapia di gruppo settimanale.

Exercise and Ankylosing Spondylitis – Which Exercises Are Appropriate? A Critical Review

In questa revisione si è partiti dall'analisi di 178 articoli, di questi solo dodici soddisfacevano i criteri di inclusione allo studio.

Di questi dodici studi, sei trias corrispondono a quelli già analizzati nella revisione precedente del Cochrane Musculoskeletal Group.

Solo uno dei dodici mette a confronto due differenti programmi di esercizi con supervisione di un esperto fisioterapista mentre i rimanenti valutano differenti modalità terapeutiche, ma non programmi di esercizi: terapia individuale con supervisione del terapista, terapia di gruppo con supervisione, esercizi a casa senza supervisione e SPA therapy.

In molti di questi studi risulta essere povera la descrizione dell'intervento terapeutico, portando così ad una mancanza di chiarezza in tema di programma riabilitativo.

Quello che si può trarre dall'analisi di questi articoli con certezza è che l'esecuzione degli esercizi a domicilio è sicuramente più efficace della non terapia, e che gli esercizi di gruppo con supervisione del fisioterapista risultano più efficaci rispetto agli esercizi a domicilio (e alla non terapia) anche se le evidenze in questo caso non sono di incisivo rilievo.

Inoltre viene evidenziato l'approccio alla SPA therapy, che sembra avere effetti significativi con riserva però di ulteriori approfondimenti. Anche per quanto riguarda l'esecuzione di esercizi funzionali globali sembra non esserci ancora molto materiale specifico sull'intervento terapeutico ma gli autori della revisione esaminata, attraverso un'analisi bio-meccanica della patologia, pongono l'attenzione sull'importanza della riabilitazione posturale globale che ha il fine di migliorare la mobilità articolare, la funzionalità generale, la qualità di vita, la capacità respiratoria e non ultima la postura del paziente affetto da Spondilite Anchilosante.

Ulteriore evidenza nell'articolo viene data all'importanza dell'esecuzione di esercizi aerobici per il paziente affetto da Spondilite Anchilosante: il paziente infatti presenta spesso evidenti segni di stanchezza e fatica generale, che se non combattuti possono portarlo a depressioni; l'esercizio aerobico appunto interviene sulla resistenza e sulla riduzione generale dell'affaticamento del paziente. (Appendice 3)

Currenr evidence for the management of ankylosing spondilitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis.

Questa revisione del 2006 è la più recente, ed è il frutto di un lavoro di collaborazione tra l'Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group e l'European League Against Rheumatism.

Non vengono presi in considerazione solamente gli aspetti riabilitativi della patologia oggetto della tesi, ma vengono analizzate anche le evidenze presenti nella letteratura riguardo la gestione del paziente affetto da spondilite anchilosante sia da un punto di vista farmacologico che non farmacologico.

Sono stati presi in considerazione 317 studi, tra questi sono inclusi 73 relativi ai trattamenti non farmacologici, 55 relativi all'utilizzo di farmaci anti infiammatori non steroidei o del coxib, 61 in relazione all'utilizzo dei farmaci anti reumatici convenzionali, 8 sul trattamento con bifosfonato, 6 sulla talidomide, 15 sui corticosteroidi, 64 relativi ai trattamenti con farmaci biologici ed infine 55 sull'intervento chirurgico relativo all'anca e alla colonna vertebrale.

La sezione sul trattamento "non farmacologico" prende in considerazione la fisioterapia e gli esercizi, l'educazione del paziente le modificazioni dello stile di vita.

Tra le evidenze riscontrate all'interno della fisioterapia si trova lo studio di Kraag et al. che mette in evidenza che un programma individuale di esercizi terapeutici uniti ad una corretta educazione ed informazione del paziente apportano un significativo miglioramento funzionale al quarto mese e poi mantenuto nei follow up rispetto un gruppo di controllo che non aveva fatto alcuna terapia; lo stesso trattamento invece non aveva apportato miglioramenti da un punto di vista della sintomatologia del dolore.

Lo studio Hidding et al. mette a confronto due gruppi, uno in cui vengono svolti esercizi di gruppo e domiciliari, ed uno in cui vengono svolti solamente esercizi a domicilio; questo studio evidenzia che c'è un miglioramento anche se non importante a favore della terapia di gruppo per quanto riguarda la funzionalità.

