



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Master in Riabilitazione dei Disturbi Muscoloscheletrici

A.A. 2009-2010

Campus Universitario di Savona

In collaborazione con Master of Science in Manual Therapy

Vrije Universiteit Brussel



MCID (minimal clinical important difference) degli strumenti di outcome specifici per i pazienti con lombalgia aspecifica: quale accordo?

Candidato:

Dr Saverio Celebre Ft

Relatore:

Dr Aldo Ciuro Ft, OMT

Alle mie tre donne,
ELIANA, FEDERICA e FRANCESCA,
per avermi *sopportato*, ognuna a suo modo,
anche in questo lungo e difficile percorso.

Ad ALDO,
esempio di vita,
per avermi *supportato* logisticamente e moralmente
in questi ultimi intensi mesi.

INDICE

4	ABSTRACT
	Obiettivi
	Risorse dati
	Metodi di Revisione
	Risultati
	Conclusioni
6	INTRODUZIONE
8	MATERIALI E METODI
9	RISULTATI E DISCUSSIONE
22	Misure di outcome specifiche per il LBP
28	Metodi di determinazione della MCID
33	Limitazioni nella determinazione della MCID
40	CONCLUSIONI
41	BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

Obiettivi. Lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di ricercare gli strumenti di outcome maggiormente utilizzati nella valutazione dei pazienti con lombalgia aspecifica, individuandone le relative MCID e descrivendone la metodologia utilizzata per definirle. Altri obiettivi sono la valutazione della presenza di accordo o disaccordo tra i vari autori rispetto alla quantificazione delle MCID e la quantificazione dell'utilizzo delle MCID nella ricerca clinica inerente il LBP aspecifico.

Risorse dati. La ricerca è stata effettuata tramite la banca dati elettronica Medline, utilizzando la seguente stringa: “(minimal clinically important difference OR minimal clinically significant difference OR minimal clinically important change OR MCID OR MCIC) AND (low back pain OR back pain)”. Sono stati esclusi tutti gli studi pubblicati prima del 2001 e che non fossero in lingua inglese e italiana.

Metodi di Revisione. La selezione degli studi è stata eseguita sulla base del titolo, dell'abstract ed infine della lettura completa dell'articolo. Sono stati inclusi 13 articoli in cui fossero presenti indicazioni su valori e metodi di determinazione della MCID. Criteri di esclusione: articoli inerenti a condizioni o problematiche specifiche, interventi di tipo non conservativo, misure di outcome non specifiche per LBP.

Risultati. Alla base del concetto di *minimal clinical important difference* (MCID) c'è il tentativo da parte di clinici e ricercatori di identificare cambiamenti clinicamente significativi e di calcolarne valori concreti che determinino l'immediata individuazione dell'importanza del risultato di un outcome osservato. Tale orientamento interpretativo nasce in base, e deve gran parte della sua importanza, alla natura intrinsecamente soggettiva del dolore e della disabilità presenti nelle patologie muscolo-scheletriche, integrate in un modello clinico di disabilità nel quale disfunzione e decondizionamento si combinano con le manifestazioni psico-sociali.

La pubblicazione di scale di valutazione del Dolore e della Disabilità che primariamente promuovono le prospettive del paziente testimonia l'importanza dell'approccio *biopsicosociale*. Tuttavia, la prevalente soggettività degli ambiti indagati rappresenta anche uno dei limiti maggiori del concetto di MCID, in quanto la sua importanza deve essere sempre rapportata al contesto e alla prospettiva ai quali il cambiamento si riferisce. Ne deriva una discordanza di fondo fra i vari autori riguardo ai metodi di calcolo, ai valori della MCID che ne derivano e alla loro applicazione nella ricerca scientifica e nella pratica clinica.

Conclusioni. La mancanza di consenso comporta l'impossibilità di utilizzare i valori della MCID di uno strumento di outcome per la disabilità come riferimento assoluto per giudicare la presenza di cambiamenti clinicamente importanti e la necessità di utilizzare cautela nell'interpretare ed utilizzare i valori pubblicati.

Nella ricerca futura, quindi, se da una parte ci si auspica il raggiungimento di un consenso fra i vari autori, dall'altra è necessario consigliare una combinazione di dati empirici, interpretazione e giudizio clinico al fine di una ragionevole scelta dei valori da utilizzare.

INTRODUZIONE

Secondo quanto proposto dal modello bio-psico-sociale dell' *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF), ogni percorso terapeutico deve preporre come obiettivo non solo il superamento della menomazione e disfunzioni specifiche della patologia, ma anche limitarne l'impatto sulla partecipazione alle attività di vita quotidiana e/o lavorativa (WHO, 2001).

Diventa quindi necessario individuare il percorso terapeutico più appropriato, considerando come efficace un intervento che comporti una differenza significativa non solo dal punto di vista statistico ma anche clinicamente rilevante per il paziente. In altri termini, non è sufficiente dire che un trattamento funziona ma è necessario dire anche di *quanto* funziona.

La valutazione dell'efficacia dell'intervento proposto acquista ulteriore importanza in presenza di pazienti affetti da lombalgia aspecifica, riconosciuta in diversi studi come la causa più comune di disabilità fisica nella popolazione in età lavorativa. E' stato stimato che circa un quarto degli adulti ogni anno riferisce la presenza di dolore e disabilità legate direttamente al LBP e che la sua prevalenza nel corso della vita varia dal 49% al 80% nelle nazioni industrializzate.

Le persone affette da LBP, soprattutto se di tipo cronico, riferiscono una significativa riduzione della qualità di vita a causa del dolore. Infatti, in un sondaggio condotto da Taylor è emerso che l'impatto del LBP sulla *health related quality of life* (HRQOL) è paragonabile a quello dei pazienti con malattia epatica cronica o pazienti malati terminali di cancro.¹⁷

In tale ottica i sistemi di misura e la loro qualità assumono una importanza fondamentale nel supportare il processo decisionale sia in fase valutativa che di trattamento. Molti autori infatti concordano che la responsività di un test, definita come la capacità di uno strumento di rilevare il cambiamento clinicamente rilevante nel tempo, è una delle proprietà da tenere in maggiore considerazione nella scelta di uno strumento valutativo.¹⁰

Tuttavia alcuni indici statistici caratteristici della responsività, come il *minimal detectable change* (MDC) e lo standard error of measurement (SEM), forniscono solo un'indicazione del cambiamento minimo rilevabile dallo strumento e non permettono di individuare la quantità di cambiamento considerabile clinicamente significativa per il paziente.

Affinché ciò sia possibile è necessario introdurre un ulteriore criterio d'identificazione del cambiamento, indicato come MCID o *Minimal Clinical Important Difference*, che fu definito nel 1989 da Jaeschke come "la più piccola differenza di punteggio che i pazienti percepiscono come beneficio e che potrebbe comportare, in assenza di effetti collaterali e di costo eccessivo, un cambiamento di gestione del paziente da parte del clinico."¹³ Successivamente Stratford et al. (1998) definisce semplicemente il MCID come "il più piccolo cambiamento che è importante per i pazienti".⁷

Di conseguenza, le decisioni in merito alla significatività clinica dei risultati implicano l'utilizzo di un valore soglia per distinguere gli effetti clinicamente importanti da quelli non importanti. Anche se tale giudizio può essere soggetto a dibattito, dipendendo da considerazioni e circostanze contestuali, deve essere considerato essenziale al fine di una valutazione critica delle prove.

Quindi, qualsiasi cambiamento che eccede il valore soglia prefissato può essere considerato significativo o importante decretando la differenza fra pazienti clinicamente migliorati e non migliorati. La percentuale di migliorati rispetto al totale dei pazienti coinvolti in un dato trattamento indica la probabilità che altri pazienti possano rispondere favorevolmente allo stesso trattamento.¹

Tuttavia nessuno dei valori individuati può essere applicato acriticamente in ogni circostanza ma può essere utilizzato come strumento in grado di fornire un punto di riferimento iniziale in fase di applicazione personale. In tal senso, la definizione di una MCID diventa particolarmente utile nella valutazione degli self-reported measurements of disability e/o patient-reported outcomes (PROs).

Questo tipo di outcomes è largamente utilizzato nella valutazione del cambiamento nei pazienti con LBP negli studi clinici, così come nella pratica clinica e la loro importanza è stata più volte evidenziata.¹⁸

In letteratura c'è una crescente produzione volta ad illustrare metodi per la determinazione della MCID, ad individuarne il valore in riferimento ad una specifica scala di valutazione, ad utilizzarlo per giudicare la significatività clinica del trattamento in molti trials clinici. Tale valutazione, in un'ottica di produzione e valutazione della qualità degli RCT da parte dei fruitori, assume importanza maggiore rispetto alla pratica clinica quotidiana in quanto può rappresentare un importante fattore per migliorare la comparabilità degli studi futuri favorendone l'interpretazione clinica dei risultati.

Di conseguenza, lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di ricercare gli strumenti di outcome maggiormente utilizzati nella valutazione della disabilità dei pazienti con lombalgia aspecifica, individuandone i relativi MCID e descrivendone la metodologia utilizzata per definirli. Altri obiettivi sono la valutazione della presenza di accordo o disaccordo tra i vari autori rispetto alla quantificazione dei MCID e la quantificazione dell'utilizzo dei MCID nella ricerca clinica inerente il LBP aspecifico.

MATERIALI E METODI

La ricerca del materiale necessario a questa revisione è stata effettuata tramite la banca dati elettronica Medline, attraverso il motore di ricerca dedicato Pubmed, utilizzando la seguente stringa: “(minimal clinically important difference OR minimal clinically significant difference OR minimal clinically important change OR MCID OR MCIC) AND (low back pain OR back pain)”. Si è effettuata anche una combinazione con i termini “non specific LBP” e “responsiveness” per verificare l’aderenza al quesito formulato.

Si è scelto di limitare la ricerca al 2001 e di prendere in considerazione gli articoli primari pubblicati in lingua inglese e italiana. E’ stata inclusa anche una revisione della letteratura pubblicata nel 2001 in modo da avere una copertura il più possibile completa della letteratura esistente, anche oltre il lasso di tempo predefinito.