Un terzo studio mette a confronto un gruppo che viene sottoposto a sessioni di intensa fisioterapia di gruppo, con altro gruppo che svolge idroterapia ed esercizi domiciliari, con infine un terzo gruppo che svolge solo esercizi domiciliari. Purtroppo non vengono specificate però come misure di outcomes separatamente funzionalità e dolore. Dopo 6 settimane viene messo in evidenza un miglioramento sul dolore a favore del gruppo di intensa fisioterapia, ma questa differenza svanisce passati i sei mesi.

Un'altra comparazione tra due gruppi di cui uno svolge un intenso programma di esercizi di fisioterapia supervisionata ed uno esercizi a domicilio senza supervisione non evidenzia differenze dal punto di vista funzionale e del dolore; neppure si sono evidenziati miglioramenti di rilievo in un gruppo di pazienti a cui vengono assegnati degli esercizi di base supportati da un manuale educativo ed informativo. Solamente in uno studio recente in cui venivano testati pazienti trattati con esercizi a domicilio si evidenzia un significativo progresso sia dal punto di vista del dolore che funzionale in giovani pazienti affetti da spondilite anchilosante (età media:28 anni) che ha condotto fino ad allora una vita sedentaria.

Da questa analisi si deduce che è difficile creare e trovare una correlazione tra i diversi studi fatti in letteratura, troppo differenti sono i tipi di intervento e le misure di outcomes che vengono prese in considerazione, anche se alla luce di quanto descritto i differenti tipi di esercizi possono influenzare la risposta del paziente alla patologia e possono evidenziare delle significative differenze tra i gruppi di studio che li hanno svolti rispetto a quelli che non hanno avuto questa possibilità.

Uno studio condotto per verificare l'efficacia dell'influenza sul dolore della transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) non ha dato risultati significativi.

L'utilizzo dello stretching è stato studiato per migliorare la mobilità dell'anca, purtroppo però in questo studio non sono stati presi in considerazione dolore e funzionalità. Sembra invece che i campi magnetici pulsati riescano ad influire positivamente sul dolore anche se lo studio che ha esaminato questa terapia ha analizzato solo sette pazienti.

Lo svolgimento della SPA therapy (non si possono non considerare però gli elevati costi per il suo svolgimento) seguita da sessioni di esercizi di gruppo settimanali ha dimostrato di avere dei risultati favorevoli sulla "funzione" (già alla fine delle prime settimane) rispetto ad un gruppo di controllo che svolgeva solo esercizi settimanali individuali, differenza che però non si è mantenuta nel tempo. Studi riguardanti gli effetti dell'informazione e dell'educazione del paziente hanno dimostrato che risultano essere molto importanti per quanto concerne il miglioramento della funzionalità, della motivazione e del controllo dello stato ansioso ma non solo: hanno rilevante importanza anche sull'aspetto socio-economico, ovvero aiutano il paziente ad sentirsi normalmente integrato e partecipe nelle attività quotidiane e nel lavoro.

Anche le modificazioni dello stile di vita contribuiscono ad un possibile miglioramento, vi sono infatti evidenze che dimostrano che lo smettere di fumare, e un'alimentazione più equilibrata, possono apportare benefici al paziente sia dal punto di vista funzionale che del dolore.

La sopradescritta revisione sistematica identifica i trattamenti che hanno dimostrato di avere effetti sul controllo del dolore del rachide e sulla funzione fisica; ne è emerso che i farmaci anti-infiammatori non steroidei e il COXIBS hanno un buon effetto sul dolore del rachide e moderati benefici sulla funzione fisica. Gli inibitori del TNF hanno rilevanti effetti positivi su pazienti con la patologia “attiva” sia per quanto riguarda il dolore che sulla funzione.

Risultati riguardanti i tradizionali farmaci anti-reumatici (DMARDs) sono meno incoraggianti senza evidenze convincenti sugli effetti e sui sintomi della patologia. Solamente la Sulfasalazine e il Methotrexate sembrano essere utili nel trattamento delle articolazioni periferiche.

L’artroprotesi d’anca e la chirurgia spinale devono essere prese in considerazione solo nelle casistiche più gravi. I trattamenti non farmacologici sono supportati da evidenze che dimostrano la loro utilità per il mantenimento della funzione.(1)

Discussioni

Alla luce degli articoli esaminati si sono riscontrati trattamenti che effettivamente vanno ad influire sul controllo della sintomatologia del dolore spinale e della funzione fisica nella spondilite anchilosante. La terapia farmacologica con NSAIDs e con COXIB ha dimostrato di avere un largo effetto benefico sul dolore spinale mentre un moderato beneficio sulla funzione fisica.