Sono stati esclusi gli articoli con abstract non consultabile, con full-text non reperibili e che fossero case-report, case-series o pilot study. Sono stati esclusi inoltre gli articoli inerenti condizioni o problematiche specifiche quali:

- stato di gravidanza
- precedente intervento in regione dorso-lombare
- sindrome della cauda equina
- presenza di fratture
- sospetto di tumore o di infezioni locali
- spondilite anchilosante
- artrite reumatoide
- altre malattie infiammatorie.

Una prima selezione è stata eseguita sulla base del titolo e della rilevanza dell’abstract al fine di individuare valide indicazioni su valori e metodi di determinazione della MCID.

Una seconda e più approfondita valutazione è stata effettuata dopo la lettura completa degli articoli.

Nei capitoli di questo lavoro si fa riferimento ad articoli, riportati in bibliografia, che non rientrano nella revisione ma che sono stati impiegati come *background* per una più ampia ed esaustiva trattazione circa il quesito in esame.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Dalla ricerca effettuata sono stati ottenuti 48 risultati.

Dopo la lettura dell'abstract ne sono stati esclusi 35 poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione (*tabella 1*).

Una seconda selezione è stata effettuata in seguito alla lettura completa di ciascun articolo. E' stato quindi eliminato un ulteriore articolo riportante valori della MCID già calcolati in altri studi primari già inclusi in questa revisione (*tabella 2*)

Dalla lettura delle citazioni correlate dei rimanenti articoli sono stati aggiunti 2 risultati poiché ritenuti utili alla trattazione dell'argomento di questo lavoro (*tabella 3*).

Il diagramma di flusso di seguito riportato riassume graficamente quanto accennato, elencando i lavori presi in considerazione per questa revisione ed illustrando brevemente i motivi per cui sono stati esclusi dalla stessa.

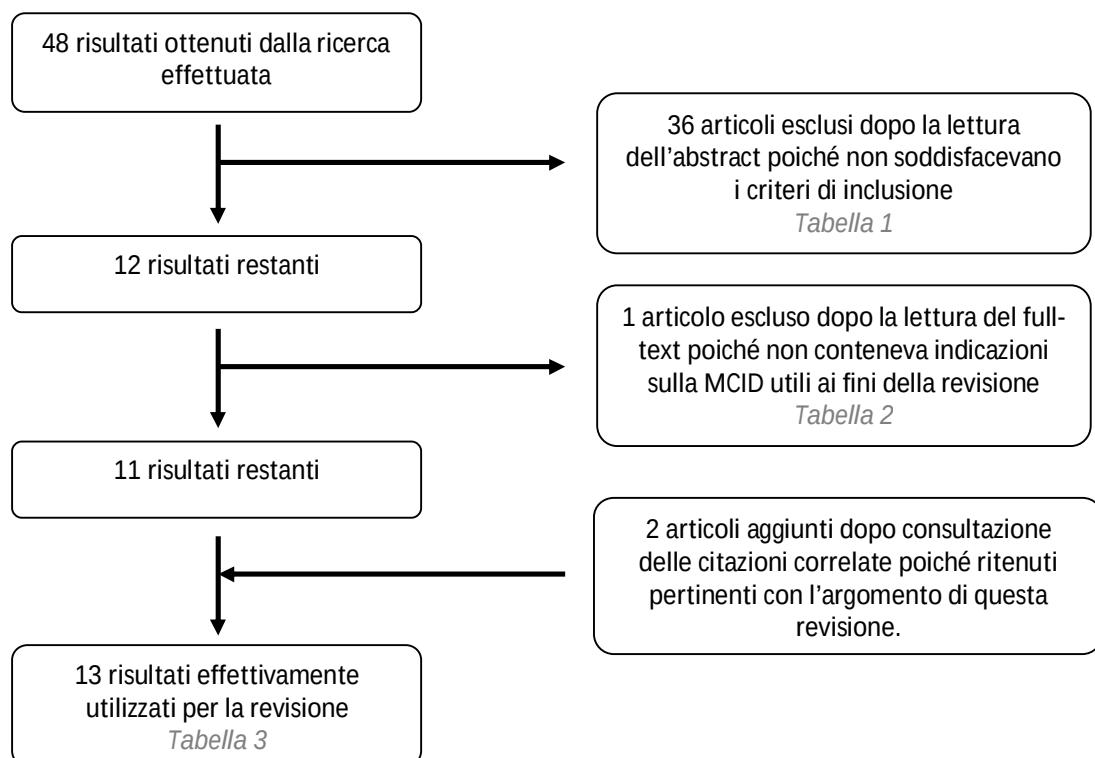


Tabella 1. Elenco degli articoli esclusi sulla base del titolo e dell'abstract

Autore, titolo, pubblicazione, anno	Motivo d'esclusione
1. Vela LI, Haladay DE, Denegar C. Clinical assessment of low-back-pain treatment outcomes in athletes. <i>J Sport Rehabil.</i> 2011 Feb;20(1)	Argomento non attinente
2. Parker SL, Adogwa O, Paul AR, Anderson WN, Aaronson O, Cheng JS, McGirt MJ. Utility of minimum clinically important difference in assessing pain, disability, and health state after transforaminal lumbar interbody fusion for degenerative lumbar spondylolisthesis. <i>J Neurosurg Spine.</i> 2011 Feb 18.	Intervento chirurgico
3. Buric J, Pulidori M. Long-term reduction in pain and disability after surgery with the interspinous device for intervertebral assisted motion (DIAM) spinal stabilization system in patients with low back pain: 4-year follow-up from a longitudinal prospective case series. <i>Eur Spine J.</i> 2011 Jan 29.	Intervento chirurgico
4. Crawford CH 3rd, Smail J, Carreon LY, Glassman SD. Health Related Quality of Life Following Posterolateral Lumbar Arthrodesis in Patients 75 Years of Age and Older. <i>Spine (Phila Pa 1976).</i> 2011 Jan 5.	Intervento chirurgico
5. Chaichana KL, Mukherjee D, Adogwa O, Cheng JS, McGirt MJ. Correlation of preoperative depression and somatic perception scales with postoperative disability and quality of life after lumbar discectomy. <i>J Neurosurg Spine.</i> 2011 Feb;14(2):261-7.	Intervento chirurgico
6. Schäfer A, Hall T, Müller G, Briffa K. Outcomes differ between subgroups of patients with low back and leg pain following neural manual therapy: a prospective cohort study. <i>Eur Spine J.</i> 2011 Mar;20(3):482-90.	Problematica specifica
7. Djurasovic M, Glassman SD, Howard JM, Copay AG, Carreon LY. Health-related quality of life improvements in patients undergoing lumbar spinal fusion as a revision surgery. <i>Spine (Phila Pa 1976).</i> 2011 Feb 15;36(4):269-76.	Intervento chirurgico
8. Andersson EI, Lin CC, Smeets RJ. Performance tests in people with chronic low back pain: responsiveness and minimal clinically important change. <i>Spine (PhilaPa 1976).</i> 2010 Dec 15;35(26):E1559-63.	Misure di outcome non specifiche per LBP
9. Wang YC, Hart DL, Werneke M, Stratford PW, Mioduski JE. Clinical interpretation of outcome measures generated from a lumbar computerized adaptive test. <i>Phys Ther.</i> 2010 Sep;90(9):1323-35.	Problematica specifica
10. Kessler JT, Melloh M, Zweig T, Aghayev E, Röder C. Development of a documentation instrument for the conservative treatment of spinal disorders in the International Spine Registry, Spine Tango. <i>Eur Spine J.</i> 2011 Mar;20(3):369-79.	Nessuna indicazione sulla MCID

11.	Copay AG, Martin MM, Subach BR, Carreon LY, Glassman SD, Schuler TC, Berven S. Assessment of spine surgery outcomes: inconsistency of change amongst outcome measurements. <i>Spine J.</i> 2010 Apr;10(4):291-6.	Intervento chirurgico
12.	Cherkin DC, Sherman KJ, Kahn J, Erro JH, Deyo RA, Haneuse SJ, Cook AJ. Effectiveness of focused structural massage and relaxation massage for chronic low back pain: protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials.</i> 2009 Oct 20;10:96.	Argomento non attinente
13.	Hondras MA, Long CR, Cao Y, Rowell RM, Meeker WC. A randomized controlled trial comparing 2 types of spinal manipulation and minimal conservative medical care for adults 55 years and older with subacute or chronic low back pain. <i>J Manipulative Physiol Ther.</i> 2009 Jun;32(5):330-43.	Utilizza valori della MCID già calcolati in altri studi primari contenuti in questa revisione
14.	Dimar JR 2nd, Glassman SD, Burkus JK, Pryor PW, Hardacker JW, Carreon LY. Two-year fusion and clinical outcomes in 224 patients treated with a single-level instrumented posterolateral fusion with iliac crest bone graft. <i>Spine J.</i> 2009 Nov;9(11):880-5.	Intervento chirurgico
15.	Mannion AF, Porchet F, Kleinstück FS, Lattig F, Jeszenszky D, Bartanusz V, Dvorak J, Grob D. The quality of spine surgery from the patient's perspective: part 2. Minimal clinically important difference for improvement and deterioration as measured with the Core Outcome Measures Index. <i>Eur Spine J.</i> 2009 Aug;18 Suppl 3:374-9.	Intervento chirurgico
16.	Farhadi K, Schwebel DC, Saeb M, Choubsaz M, Mohammadi R, Ahmadi A. The effectiveness of wet-cupping for nonspecific low back pain in Iran: a randomized controlled trial. <i>Complement Ther Med.</i> 2009 Jan;17(1):9-15.	Argomento non attinente
17.	Glassman SD, Carreon LY, Djurasovic M, Dimar JR, Johnson JR, Puno RM, Campbell MJ. Lumbar fusion outcomes stratified by specific diagnostic indication. <i>Spine J.</i> 2009 Jan-Feb;9(1):13-21.	Intervento chirurgico
18.	Kennedy S, Baxter GD, Kerr DP, Bradbury I, Park J, McDonough SM. Acupuncture for acute non-specific low back pain: a pilot randomised non-penetrating sham controlled trial. <i>Complement Ther Med.</i> 2008 Jun;16(3):139-46	Argomento non attinente
19.	Kovacs FM, Abaira V, Royuela A, Corcoll J, Alegre L, Tomás M, Mir MA, Cano A, Muriel A, Zamora J, Del Real MT, Gestoso M, Mufraggi N; Spanish Back Pain Research Network. Minimum detectable and minimal clinically important changes for pain in patients with nonspecific neck pain. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2008 Apr 10;9:43..	Argomento non attinente
20.	Werneke MW, Hart DL, Resnik L, Stratford PW, Reyes A. Centralization: prevalence and effect on treatment outcomes using a standardized operational definition and measurement method. <i>J Orthop Sports Phys Ther.</i> 2008 Mar;38(3):116-25.	Argomento non attinente

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <p>21. George SZ, Fritz JM, Childs JD.
 Investigation of elevated fear-avoidance beliefs for patients with low back pain: a secondary analysis involving patients enrolled in physical therapy clinical trials.
 <i>J Orthop Sports Phys Ther.</i> 2008 Feb;38(2):50-8. Epub 2008 Jan 22.</p> | <p>Nessuna indicazione sulla MCID</p> |
| <p>22. Cherkin DC, Sherman KJ, Hogeboom CJ, Erro JH, Barlow WE, Deyo RA, Avins AL.
 Efficacy of acupuncture for chronic low back pain: protocol for a randomized controlled trial.
 <i>Trials.</i> 2008 Feb 28;9:10.</p> | <p>Argomento non attinente</p> |
| <p>23. Copay AG, Glassman SD, Subach BR, Berven S, Schuler TC, Carreon LY.
 Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and pain scales.
 <i>Spine J.</i> 2008 Nov-Dec;8(6):968-74.</p> | <p>Intervento chirurgico</p> |
| <p>24. Hill JC, Lewis M, Sim J, Hay EM, Dziedzic K.
 Predictors of poor outcome in patients with neck pain treated by physical therapy.
 <i>Clin J Pain.</i> 2007 Oct;23(8):683-90.</p> | <p>Argomento non attinente</p> |
| <p>25. Rackwitz B, Limm H, Wessels T, Ewert T, Stucki G.
 Practicability of segmental stabilizing exercises in the context of a group program for the secondary prevention of low back pain. An explorative pilot study.
 <i>Eura Medicophys.</i> 2007 Sep;43(3):359-67.</p> | <p>Argomento non attinente</p> |
| <p>26. Golightly YM, Tate JJ, Burns CB, Gross MT.
 Changes in pain and disability secondary to shoe lift intervention in subjects with limb length inequality and chronic low back pain: a preliminary report.
 <i>J Orthop Sports Phys Ther.</i> 2007 Jul;37(7):380-8.</p> | <p>Argomento non attinente</p> |
| <p>27. Manoj H.
 Minimum clinically important change (MCID) of Oswestry Disability Index (ODI) Score.
 <i>Funct Neurol.</i> 2006 Oct-Dec;21(4):229.</p> | <p>Abstract non consultabile</p> |
| <p>28. Zanoli G.
 Outcome assessment in lumbar spine surgery.
 <i>Acta Orthop Suppl.</i> 2005 Jun;76(318):5-47.</p> | <p>Intervento chirurgico</p> |
| <p>29. Graz B, Wietlisbach V, Porchet F, Vader JP.
 Prognosis or "curabo effect?": physician prediction and patient outcome of surgery for low back pain and sciatica.
 <i>Spine (Phila Pa 1976).</i> 2005 Jun 15;30(12):1448-52.</p> | <p>Intervento chirurgico</p> |
| <p>30. McKiernan F, Faciszewski T, Jensen R.
 Quality of life following vertebroplasty.
 <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2004 Dec;86-A(12):2600-6.</p> | <p>Intervento chirurgico</p> |

31.	Badia X, Díez-Pérez A, Lahoz R, Lizán L, Nogués X, Iborra J. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2004 Aug 3;2:41.	Problematica specifica
32.	Wyrwich KW. Minimal important difference thresholds and the standard error of measurement: is there a connection? <i>J Biopharm Stat</i> . 2004 Feb;14(1):97-110.	Argomento non attinente
33.	Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. Cochrane Database Syst Rev . 2004;(1):CD000447.	Nessuna indicazione sulla MCID
34.	Strand V, Kelman A. Outcome measures in osteoarthritis: randomized controlled trials. Curr Rheumatol Rep . 2004 Feb;6(1):20-30.	Problematica specifica
35.	Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. <i>Ann Intern Med</i> . 2003 Jun 3;138(11):871-81	Nessuna indicazione sulla MCID
36.	Hägg O, Fritzell P, Nordwall A; Swedish Lumbar Spine Study Group. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. <i>Eur Spine J</i> . 2003 Feb;12(1):12-20. Epub 2002 Oct 24.	Intervento chirurgico

Tabella 2. Elenco degli articoli esclusi in seguito a lettura del full text

Autore, titolo, pubblicazione, anno		Motivo d'esclusione
1.	van Hooff ML, van der Merwe JD, O'Dowd J, Pavlov PW, Spruit M, de Kleuver M, van Limbeek J. Daily functioning and self-management in patients with chronic low back pain after an intensive cognitive behavioral programme for pain management. <i>Eur Spine J</i> . 2010 Sep;19(9):1517-26.	Utilizza valori della MCID già calcolati in altri studi primari contenuti in questa revisione

Tabella 3. Elenco degli articoli utilizzati per la revisione

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO E TIPO DI STUDIO	OBIETTIVI	MATERIALE E METODI	RISULTATI
C Bombardier, J Hayden and D E Beaton Minimal clinical important difference. Low back pain: outcome measures. <i>J Rheumatol</i> 2001;28;431-438 Sistematic review	Valutare l'abilità del Roland Morris Disability Index (RDQ) e dell'Oswestry Disability Index (ODI) di misurare il cambiamento.	Ricerca effettuata nel periodo 1993/Marzo 2000, sia manualmente che elettronicamente. Sono stati individuati 78 articoli per il RMQ e 71 per l'ODI potenzialmente rilevanti per il calcolo della responsività. Per ogni articolo selezionato sono state individuate le caratteristiche psicometriche delle misure di outcome utilizzate.	Il valore della MCID del RMQ varia da 2 a 8 punti su una scala di 24.
Julie M Fritz, James J Irrgang A comparison of a modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire and the Quebec Back Pain Disability Scale <i>Physical Therapy</i>; Feb 2001; 81, 2 Studio di coorte	Esaminare la validità dell'utilizzo di un indice globale di cambiamento come riferimento esterno nell'individuare un significativo cambiamento nello stato di salute del paziente affetto da LBP e di comparare le proprietà di misurazione di una versione modificata dell'Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW) e della Quebec Back Pain Disability Scale (QUE).	Partecipanti: 67 pazienti, età media di 39.2 anni (SD 9.7, minimo 21, massimo 58) di cui 34 uomini e 33 donne. 34 presentavano solo sintomi di LBP e 33 avevano anche dolore all'arto inferiore. 21 non precedenti episodi di LBP Criteri di inclusione: durata del LBP < alle 3 settimane. Presenza di problematica del rachide lombosacrale di intensità tale da comportare una riduzione/modificazione delle normali attività lavorative e presenza di prescrizione per fisioterapia. Durata dell'intervento: 4 settimane Outcome: OSW, QUE, e Physical Impairment Index Metodo di calcolo MCID: Sensitivity and specificity-based approach	La versione modificata dell'Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW) ha evidenziato livelli di affidabilità test-retest e responsività maggiori rispetto alla Quebec Back Pain Disability Scale (QUE). La minimal clinical important difference (MCID) è stata calcolata in 6 punti per la versione modificata dell'Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW) e in 15 punti per la Quebec Back Pain Disability Scale (QUE). Il valore MCID dell'OSW coincide con valori emersi in altri studi.

Grotle, Margreth, Brox, Jens Ivar, Vøllestad, Nina Kjøppke
Concurrent Comparison of Responsiveness in Pain and Functional Status Measurements Used for Patients With Low Back Pain
Spine, Issue: Volume 29(21), 1 November 2004, pp E492-E501

Studio prospettico

Confrontare la responsività dei questionari Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ), Oswestry Disability Index (ODI), Disability Rating Index (DRI), SF-36 (PFSF-36), Numerical Pain Rating Scale (NRS) e Visual Analogue Scale (VAS).

Partecipanti: 54 pazienti con lombalgia acuta (<3 settimane) e 50 pazienti con lombalgia cronica (> 3 mesi) con età compresa fra i 18 e i 60 anni

Criteri di inclusione: pazienti con LBP acuto con LBP con durata inferiore alle 3 settimane. I pazienti con lombalgia cronica sono stati reclutati in una clinica specialistica.

Criteri di esclusione: donne in stato di gravidanza e pazienti con sintomi e segni di sindrome della cauda equina, presenza di fratture, sospetto di tumore o di infezioni locali, spondilite anchilosante, artrite reumatoide o altre malattie infiammatorie.

Tipo di intervento: informazione e trattamento secondo quanto suggerito dalle linee guida norvegesi.

Durata dell'intervento: per i pazienti con LBP acuta 4 settimane, mentre i pazienti con LBP cronica dopo 3 mesi.

Misure di Outcome: RMDQ, ODI, DRI, PFSF-36, PI-NRS e VAS.

Metodo di calcolo MCID: SRM e curve ROC

I pazienti con lombalgia acuta hanno mostrato una significativa riduzione della disabilità in tutte le scale di valutazione al follow-up ($P < 0,001$), mentre solo l'ODI ($P = 0,005$) e la NRS ($P = 0,043$) ha mostrato significative riduzioni nel campione con lombalgia cronica. In quest'ultimo campione, le variazioni di punteggio sono minori rispetto al campione con lombalgia acuta, dove anche le corrispondenze fra variazione del punteggio ed indice globale di cambiamento sono risultate maggiori.

I risultati attuali suggeriscono che un cambiamento di circa il 10% al 15% è necessario affinché possa essere considerato importante (MCID) nella maggior parte delle scale di valutazione.

Childs JD, Piva SR.
Psychometric properties of the functional rating index in patients with low back pain.

Validare le proprietà psicometriche del Functional Rating Index (FRI), stabilire la minimum clinically important difference (MCID) e confrontarne i dati con l'Oswestry Questionnaire.

Partecipanti: 131 pazienti con LBP

Criteri di inclusione: età compresa fra 18 e 60 anni, punteggio minimo 30% dell'ODI

Il FRI è meno affidabile rispetto all'ODI, anche se mostra validità e responsività comparabili.