Gli inibitori del TNF sono risultati molto efficaci nei pazienti con la malattia attiva, con grandi effetti positivi sia sul dolore che sulla funzione, ma di questa terapia di recente utilizzo si conosce ancora poco, ovvero sull'utilizzo della stessa nel lungo periodo non si conoscono ancora tutti gli effetti collaterali che ne possano conseguire.

I risultati invece dati dai tradizionali DMARDs sono meno incoraggianti, senza evidenze convincenti che giustifichino un'efficacia sui sintomi spinali della spondilite anchilosante anche se vi sono alcuni studi che dimostrano che la SULFASALAZINE o il METHOTREXATE sono efficaci nel trattamento della manifestazione patologica nelle articolazioni periferiche.

L'artoplastica d'anca viene presa in considerazione in pazienti con significativi danni strutturali della stessa e la chirurgia al rachide viene considerata utile in pazienti selezionati al fine di fargli mantenere la funzione.

I trattamenti non farmacologici sembrano essere molto importanti al fine di mantenere la funzione e quindi la qualità di vita dei pazienti, tra questi si sono dimostrati molto utili gli esercizi di gruppo, gli esercizi individuali con supervisione, e l'impostazione di un programma di esercizi domiciliari.

Ne è emerso altresì che non va trascurata nel trattamento di questa patologia la valenza di un training cardio-respiratorio che ha la funzione di limitare l'affaticabilità a cui il paziente esaminato rischia di andare in contro.

Ad oggi non vi sono evidenze di studi che abbiano considerato invece il ruolo della rieducazione posturale nel trattamento della spondilite anchilosante, anche se ci si auspica che in futuro questa possa essere materia da approfondire.

Inoltre va evidenziata l'assenza di studi scientificamente riconosciuti che valutino il contributo più o meno significativo della terapia manuale.

Mentre viene considerata importante l'informazione, di cui il paziente ha pieno diritto, e l'educazione a gestire e a conoscere le problematiche con il fine di accettare, convivere e non rinunciare, laddove possibile, ad una buona qualità della vita.

Conclusioni

Attraverso l'analisi degli studi presi in considerazione, aventi per oggetto l'aspetto riabilitativo e la gestione del paziente affetto da spondilite anchilosante, si è percepita innanzi tutto l'efficacia della terapia con inibitori del TNF, prevalentemente nelle fasi acute; ma si è percepita in modo rilevante anche la necessità di affiancare alla terapia farmacologica un discorso di educazione fisioterapica, ovvero far svolgere ai pazienti sedute costanti di esercizi di gruppo o individuali, oltre a esercizi da svolgere a casa volti a migliorare la mobilità, e infine l'importanza di informare ed educare il paziente stesso ad accettare e a conoscere i suoi disagi.

Difficile però il confronto "in assoluto" ovvero la capacità di osservare e trarre conclusioni sui risultati di studi svolti in gruppi di pazienti che non sempre sono eterogenei, ovvero dove spesso i pazienti non sono selezionati con le medesime caratteristiche di abilità, o sono presi in momenti di decorso della malattia probabilmente diversi. Difficile altresì è mettere a confronto studi che presentano diversi domini di valutazione (funzione fisica, dolore, mobilità spinale, rigidità, valutazione globale del paziente). Nasce quindi l'esigenza di stabilire dei criteri comuni per impostare la disamina delle future ricerche.

In sostanza, si sono studiati e dimostrati gli effetti benefici sulla possibile riduzione del dolore e sul possibile miglioramento della funzione, sui percorsi da analizzare e da intraprendere, ma se, oltre a valutare l'efficacia, ci si domandasse se le terapie descritte siano in grado di modificare l'evoluzione/progressione della patologia non si giungerebbe per ora ancora ad una risposta; gli studi sul TNF e sulle terapie farmacologiche e non farmacologiche che "verranno", probabilmente daranno seguito al quesito. Ma quel che si può certamente affermare alla luce degli studi ricercati è che la fisioterapia, in ambito di spondilite anchilosante, è necessaria per migliorare la qualità di vita e di salute del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R - The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. - Clinical Rehabilitation 2003 Sep;17(6):631-636**
- 2. Augustine M. Manadan, Neena James, Joel A. block -New therapeutic approaches for spondyloarthritis. – Current Opinion in Rheumatology 2007, 19:259-264**
- 3. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E.- Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic Review. - Drugs 2005;65 (15): 2111- 2127**
- 4. Clair M McVeigh, Andrew P Cairns -Diagnosis and management of ankylosing spondilitis. – BMJ 2006;333:581-585**
- 5. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK -Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. - Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;Issue 4**
- 6. Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, Aguila-Maturana AM, Isabel-de-la-Llave-Rincon A, Molero-Sanchez A, Miangolarra-Page JC- Exercise and ankylosing spondylitis: which exercises are appropriate? A critical review. - Critical Reviews in Physical & Rehabilitation Medicine 2006;18(1):39-61**
- 7. S.van der Linden, A. van Tubergen, A. Hidding –Physiotherapy in ankylosing spondylitis: What is the evidence? – Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (suppl. 28): s60-s64**
- 8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J How to diagnose axial spondyloarthritis early. – Ann Rheum Dis. 2006 Sep; 65(9): 1251-1252**
- 9. F. Salaffi, A. Stancati, A.silvestri, M. Carotti, W. Grassi – Validazione delle versioni italiane del Bath Ankylosing Spondilitis Functional Index (BASFI) e del Dougados Functional Index (DFI) in pazienti con spondilite anchilosante. – Reumatismo, 2005;57(3): 161-173**
- 10. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J Concepts and Epidemiology of Spondyloarthritis. - Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):401-17**
- 11. M Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J -Effectiveness of exercise therapy: a best-evidence summary of systematic reviews. - Australian Journal of Physiotherapy 2005;51(2):71-85**
- 12. J Zochling, D van der Heijde, M Dougados and J Braun Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. – Ann Rheum Dis 2006; 65;423-432**