Il valore della MCID del FRI e dell'ODI è 9 punti.

Eur Spine J. 2005
Dec;14(10):1008-
12.

RCT

Criteri di esclusione:

cancro, osteoporosi,
fratture vertebrali, artrite
reumatoide, segni
neurologici.

Tipo di intervento:

due
gruppi: 1. trattato con
manipolazioni e un
programma di esercizi di
stabilizzazione lombare;
2. programma di esercizi
di stabilizzazione lombare

Durata dell'intervento:

da 1 a 4 settimane

Misure di Outcome:

FRI,
ODI

Metodo di calcolo MCID:

standard error of
measurement (SEM),
minimum detectable
change (MDC), ROC
curves.

van der Roer N,
Ostelo RW, Bekkering
GE, van Tulder MW,
de Vet HC.

**Minimal clinically
important change for
pain intensity,
functional status,
and general health
status in patients
with nonspecific low
back pain.**

Spine (Phila Pa 1976).
2006 Mar
1;31(5):578-82.

RCT

Stimare la MCIC della scala
pain intensity numerical
rating scale (PINRS), della
Quebec Back Pain Disability
Scale (QBPDS) e della
EuroQol (EQ) in pazienti
affetti da lombalgia.

Partecipanti: 442 pazienti
con LBP di cui 304 con
LBP acuto/sub acuto e
138 con LBP cronico.

Criteri di inclusione:

pazienti con LBP
aspecifico

Criteri di esclusione:

donne in gravidanza,
pazienti che non hanno
firmato il consenso
informato

Tipo di intervento:

una
strategia attiva di
miglioramento derivante
dalle linee guida sulla del
LBP è stata comparata al
classico metodo di
implementazione.

Misure di outcome:

PI-
NRS, QBPDS, EQ

Metodo di calcolo MCID:

Mean change score,

I valori del MCIC individuati
dipendono dal metodo
utilizzato per i loro calcolo.
Utilizzando punto di cut-off
ottimale e il MDC è possibile
individuare rispettivamente
il più piccolo e il più grande
valore di MCIC.

Il MCIC della PI -NRS varia da
3,5 a 4,7 punti nei pazienti
con LBP acuto/sub-acuto e
fra 2,5 e 4,5 punti in pazienti
con dolore lombare cronico.
Il MCIC del QBPDS è stato
stimato tra 17,5 e 32,9 punti
e fra 8,5 e 24,6 punti per
pazienti con LBP acuto/sub-
acuto e cronico
rispettivamente.

Il MCIC per l'EQ varia fra
0,09 e 0,58 in pazienti acuti
e sub-acuti e fra 0,09 e 0,28
in pazienti con LBP cronico.

Henrik H Lauridsen, Jan Hartvigsen, Claus Manniche, Lars Korsholm and Niels Grunnet-Nilsson Responsiveness and minimal clinically important difference for pain and disability instruments in low back pain patients <i>BMC Musculoskeletal Disorders</i> 2006, 7:82	Comparare la responsività e la MCID della versione danese dell'Oswestry Disability Index (ODI), del 23-item Roland Morris Disability Questionnaire (RMQ), delle physical function and bodily pain subscales of the SF36, della Low Back Pain Rating Scale (LBPRS) e della numerical rating scale for pain (0–10) in 4 sottogruppi di pazienti.	Minimal detectable change & Sensitivity and specificity-based approach	Partecipanti: 191 pazienti Criteri di inclusione: età >18 anni, LBP con/senza dolore all'arto inferiore, lingua danese Criteri di esclusione: disordini da patologia Tipo di intervento: I pazienti sono stati suddivisi in più sottogruppi a seconda della localizzazione del dolore e al punteggio di ingresso e sono stati sottoposti a ciclo di fisioterapia Durata dell'intervento: 8/9 settimane Misure di Outcome: ODI, 23-item RMQ, physical function and bodily pain subscales of the SF36, LBPRS, PI-NRS Metodi di calcolo MCID: Sensitivity and specificity-based approach	La RMDQ è lo strumento maggiormente responsivo per i pazienti con LBP aspecifico. ODI e RMDQ mostrano valori simili di responsività in pazienti con dolore riferito all'arto inferiore. Valori della MCID: ODI 9, RMDQ 2, LBPRS_{disability} 5, SF36 (pf) 1, LBPRS_{pain} 7, SF36 (bp) 4, NRS 1
Kovacs FM, Abaira V, Royuela A, Corcoll J, Alegre L, Cano A, Muriel A, Zamora J, del Real MT, Gestoso M, Mufraggi N. Minimal clinically important change for pain intensity and disability in patients with nonspecific low back pain. <i>Spine</i> (Phila Pa 1976). 2007 Dec 1;32(25):2915-20.	Stimare il MCIC della pain intensity numerical rating scale (PI-NRS) e del Roland Morris Disability Questionnaire (RMQ) in pazienti con LBP subacuto e cronico, con e senza dolore riferito agli arti inferiori.	Pazienti: 1349 pazienti con LBP subacuto e cronico con e senza dolore riferito agli arti inferiori. Criteri di inclusione: LBP presente da più di 14 giorni, dolore ≥ 3 PI-NRS. Criteri di esclusione: sintomi di potenziale presenza di "red flags", indicazione per la chirurgia.	Tipo di intervento:	Il MCIC per il LBP è compreso fra 1.5 e 3.2 punti per la PI-NRS in pazienti con punteggio iniziale al di sotto dei 7 punti, e fra 2.5 e 4.3 nei pazienti con un punteggio iniziale >9 punti. Il MCIC per la disabilità è compreso fra 2.5 e 6.8 punti per il RMQ in pazienti con punteggio iniziale al di sotto di 10 punti e fra 5.5 e 13.8 in pazienti con punteggio iniziale >15 punti. I valori sono simili per i pazienti con dolore riferito

		trattamento fisioterapico.	agli arti inferiori.
		Durata dell'intervento: 12 settimane.	Nei pazienti con LBP subacuto e cronico miglioramenti <1.5 punti della PI-NRS e <2.5 punti della RMQ risultano irrilevanti.
		Misure di outcome: PI-NRS, RMQ	
		Metodi di calcolo MCID: mean change score (MCS), minimal detectable change (MDC), cut-off point delle curve ROC.	
Ostelo, Raymond W. J. G. PhD; Deyo, Rick A. PhD; Stratford, P PhD; Waddell, Gordon MSc, MD; Croft, Peter PhD; Von Korf, Michael PhD; Bouter, Lex M. PhD; de Vet, Henrica C. PhD Interpreting Change Scores for Pain and Functional Status in Low Back Pain: Towards International Consensus Regarding Minimal Important Change <i>Spine</i>, Issue: Volume 33(1), 1 January 2008, pp 90-94 Revisione della letteratura, expert panel e workshop	Sviluppare indicazioni pratiche relative al minimal important change (MIC) delle scale di misura del dolore e della disabilità maggiormente utilizzate nel LBP.	Sono state analizzate la Visual Analogue Scale (0-100) e la Numerical Rating Scale (0-10) per il dolore e il Roland Disability Questionnaire (0-24), l'Oswestry Disability Index (0-100), e il Back Quebec Pain Disability Questionnaire (0-100) per l'aspetto funzionale. Oltre alla revisione della letteratura, un gruppo di esperti e partecipanti al forum internazionale sono stati consultati a fissare dei criteri di consenso internazionale sulla interpretazione clinica dei risultati.	E' stata individuata un'ampia variabilità di tipologie di studio, di metodi utilizzati per stimare il MIC e di valori del Minimal Important Change. I valori di MIC proposti in accordo sono rispettivamente: 15 per la Visual Analogue Scale, 2 per la Numerical Rating Scale, 5 per il Roland Disability Questionnaire, 10 per l'Oswestry Disability Index e 20 per il QBDQ. Quando viene preso in considerazione il punteggio di base del paziente, un miglioramento del 30% è stato considerato un utile soglia per l'identificazione del miglioramento clinicamente significativo su ciascuna di queste misure.
Henrik Hein Lauridsen, Claus Manniche, Lars Korsholm, Niels Grunnet-Nilsson, Jan Hartvigsen What is an acceptable outcome of treatment before it begins? Methodological considerations and implications for patients with chronic	Identificare validità e riproducibilità di un nuovo metodo per la valutazione dei pazienti affetti da LBP, effettuata prima che il piano di trattamento venga messo in atto, al fine di identificare un accettabile cambiamento (MCID_{pre}). Il nuovo metodo cerca di ovviare alle problematiche emergenti nell'utilizzo delle più comuni metodiche di calcolo, al fine di mantenere inalterata la	Partecipanti: 147 pazienti con LBP cronico Criteri di inclusione: età fra 18 e 60 anni, lingua danese. Criteri di esclusione: fratture, infezioni spinali, tumori, spondilite anchilosante, artrite reumatoide, altre malattie infiammatorie, persone sottoposte ad interventi	La MCID_{pre} è 26.1 per l'ODI, 25.6 per il BQ e 4.2 per NRS_{pain}. Rispetto ai valori di MCID_{post}, il MCID_{pre} risulta essere 4.5 volte più grande per l'ODI e solo 1.5 volte più grande per il BQ e l'NRS_{pain}. In conclusione, i pazienti affetti da LBP cronico hanno un'idea realistica del cambiamento accettabile del dolore, ma probabilmente una visione troppo ottimistica delle possibili

low back pain <i>Eur Spine J</i> (2009) 18:1858–1866 Studio di coorte	validità della MCID.	chirurgici precedenti, presenza di segni e sintomi progressivi di disordine neurologico, contenzioso in corso con la legge, disordini psichiatrici. Tipo di intervento: i pazienti sono stati divisi in 3 gruppi e sottoposti a ciclo di fisioterapia. Durata dell'intervento: 8 settimane Misure di Outcome: Oswestry disability index (ODI), Bournemouth questionnaire (BQ) e numeric pain rating scale (NRSpain). Metodo di calcolo MCID: prospective acceptable outcome method.	variazioni dei domini funzionali e psicologico/affettivo prima dell'inizio del trattamento.
Fritz JM, Hebert J, Koppenhaver S, Parent E. Beyond minimally important change: defining a successful outcome of physical therapy for patients with low back pain. <i>Spine</i> (Phila Pa 1976) 2009 Dec 1; 34(25):2803-9	Esaminare la validità di un valore soglia utilizzato per definire un outcome positivo in pazienti con low back pain (LBP) basato su un incremento del 50% del Modified Oswestry Disability Index (ODI).	Partecipanti: 243 pazienti di età 37.2 ± 11.4 anni. 44.9% dei pazienti è di sesso femminile. La durata media dei sintomi è di 19 giorni; il 24.2% dei pazienti riferisce una durata del sintomo maggiore di 90 giorni. Criteri di esclusione: pazienti con red flags (compressione del midollo, tumore, fratture, infezioni,...), in stato di gravidanza, sottoposti ad intervento chirurgico vertebrale.. Tipo di intervento: I programmi di trattamento differivano da paziente a paziente ma tutti hanno eseguito vari tipi di esercizi e/o ricevuto manipolazioni vertebrali.	Il cambiamento medio percentuale dell'ODI per tutti i soggetti è stata del 43,1% ($\pm 40,5$). Il valore soglia prefissato (50% di miglioramento) è stato raggiunto da 109 soggetti (44,9%). Come ipotizzato, quest'ultimi presentavano una durata dei sintomi più breve ($p < 0.001$), meno sintomi gamba percentualmente ($P = 0,035$), ed avevano meno probabilità di avere una storia precedente di LBP ($P = 0,019$) rispetto a quelli che erano "non migliorati". In base a quanto emerso sono stati individuati 3 fattori come predittivi di successo basandosi sulla soglia del 50% dell'ODI: il punteggio basale FABQPA, la durata dei sintomi e una precedente storia di LBP. Il modello di regressione logistica, utilizzando la definizione GRC di successo,

Gatchel RJ, Mayer TG. Testing minimal clinically important difference: consensus or conundrum? <i>Spine J.</i> 2010 Apr;10(4):321-7.	Testare la validità delle recenti linee guida sulle MCIDs pubblicate, utilizzando le self-report back pain measures e gli outcome socioeconomici	Durata dell'intervento: 4 settimane Misure di Outcome: ODI Metodo di calcolo MCID: "Within-patients" score change	ha individuato 3 fattori predittivi di successo: il punteggio basale FABQPA, la durata dei sintomi e l'età del soggetto.
Studio di coorte		Pazienti: 1180 con disabilità legata a disordini vertebrali cronici (CDOSD) Tipo di Intervento: funzionale interdisciplinare. Misure di Outcome: Oswestry Disability Index (ODI) e componenti fisica e mentale della SF-36. Metodo di calcolo MCID: "Within-patients" score change	L'ODI e l'SF-36 non presentano associazione con il criterio esterno. La percentuale di pazienti che nel post-trattamento è ricorsa ad altri operatori sanitari per ricevere assistenza medica è debolmente associata al gruppo di pazienti che hanno riportato miglioramenti >30% per l'SF-36 e l'ODI, rispetto al gruppo con miglioramenti <30%. Il 30% di miglioramento per l'ODI e l'SF-36 non rappresenta un valido indice della MCID.
Newell, David PhD; Bolton, Jennifer E. PhD Responsiveness of the Bournemouth Questionnaire in Determining Minimal Clinically Important Change in Subgroups of Low Back Pain Patients <i>Spine</i>, Issue: Volume 35(19), 1 September 2010, pp 1801-1806	Determinare l'abilità del Bournemouth Questionnaire (BQ) di distinguere fra pazienti con LBP acuto/subacuto/cronico migliorati e non migliorati.	Partecipanti: 437 pazienti con LBP acuto (<4 settimane) e subacuto/cronico (> 4 settimane) Criteri di inclusione: età > 16 anni Criteri di esclusione: dolore irradiato all'arto inferiore, eventuali controindicazioni. Tipo di intervento: trattamento chiropratico Durata dell'intervento: 4 settimane Misure di Outcome: BQ e al follow-up anche la Patient Global Impression of Change Scale. Metodo di calcolo MCID:	La responsività del BQ dipende dalla durata della problematica e dalla severità della condizione clinica iniziale del paziente. Nei pazienti con punteggi iniziali bassi la MCID è 10 punti, senza importanti differenze fra pazienti acuti e subacuti/cronici, mentre nei pazienti con punteggi più alti sale a 31. Valori generali della MCID: 26 per LBP acuto e 18 per LBP subacuto/cronico.
Studio di coorte			

		Sensitivity and specificity-based approach.	
Elaine F. Maughan, Jeremy S. Lewis Outcome measures in chronic low back pain <i>Eur Spine J</i> (2010) 19:1484–1494 Studio di coorte	Determinare la responsività della Numerical Rating Scale (NRS), della Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ), dell'Oswestry Disability Index (ODI), del pain self-efficacy questionnaire (PSEQ) e della pain-specific functional scale (PSFS), in modo da individuare la migliore scala di valutazione del cambiamento clinicamente significativo per pazienti con LBP cronico (LBP).	Partecipanti: 48 pazienti con LBP cronico Criteri di inclusione: età > 18 anni, durata dei sintomi > 3 mesi con o senza dolore riferito all'arto inferiore, nessun trattamento farmacologico in corso, lingua inglese. Criteri di esclusione: interventi chirurgici alla colonna vertebrale negli ultimo 12 mesi, presenza di "red flags", gravidanza. Tipo di intervento: sedute composte da una sessione di educazione pratica al fine di migliorare la gestione del dolore e una sessione di esercizi. Durata dell'intervento: 5 settimane Misure di Outcome: RMDQ, NRS, ODI, PSEQ, PSFS Metodo di calcolo MCID: SEM & Sensitivity and specificity-based approach.	Al follow-up 23 pazienti (48%) risultano migliorati in base al PGIC e 25 pazienti presentano una condizione clinica invariata. Nessun paziente è peggiorato. Al follow-up eseguito alla 5° settimana è stata riscontrata una significativa differenza in tutti gli outcome fra pazienti migliorati e non migliorati. Valori della MCID in base al metodo di calcolo: -SEM- NRS 2.4, RMDQ 5, ODI 17, PSEQ 11, PSFS 1.4 -Curve ROC- NRS 4, RMDQ 4, ODI 8, PSEQ 9, PSFS 2.

MISURE DI OUTCOME SPECIFICHE PER IL LBP

In passato le misure di valutazione clinica utilizzate per stimare gli outcome di trattamento si basavano principalmente solo su due proprietà psicometriche: l'affidabilità e la validità. La responsività non era ampiamente studiata. Più recentemente, il concetto di rilevanza clinica ha ricevuto una maggiore attenzione da parte di clinici e ricercatori, interessati nel determinare l'importanza di un determinato trattamento al di là del significato meramente statistico. Come conseguenza anche il concetto di "minima differenza clinicamente importante o MCID" ha assunto notevole importanza. Tuttavia, lo sviluppo di differenti approcci ha comportato uno scarso accordo su quale metodo considerare più appropriato nella determinazione della MCID oltre che al loro utilizzo. Ad ulteriore conferma della eterogeneità della produzione letteraria, va ricordato che tale valore di riferimento viene anche definito nei vari studi esaminati come Minimal Clinically Important Change o anche Minimal Important Change quando utilizzato per descrivere i cambiamenti longitudinali caratteristici di un paziente nel tempo.

La *Federal Drug Administration* nel 2006 ha sollecitato gli autori nel tentare di sviluppare alcune linee guida sull'uso della MCID. Anche se recentemente il *Center for Drug Evaluation and Research* nello sviluppare la versione definitiva del "Guidance Document on Patient-Reported Outcomes" ha eliminato ogni menzione della MCID, e ha raccomandato di utilizzare lo *standardized effect size* come indice di riferimento per una differenza clinicamente importante.⁴

Così l'iniziale attrattiva sviluppata dalla MCID sembra apparentemente tramontata, probabilmente a causa della debolezza metodologica dimostrata.

Tuttavia, alla base del concetto di MCID c'è il tentativo da parte di clinici e ricercatori di identificare cambiamenti clinicamente significativi e di calcolarne valori concreti che determinino l'immediata individuazione dell'importanza del risultato di un outcome osservato. Tale orientamento interpretativo nasce in base, e deve gran parte della sua importanza, alla natura intrinsecamente soggettiva del dolore e della disabilità presenti nelle patologie muscolo-scheletriche, integrate in un modello clinico di disabilità nel quale disfunzione e decondizionamento si combinano con le manifestazioni psico-sociali. Per cogliere l'integrazione di ogni componente secondo una visione multidimensionale, l'approccio ritenuto più affine è quello *biopsicosociale*, anche in relazione alla recente Classificazione ICF, *International Classification of Functioning, Disability and Health*, pubblicata nel 2001 ed accettata quale standard internazionale per misurare Salute e Disabilità e base scientifica per la comprensione e lo studio delle condizioni, delle cause e delle conseguenze correlabili.

Raccogliendo i principali aspetti della salute umana, l'ICF serve da modello di riferimento per le Strutture Corporee (aspetto anatomico), le Funzioni Corporee (aspetto fisiologico), le Attività di Partecipazione (attività della vita quotidiana), i Fattori Ambientali (caratteristiche familiari, lavorative, sociali, ...) e i Fattori Personali (atteggiamenti, comportamenti, ambiente fisico e sociale).⁶

In particolar modo, la disabilità, ovvero le difficoltà, causate dalla lombalgia, che il paziente incontra nella vita quotidiana o nell'attività lavorativa, rappresenta uno degli argomenti di maggiore interesse per i clinici ed i ricercatori soprattutto nei casi di LBP cronico. Per questo motivo sono stati condotti numerosi trial e revisioni sistematiche al fine di individuare i questionari specifici per la valutazione della disabilità del paziente con lombalgia più validi ed affidabili. Non essendoci coerenza fra i vari studi, Deyo et al.⁷ nel 1998 proposero un set, successivamente rivalutato e corretto, di 5 misure di outcome da utilizzare in tutti gli studi sul LBP, in modo da rendere più facile confrontare l'entità degli effetti del trattamento tra gli studi. Gli autori concordano nel consigliare per la valutazione della disabilità l'utilizzo delle scale di misura *Oswestry Disability Index* e *Roland Morris Disability Questionnaire*.