Indice funzionale di Dougados per la spondilite anchilosante

		Si, senza difficoltà	Si, con qualche difficoltà	No, è impossibile
1	E' in grado di mettersi le scarpe?			
2	E' in grado di tirar su i pantaloni?			
3	E' in grado di indossare un maglione?			
4	E' in grado di entrare nella vasca da bagno?			
5	E' in grado di rimanere in piedi per 10 minuti?			
6	in grado di salire una rampa di scale?			
7	E' in grado di correre?			
8	E' in grado di sedersi?			
9	E' in grado di alzarsi da una sedia?			
10	E' in grado di entrare in automobile?			
11	E' in grado di piegarsi per raccogliere un oggetto?			
12	E' in grado di abbassarsi sulle gambe?			
13	E' in grado di sdraiarsi?			
14	E' in grado di girarsi nel letto?			
15	E' in grado di alzarsi dal letto?			
16	in grado di dormire supino (a pancia in su)?			
Totale:				

Appendice 1

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Risponda a ciascuna domanda indicando la risposta con una crocetta sulla linea graduate da 0 a 100. tutte le domande si riferiscono al grado di limitazione che la malattia la ha provocato nell'ultima settimana

1.E' in grado di mettere i calzini o i collant senza l'aiuto di un'altra persona o di attrezzi particolari?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

2.E' in grado di piegarsi per raccogliere una matita o un oggetto dal pavimento senza l'impiego di attrezzi particolari?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

3.E' in grado di raggiungere o prendere un oggetto su una mensola posta al di sopra della testa senza l'aiuto di una persona o di attrezzi particolari?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

4.E' in grado di alzarsi da una sedia senza braccioli senza aiutarsi con la braccia o senza l'aiuto di un'altra persona?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

5.E' in grado di alzarsi in piedi dalla posizione coricata senza l'aiuto di un'altra persona?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

6.E' in grado di stare in piedi per 10 minuti senza l'aiuto di un'altra persona o senza avvertire difficoltà?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

7.E' in grado di salire 12-15 scalini senza l'utilizzo del corrimano o di un bastone, mettendo un piede su ciascun gradino?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

8.E' in grado di guardare alle spalle girando il collo, senza dover girare l'intero corpo?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

9.E' in grado di effettuare esercizi fisici (es. esercizi nell'ambito della fisioterapia, attività sportiva, tempo libero)

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

10.E' in grado di svolgere le comuni attività della vita quotidiana al proprio domicilio o nel posto di lavoro?

FACILE 0-----50-----100 IMPOSSIBILE

Totale: _____

TABLE 2
Studies Analyzing Exercise Programs in Patients with Ankylosing Spondylitis