I due questionari possedendo ottime caratteristiche psicometriche ed essendo facilmente somministrabili, sono particolarmente presenti negli studi utilizzati in questa revisione, anche se alcuni autori hanno utilizzato la Quebec Back Pain Disability Scale (QUE), il Disability Rating Index (DRI), la Low Back Pain Rating Scale (LBPRS) e il Bournemouth Questionnaire (BQ), indagandone la responsività e calcolandone i valori della MCID.

Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ)

Il questionario RMDQ è uno strumento di misura per la limitazione delle attività, specifico per i pazienti con lombalgia, in particolare nei soggetti con disabilità considerate lievi e moderate. E' stato pubblicato nel 1983 da Roland e Morris, selezionando 24 dei 136 item della scala Sickness Impact Profile, ed utilizzato dapprima negli ambienti di cure primarie del Regno Unito e successivamente in moltissimi altri Paesi.

Ai pazienti viene chiesto di rispondere alle domande con risposte tipo "SI/NO", facendo riferimento al loro attuale livello di disabilità (nelle ultime 24 ore). Il questionario si completa in 5 minuti, sommando il numero degli item con risposta "SI"; il punteggio totale può andare da 0 (nessun dolore e funzioni normali) a 24 (massimo dolore e disabilità).

Indagando esclusivamente la limitazione delle attività, il questionario risulta essere semplice da somministrare, comprendere ed interpretare, ma non considerando i problemi psicologici e sociali necessita dell'associazione con altre scale per indagare questi domini. La scala ha mostrato inoltre positive e significative correlazioni con altri questionari per la disabilità come l'Oswestry Disability Index, la Quebec Back Pain Disability Scale ed il sottogruppo di item per la disabilità dell' SF-36.⁷

La RMDQ presenta una buona sensibilità al cambiamento, una buona affidabilità e consistenza interna, con un valore del coefficiente Cronbach alpha da 0,84 a 0,90; una riproducibilità test-retest da 0,86 a 0,91.

Come evidenziato nella Tabella 4 il valore della MCID è oggetto di pareri discordanti.

Tabella 4 - Valori della MCID della Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Grotle et al. 2004 ¹⁹	LBP acuto e cronico	Riduzione del 10-15%
Ostelo et al. 2008 ¹²	-	5 punti o riduzione del 30%
Lauridsen et al. 2006 ¹⁰	LBP acuto e cronico	2 punti
Bombardier et al. 2001 ⁷	LBP acuto e cronico	5 punti
Kovacs et al. 2007 ¹¹	LBP cronico	2.5 punti
Maughan e Lewis 2010 ¹⁷	LBP cronico	4-5 punti
Jordan et al. 2006 ²⁰	LBP acuto	Riduzione del 30%

Oswestry Disability Index (ODI)

Il questionario è stato pubblicato nel 1980 e negli anni ne sono state create 4 versioni differenti, tutte ampiamente utilizzate.

L'ODI è costituito da 10 item che indagano le attività basilari della vita quotidiana che possono essere influenzate dalla lombalgia. La compilazione è semplice e richiede 5 minuti. Al paziente viene chiesto di rispondere alle domande facendo riferimento alla sua situazione attuale, scegliendo tra 6 risposte alternative, che vanno dal “non ho problemi” al “non mi è possibile”, con punteggio rispettivamente da 0 a 5.

Il massimo punteggio possibile è 50 ed è espresso in percentuale. I pazienti possono essere suddivisi in categorie di disabilità in base al punteggio dell'ODI, aiutando di conseguenza il terapeuta nella scelta del trattamento da impostare.

L'ODI indaga un numero limitato di funzioni fisiche che, come per il RMDQ, rappresentano al tempo stesso una forza ed una debolezza per la validità della scala, in quanto viene omessa la dimensione psicologica.¹⁸

La *construct validity* dell'Oswestry è stata valutata tramite la correlazione con altri questionari per la disabilità specifici per il LBP. Nel confronto con la RMDQ, esistono pareri discordanti su quale delle due sia più sensibile al cambiamento. Ad esempio, nello studio di Lauridsen et al.¹⁰ la RMDQ mostra maggiore responsività per i pazienti con LBP aspecifico ma le due scale di misura presentano responsività simile per pazienti con dolore riferito all'arto inferiore.

Confrontata invece con la Quebeck, ha mostrato una migliore riproducibilità e sensibilità al cambiamento.¹⁸

Il questionario ha buone caratteristiche psicometriche come validità, consistenza interna (coefficiente di Cronbach da 0,71 a 0,93), affidabilità e sensibilità al cambiamento.

Come per il RMDQ, c'è discordanza tra gli autori riguardo al valore della MCID. (Tabella 5).

Tabella 5 - Valori della MCID della Oswestry Disability Index (ODI).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Childs e Piva 2005 ⁸	LBP	9 punti
Bombardier et al. 2001 ⁷	-	Da controllare
Fritz e Irrgang 2001 ¹⁸	LBP	6 punti
Fritz et al. 2009 ¹⁴	LBP	Riduzione del 50%
Grotle et al. 2004 ¹⁹	LBP acuto e cronico	Riduzione del 10-15%
Maughan e Lewis 2010 ¹⁷	LBP	8-17 punti
Lauridsen et al. 2006 ¹⁰	LBP acuto e cronico	9 punti
Ostelo et al. 2008 ¹²	-	10 punti o riduzione del 30%

Quebec Back Pain Disability Score (QBPDS)

E' un questionario a 20 item disegnato per la valutazione della limitazione funzionale delle attività di pazienti con lombalgia.

Ad ogni item il paziente attribuisce un punteggio da 0 (nessuna difficoltà) a 5 (incapace), per un punteggio totale della scala da 0 a 100. Il QBPDS misura solo la disabilità funzionale indagando compiti più o meno difficili e non prevede item sulla vita sociale, sessuale e sul bisogno di aiuto.

La compilazione della QBPDS potrebbe risultare più difficoltosa per il paziente rispetto alla ODI poiché sono presenti item riferiti ad attività specifiche per il paziente che, se non praticate regolarmente, potrebbe comportare difficoltà nel giudicare correttamente.¹⁸

Questo questionario ha buone caratteristiche psicometriche tra cui una riproducibilità test-retest da 0,88 a 0,93 e un coefficiente Cronbach alpha pari a 0,96 e possiede, inoltre, una buona affidabilità come il RMDQ e l'ODI.

I valori della MCID sono riconducibili a tre studi con valori fortemente discordanti (Tabella 6).

Tabella 6 - Valori della MCID della Quebec Back Pain Disability Score (QBPDS).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Fritz and Irrgang 2001 ¹⁸	LBP	15 punti
Ostelo et al. 2008 ¹²	LBP	20 punti o riduzione del 30%
van der Roer et al. 2006 ⁹	LBP acuto/subcuto e cronico	17.5-32.9 punti a/s, 8.5-24.6 punti c

Bournemouth Questionnaire (BQ)

Il Bournemouth Questionnaire è un questionario multi-dimensionale creato nel 1999 ed usato nella valutazione dei pazienti con lombalgia e cervicalgia. Questo strumento è breve, veloce e semplice da usare nella pratica clinica.

E' costituito di 7 domini principali: la componente sensoriale del dolore, lo stato funzionale inteso come attività della vita quotidiana e attività sociale, ansia e depressione, aspetto cognitivo-comportamentale, espressione della paura del movimento nell'attività lavorativa e locus of control del dolore.

La possibilità di indagare l'ambito psicosociale comporta una maggiore affinità alle condizioni croniche.¹⁶

E' stata usata una scala numerica ad 11 punti per ogni item del questionario.

E' stata creata anche una versione apposita per la valutazione post-trattamento, in cui è stata aggiunta una scala a 6 punti per la soddisfazione globale al trattamento ed una scala a 7 punti sul miglioramento globale del paziente.

Lo strumento ha mostrato una buona consistenza interna (coefficiente di Cronbach alpha = 0,9) e una buona riproducibilità test-retest (ICC = 0,95).¹⁶

Tutti gli item della BQ hanno mostrato una buona validità di costrutto. Inoltre le correlazioni tra il cambiamento di punteggio di ogni singolo item con il cambiamento di punteggio globale della scala sono tutte maggiori di 0,56, quindi si può dire che ogni item è sensibile al cambiamento e contribuisce alla buona *responsiveness* della BQ.

I valori della MCID sono riconducibili ad un unico articolo (*Tabella 7*).

Tabella 7 - Valori della MCID della *Bournemouth Questionnaire* (BQ).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Newell and Bolton 2010 ¹⁶	LBP acuto/subacuto/cronico	26 a, 18 punti s/c

Functional Rating Index

Il Functional Rating Index è stato descritto nel 2001, come un auto-questionario da utilizzare nella pratica clinica, che comprende 10 item, con l'obiettivo di valutare l'incapacità funzionale di soggetti con lombalgia. E' stato costruito sul piano concettuale dell'Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire e del Neck Disability Index.⁸

La caratteristica più importante è la facilità e la velocità di somministrazione: per la compilazione sono richiesti solo 78 secondi.⁸ Questo fa sì che l'uso del questionario sia molto agevole specialmente nella pratica clinica.

Nello studio di Childs e Piva⁸, il FRI risulta meno affidabile rispetto all'ODI, anche se mostra validità e responsività comparabili. Tale studio è l'unico ad averne calcolato il valore della MCID (*Tabella 8*).

Tabella 8 - Valori della MCID della *Functional Rating Index* (FRI).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Grotle et al. 2004 ¹⁹	LBP acuto e cronico	Riduzione del 10-15%
Childs e Piva 2005 ⁸	LBP acuto e cronico	8.4 punti

Low Back Pain Rating Scale (LBPRS)

Manniche et al. hanno creato questa scala per valutare i pazienti con LBP. In particolare, la scala valuta 3 delle principali manifestazioni del LBP ed è stata disegnata per monitorare il decorso clinico in seguito ad intervento terapeutico. I domini del dolore sono: dolore alla schiena e alla gamba, indice di disabilità, impairment fisico, indagando il dolore al momento della compilazione, il dolore con intensità maggiore in assoluto dall'inizio della sintomatologia e l'evoluzione nelle ultime due settimane. E' presente anche un indice globale di cambiamento a 15 item, con punteggio da 0 (presenza di problema) a 2 (nessun problema) per un totale massimo di 30 punti.

I valori della MCID sono stati calcolati in un unico studio per due delle tre sottoscale facenti parte della LBPRS (Tabella 9).

Tabella 9 - Valori della MCID della *Low Back Pain Rating Scale* (LBPRS).

STUDIO	CONTESTO CLINICO	VALORE DELLA MCID
Lauridsen et al. 2006 ¹⁰ LBPRS _{disability}	LBP	5 punti
Lauridsen et al. 2006 ¹⁰ LBPRS _{pain}	LBP	7 punti

La pubblicazione di scale di valutazione del Dolore e della Disabilità che primariamente promuovono le prospettive del paziente testimonia l'importanza dell'approccio *biopsicosociale*. Tuttavia, la prevalente soggettività degli ambiti indagati rappresenta anche uno dei limiti maggiori del concetto di MCID, in quanto la sua importanza deve essere sempre rapportata al contesto e alla prospettiva ai quali il cambiamento si riferisce.

Pertanto, un cambiamento considerato significativo per un paziente può non esserlo per un altro paziente, per un medico o per un ente. Così le decisioni di trattamento individuale rischiano di basarsi spesso su standard di riferimento che possono essere non adeguate o molto differenti rispetto al trattamento specifico oggetto della valutazione. In tal modo, l'outcome all'interno di un gruppo può spesso risultare statisticamente significativo ma non essere clinicamente rappresentativo.

La differenza principale viene chiarita in uno studio di Fritz e Irrgang¹⁸ nel quale si definisce il cambiamento statistico, basato su un errore di misura associato ad una scala di valutazione, come la quantità di cambiamento necessaria ad essere certi, con un intervallo di confidenza statistica definito, che il "vero cambiamento" si sia verificato. Quindi, non un vero e proprio indicatore dell'importanza clinica del cambiamento, caratteristica per la quale è necessario introdurre comunque il concetto di MCID.

METODI DI DETERMINAZIONE DEI VALORI DELLA MCID

Pur essendoci una eterogeneità di approcci alla MCID e uno scarso accordo sulla metodica più appropriata nella determinazione della MCID oltre che al suo utilizzo, analizzando gli studi presi in considerazione in questa revisione, due sono gli approcci generalmente utilizzati per il calcolo della MCID:

- *Anchor-based method*
- *Distribution-based method*

L'**anchor-based method** confronta la variazione di punteggio delle scale PROs (*patient rated ourcomes*) con altre scale di misura del cambiamento, appunto definite ancoraggio esterno. Tali criteri di comparazione sono spesso rappresentati da un Indice di Valutazione Globale, attraverso il quale i pazienti valutano se stessi con termini quali "migliorato", "invariato" o "peggiorato". L'utilizzo di una valutazione soggettiva non rappresenta una scelta metodica ottimale, ma è utile per sopperire all'assenza di una metodica valutativa oggettiva, data la natura prettamente soggettiva degli ambiti da indagare. Tale condizione ha contribuito al sempre maggiore utilizzo delle scale PROs.

L'uso degli indici globali di valutazione è fortemente discusso a causa della validità ed affidabilità tuttora sconosciuti e della presenza di *recall bias*. Tuttavia, tali indici hanno dimostrato di essere molto sensibili ai cambiamenti, sia positivi che negativi. Per tali motivi si è cercato di convalidare la valutazione soggettiva del paziente combinandola con la valutazione di un clinico od utilizzando reports effettuati dal fisioterapista, giungendo alla conclusione che, a prescindere dallo strumento scelto come criterio esterno, è necessario associare quest'ultimo con una scala PROs per poterne trarre una qualsiasi significativa deduzione riguardo ai punteggi.

Sebbene l'utilizzo di un criterio esterno sia una caratteristica comune, permangono molte differenze nei cinque approcci *anchor-based* di seguito analizzati:

1. **"Within-patients" score change.** Tale approccio definisce la MCID come il cambiamento nel punteggio delle scale PRO di un gruppo di pazienti selezionati in base alle risposte date ad un indice globale di valutazione. Generalmente negli studi ad ancoraggio esterno i pazienti valutano il loro cambiamento su una scala globale di 15 punti (da -7 = "molto peggio" a 7 = "molto meglio", passando per 0 = "nessun cambiamento"). In principio Jaeschke et al. definiscono la MCID come la variazione media dei pazienti che presentano cambiamenti quantificabili con ± 1 ,

2 o 3 dell'indice globale di cambiamento. Successivamente, in altri studi il punteggio 1 è stato considerato equivalente a 0, e solo i pazienti che hanno segnato ± 2 o 3 sono stati utilizzati per determinare la MCID¹⁸ (Tabella 5). Altri autori hanno applicato la stessa tecnica utilizzando scale differenti. Per esempio, van der Roer et al.⁹ hanno utilizzato una scala a 6 punti con MCID fissato al punteggio 2="pazienti molto migliorati", ma sono riportate nei vari studi anche indici a 5 e 7 punti.¹⁸

Tabella 5 – Indice globale di cambiamento (modificato da Childs e Piva⁸)

Punteggio	Cambiamento
7	A very great deal better
6	A great deal better
5	Quite a bit better
4	Moderately better
3	Somewhat better
2	A little bit better
1	Tiny bit better, almost the same
0	No Change
-1	Tiny bit worse, almost the same
-2	A little bit worse
-3	Somewhat worse
-4	Moderately worse
-5	Quite a bit worse
-6	A great deal worse
-7	A very great deal worse

In questo primo approccio, la selezione di un gruppo di pazienti come marcatori della MCID è del tutto arbitraria. L'arbitrarietà deriva dal numero di livelli nelle scale originali e dalla combinazione di livelli per formare il gruppo selezionato di pazienti.

2. **"Between-patients" score change.** Un secondo approccio è quello di confrontare i punteggi delle scale PRO, o i punteggi delle scale PRO di gruppi di pazienti con risposte diverse, a una scala di valutazione globale. Come evidenziato nello studio di van der Roer⁹, i pazienti classificano se stessi come "molto meglio", "meglio", "invariato" o "peggio" ed la MCID viene definita come la differenza del punteggio fra "meglio" e "invariato". Concettualmente la differenza minima dovrebbe essere rappresentata da una differenza tra due livelli adiacenti di una scala scelti arbitrariamente e formati combinando arbitrariamente diversi livelli di più scale originarie.

Secondo Lauridsen et al.¹³ l'approccio "between-patients" presenta diversi limiti. Oltre a fornire risultati non paragonabili con i punteggi riferiti dal "within-patient" score change, presenta anche difficoltà pratiche di assemblaggio di un rappresentativo gruppo di pazienti. Infine, è stata contestata la possibilità di poter generalizzare i risultati adattandoli ad altri stati della malattia.

3. *Sensitivity and specificity-based approach.* E' uno degli approcci maggiormente utilizzati e secondo van der Roer et al.⁹ permette di individuare in un range di valori il punteggio più piccolo della MCID. Consiste nel selezionare come MCID un punteggio che, per caratteristiche di sensibilità e/o specificità, permetta la migliore discriminazione possibile tra gruppi di pazienti. Il punteggio di cut-off quindi, secondo quanto dettato da Deyo e Centor (1986), viene trattato come un test diagnostico in modo da poterne calcolare sensibilità e specificità.^{9,18} La prima è stata calcolata dividendo il numero di pazienti identificati dalla scala come migliorati in base al valore di cut-off per il numero totale di pazienti che hanno mostrato un significativo cambiamento rispetto al punteggio medio globale. La seconda è stata calcolata dividendo il numero totale di pazienti che secondo la scala sono considerati stabili per il totale dei pazienti che sono stati identificati come aventi una condizione di stabilità rispetto al punteggio medio globale. La sensibilità, quindi, usata in associazione con la MCID ed applicata alle scale funzionali e a quelle relative alla qualità di vita, rappresenta i pazienti che riferiscono un miglioramento rispetto al criterio esterno con punteggi delle scale PRO al di sopra del valore soglia MCID. Di conseguenza, la specificità è la percentuale di pazienti che non riporta un miglioramento rispetto al criterio esterno e alla scala PRO, essendo i punteggi al di sotto del valore soglia MCID. Purtroppo, il livello di sensibilità e specificità della MCID deve essere ancora determinato e, in genere, i ricercatori scelgono di utilizzare dei cut-off che riportino valori il più possibile equivalenti. Analogamente agli approcci precedenti, rimane un certo grado di errore arbitrario legato alla soggettività della autovalutazione da parte del paziente.

Anche le curve ROC sono state utilizzate per identificare il punteggio delle scale PRO con sensibilità e specificità equivalenti.^{7,9} Ad esempio, nel già citato studio di van der Roer⁹ le curve ROC sono state utilizzate per determinare il punteggio con sensibilità e specificità equivalenti per discriminare tra pazienti "migliorati" e "stabili". La curva ROC è stata tracciata riportando graficamente su un sistema di assi cartesiani i valori precedentemente calcolati in modo da poter confrontare direttamente sensibilità e specificità. I valori della sensibilità sono stati riportati sull'asse y, mentre sull'asse x sono stati riportati 1- i valori della specificità.¹⁸

Per calcolare il MCID si individua graficamente il punto più vicino all'angolo superiore a sinistra in cui la curva ROC modifica la sua direzione. Tale punto rappresenta il punteggio soglia che meglio discrimina fra pazienti migliorati dai non migliorati.¹⁷

Inoltre, l'area sottesa alla curva ROC rappresenta la probabilità che i punteggi discrimineranno correttamente i pazienti migliorati da quelli stabili. Il valore della probabilità varia da 0,5 a 1, con

1 che rappresenta la capacità di discriminare correttamente tutti i pazienti. Un valore di 0,7-0,8 è considerato accettabile e un valore di 0,8-0,9 eccellente.¹

4. Social comparison approach. Un quarto approccio, scarsamente utilizzato e non presente negli studi analizzati in questa revisione, prevede la comparazione fra pazienti accoppiandoli in modo da poter discutere della loro situazione di salute. Dopo la discussione, i pazienti possono classificare se stessi in base al paziente di riferimento con il quale si è parlato. Il MCID è la differenza fra i punteggi dei pazienti che hanno riportato un cambiamento e i pazienti che non hanno subito modificazioni del loro stato di salute.¹

5. Prospective acceptable outcome method. E' un nuovo metodo di determinazione della MCID ideato da Lauridsen¹³ nel quale la valutazione dei pazienti affetti da LBP viene effettuata prima che il piano di trattamento venga messo in atto, al fine di identificare un accettabile cambiamento ($MCID_{pre}$) e di ovviare alle problematiche emerse nell'utilizzo delle altre metodiche. La $MCID_{pre}$ è stata comparata alla $MCID_{post}$ e al cambiamento post-trattamento ritenuto accettabile dal paziente.