Study	Design	Pedro score	Sample Size	Treatments (n patients)	Outcome measures	Number of sessions	Assessment	Results
Hidding et al ²⁵	RCT	8/10	144 subjects (111 men/33 women)	(A) Exercises at home (n = 76) (B) Group therapy + individualized (n = 68)	Thoraco-lumbar flexion, chest expansion, cervical rotation, functional capacity, pain, stiffness, global change	(A) Daily therapy (B) Daily + weekly group sessions (9 months)	Pre-, 3, 6, and 9 months (during the intervention)	Pain, stiffness, physical function: no differences. Mobility outcomes: group B > group A.
Fernández-de-Ias-Peñas et al ²⁴	RCT	7/10	40 subjects (31 men/9 women)	(A) Analytic exercise (n = 20) (B) Global exercise (n = 20)	BASMI, BASFI, BASDAI indexes	Weekly group sessions during 4 months (n = 15 sessions)	Pre-, postintervention	Group B obtained greater improvements than group A, except for BASDAI.
Analay et al ³⁰	RCT	7/10	45 subjects (38 men/7 women)	(A) Group therapy (n = 23) (B) Exercises at home (n = 22)	Pain, depression, BASFI index, chest expansion, lumbar flexion	3 days per week for 6 weeks (n = 18 sessions)	Pre-, post-, and 3 months after the intervention	No differences in pain and stiffness.
Hidding et al ²⁶	RCT	7/10	64 subjects (44 men/20 women)	(A) Exercises at home (n = 34) (B) Group therapy + individualized (n = 30)	Thoraco-lumbar flexion, chest expansion, cervical rotation, functional capacity, pain, stiffness, global change	(A) Unsupervised daily therapy (B) Daily + weekly group sessions (9 months)	9 months after the intervention (follow-up study of Hidding et al ²⁵)	Group B obtained greater improvements than group A in some outcomes. Exercise should be continued.
Kragg et al ²⁷	RCT	7/10	53 subjects (42 men/11 women)	(A) Exercises at home (n = 26) (B) No intervention (n = 27)	Pain, stiffness, chest expansion, lumbar flexion	4 months	Pre-, postintervention	Group A obtained greater improvements than group B, except for pain.
Lim HJ et al ³⁴	RCT	6/10	50 subjects (39 men/11 women)	(A) Exercises at home (n = 25) (B) No intervention (n = 25)	Cervical, shoulder and hip mobility, depression, pain, and BASFI index	Daily therapy for 8 weeks	Pre-, postintervention	Group A obtained greater improvements than group B.
Kraag et al ²⁸	RCT	5/10	46 subjects (not available)	(A) Exercises at home (B) No intervention	Pain, stiffness, chest expansion, lumbar mobility	4 months	8 months after the intervention (follow-up study of Kraag et al ²⁷)	Group A obtained greater improvements than group B, except for finger-to-floor distance.

Van Tubergen et al ²³	RCT	5/10	120 subjects (87 men/ 33 women)	(A) Spa-Therapy + pharmacological (n = 80) (B) Pharmacological + group exercise (n = 40)	BASFI and BASDAI indexes, pain, stiffness, quality of life, medica- tion intake	(A) Daily sessions of Spa-Therapy for 3 weeks (B) Weekly group sessions	Pre-, 1, 4, 7 and 10 months (during the intervention)	Group A > B in pain and global effect. No differences in stiffness and BASFI.
Ramos et al ²³	RCT	5/10	100 subjects (72 men/ 28 women)	(A) Group therapy (n = 24) (B) Individualized therapy (n = 30) (C) Home exercises (n = 41)	Tragus-to-wall distance, chest expansion, Schöber test, respiratory function, cervical mobility	(A) 3 days a week (B) Daily sessions once a month (C) Daily home exercises (3 years)	Pre-, postintervention (3 years of intervention)	Group A obtained greater improve- ments than groups B and C (except for tragus to wall). Group B obtained better results than group C.
Sweeney et al ²¹	RCT	5/10	155 subjects (104 men/ 51 women)	(A) Exercises at home (n = 75) (B) No intervention (n = 80)	BASFI, BASDAI, BAS-G indexes, pain, aerobic capacity	Daily therapy for 6 months	Pre-, postintervention	No significant differences were found in any outcome.
Hellwell et al ²⁸	RCT	4/10	44 subjects (39 men/ 5 women)	(A) In-patient therapy (n = 15) (B) Hydrotherapy + exercise (n = 14) (C) Home exercises (n = 14)	Cervical rotation, chest expansion, lumbar flexion, pain, stiffness	(A) Daily exercises for 3 weeks (B) Twice a week during 6 weeks (C) Daily home exercises for 6 weeks	Pre-, post-, and 2, 4, and 6 months after the intervention	No significant differences were found at 6 months follow-up period.
Russell et al ³²	Pilot study	4/10	57 subjects (39 men/ 18 women)	(A) Group exercise (n = 43) (B) No intervention (n = 14)	Flexion, extension, left and right rotations, left and right lateral-flexion	Daily exercise	Pre-, post-, 2, and 6 months after the intervention	No significant differences between groups.

Note: RCT = randomized controlled trial.