Tuttavia, il metodo, pur dimostrando una buona riproducibilità, evidenzia una ridotta affidabilità dovuta ad una certa discrepanza fra i valori pre e post trattamento. Tale differenza potrebbe essere ricondotta ad una difficoltà dei pazienti nel distinguere quelle che sono le loro aspettative/speranze per il trattamento da un obiettivo accettabile, così da sottovalutare quest'ultimo sovrastimando la $MCID_{pre}$. Nel corso del trattamento, la $MCID_{pre}$ viene adeguata a parametri di riferimento più realistici, comportando risultati della $MCID_{post}$ relativamente più piccoli.

Il **Distribution-based approach** confronta i cambiamenti nei punteggi delle scale PRO con alcune misure di variabilità, come l'errore di misura standard (SEM), la deviazione standard (SD), la dimensione/forza dell'effetto, o il minimo cambiamento rilevabile (MDC).

1. **SEM.** Il SEM rappresenta la variazione dei punteggi causata dalla scarsa affidabilità della scala o misura utilizzata. In altre parole è un indice della precisione dell'outcome utilizzato.

Un cambiamento più piccolo del valore SEM identificato quindi è con molta probabilità il risultato di errori di misura, piuttosto che un vero cambiamento, prevedendo, implicitamente, che l'errore di misurazione sia relativamente costante lungo l'intervallo dei possibili punteggi.

Wyrwich et al. hanno notato che il valore di 1 SEM corrispondeva al valore della MCID quando

quest'ultima era definita con il classico anchored-based method, anche se non c'è ancora accordo riguardo alla validità ed applicabilità fra i vari strumenti. Tuttavia, 1 SEM può essere utilizzato come parametro per discriminare un vero cambiamento individuale e di un gruppo di pazienti.

2. **MDC.** L'MDC è il più piccolo cambiamento che può essere considerato vero, essendo superiore all'errore di misura, con un determinato livello di fiducia (di solito con un intervallo di confidenza 95%). Chiaramente, una valida MCID dovrebbe essere grande almeno quanto il MDC. Tuttavia alcuni autori tendono a ritenere affidabili anche valori più piccoli.¹ Un concetto correlato, il *reliability change index* (RCI) si ottiene dividendo il punteggio del cambiamento individuale del paziente per la radice quadrata del SEM. Se il RCI è superiore a 1.96, il cambiamento è considerato veritiero, con un'affidabilità del 95%. L'RCI di per sé non costituisce una MCID potenziale, ma è stato usato in combinazione con altri metodi in alcuni studi sul cambiamento clinicamente importante.¹ Nello studio di van der Roer⁹ il SEM è stato stimato tramite la radice quadrata della varianza dei pazienti classificati come "stabili" nel GPE. Per avere una confidenza del 95% che il cambiamento osservato sia un cambiamento reale il MDC è stato calcolato come $1,96 * \sqrt{2} * SEM$. Dal momento che solo i pazienti che non hanno variato la propria condizione, con punteggio minore o uguale al MDC, hanno una probabilità di più del 95% che nessun vero cambiamento sia avvenuto, i pazienti con variazioni degli indici più grandi del MDC hanno meno del 5% di probabilità che nessun vero cambiamento sia avvenuto. Questa possibilità è così minima che possiamo considerare questi pazienti come realmente migliorati. Sempre secondo van der Roer et al.⁹ il MDC permette di individuare in un range di valori il punteggio più grande della MCID.
3. **SD.** La SD rappresenta la variazione tra un gruppo di punteggi. Norman et al. hanno identificato in 0,5 SD un valore corrisponde alla MCID ed hanno attribuito la loro scoperta al fatto che 0,5 SD rappresenta il limite della capacità mentale discriminante umana, un limite che appare spesso nella compilazione delle scale PROs da parte del paziente. Gli stessi autori hanno inoltre rilevato che 0,5 SD è equivalente a 1 SEM per una affidabilità dello 0,75.¹
4. **Effect size.** L'Effect size è una misura del cambiamento standardizzata ottenuta dividendo la differenza di punteggio fra pre e post-trattamento con la SD del punteggio pre-trattamento. Il valore dell'effect size rappresenta il numero delle SDs mediante il quale i punteggi hanno subito modifiche fra il pre e post-trattamento. Per convenzione, un effect size di 0,2 è considerato piccolo, 0,5 moderato, e 0,8 di grandi dimensioni.¹ Usato in combinazione con un criterio

esterno, l'effect size accerta il grado di responsività del criterio esterno. Per quanto riguarda la MCID, la variazione del punteggio corrispondente ad un effect size di piccole dimensioni è considerato la MCID. Per calcolare il punteggio del cambiamento equivalente alla MCID, si moltiplica la SD dei punteggi pre-trattamento per 0,2 (effect size di piccole dimensioni). Tale indice statistico ha il pregio di non essere influenzato dalla dimensione del campione, ma può variare tra campioni che presentano differente variabilità iniziale.

LIMITAZIONI NELLA DETERMINAZIONE DELLE MCID

Quattro principali limitazioni permangono nella metodica di determinazione dei MCID:

1- Valori multipli della MCID.

L'obiettivo primario degli studi sulla MCID è la ricerca di un unico valore soglia di riferimento, ma in pratica ciò non è ancora possibile. Infatti, i vari *anchor-based methods* individuano diversi MCID a seconda del criterio esterno scelto, della selezione arbitraria effettuata o del raggruppamento dei livelli delle scale utilizzate. Concettualmente la differenza minima è una differenza tra due livelli adiacenti di una scala, ma il numero di tali livelli di una scala può comportare una variazione del valore del MCID: maggiore è il numero di livelli, minore è la differenza tra due livelli adiacenti, e minore è la MCID. La vicinanza di due livelli della scala rende più probabile che non ci sia alcuna differenza statistica tra i due e che la MCID sia abbastanza piccola da rientrare nei limiti dell'errore di misura. La combinazione di livelli su una scala è una procedura comune, ma arbitraria negli studi sulla MCID. La selezione arbitraria o il raggruppamento dei livelli della scala è necessario negli studi basati che utilizzano curve ROC in quanto basati su variabili dicotomiche.

Anche i *distribution-based methods* individuano valori diversi di MCID a seconda della misura di variabilità statistica. Infatti, fra i metodi precedentemente elencati solo quelli basati su SEM e MCD garantiscono la solidità statistica del valore della MCID individuato. Inoltre, tali approcci ignorano completamente lo scopo della MCID, che è quello di separare nettamente l'importanza clinica dalla significatività statistica. Un ulteriore limite è legato ai campioni utilizzati, in quanto il valore della MCID dipende dalla variabilità dei punteggi dei campioni studiati.

Jordan et al.²⁰ raccomandano comunque di utilizzare più metodi di calcolo e di provvedere successivamente ad un raffronto al fine di individuare un valore o un ristretto range di valori della MCID. Altri autori, non sembrano concordare con queste recenti raccomandazioni poiché risultano eccessive le differenze fra valori della MCID calcolati con lo stesso metodo fra più studi e con metodi differenti nello stesso studio.

- 2- L'utilizzo di un indice globale di cambiamento come riferimento esterno standardizzato di cambiamento clinico significativo.

Una misura di cambiamento clinico significativo che rappresenti il *gold standard* per i pazienti con LBP non è presente e molti autori, fra cui anche Stratford 1998⁷, hanno utilizzato nei loro studi un indice globale di cambiamento (GRC) come riferimento. Secondo quanto stabilito dall'IMMPACT II²³ la *Patient Global Impression of Change scale* (PGIC) deve essere considerata come principale misura del miglioramento globale, ma in uno studio del 2006 van der Roer⁹ indica come *gold standard*, fra tutti gli indici proposti, la *global perceived effect scale* (GPE). Bisogna ricordare però che l'utilizzo di tale standard esterno è stato più volte messo in discussione, soprattutto per l'affidabilità che una scala *single item* può fornire se comparata con una scala *multi item*. Secondo Lauridsen et al.¹³ l'utilizzo di una valutazione globale del cambiamento è comunque limitata dalla presenza di errori sistematici/ripetuti non riferibili alla misurazione, come la sovrastima da bias motivazionali in presenza di un trattamento impegnativo per il paziente o la scarsa comprensione delle domande poste. Norman et al.¹⁸ hanno espresso dubbi in merito ad affidabilità e validità di tale riferimento esterno, mettendo in risalto l'incapacità degli indici di riflettere il decorso clinico del paziente e di fornire quindi una misura obiettiva del cambiamento. La maggiore correlazione allo stato attuale del paziente (*present-state bias*) rispetto all'esperienza di cambiamento e la presenza di errori nella quantificazione da parte del paziente, si riflettono nel punteggio dell'indice globale di cambiamento e indirettamente nella scala per la quantificazione della disabilità correlata. A ciò si aggiungono fattori sociali e culturali differenti fra pazienti Anglosassoni, Nordeuropei o dell'Europa del sud.

Nonostante ciò l'utilizzo del GRC è fortemente radicato, essendo supportato da una forte correlazione con i punteggi delle scale PROs. Nello studio di Fritz et al.¹⁴, infatti, il punteggio del GRC e la variazione percentuale dell'ODI mostrano una forte relazione lineare.

Fritz e Irrgang¹⁸ suggeriscono di abbreviare il follow-up a 4 settimane in modo da ovviare ai *present-state bias*, anche se tale misura appare scarsamente applicabile ai pazienti con LBP cronico. Tuttavia questi ultimi, secondo Von Korff et al., sono in grado di fornire un giudizio, in

termini di media intensità e interferenze con le attività, sulla propria condizione clinica iniziale con livelli accettabili di validità fino ad un periodo di richiamo di 3 mesi.

Altri autori sostengono che la comparazione di più scale di valutazione create per lo stesso scopo con un indice globale di cambiamento sia una valida metodica per valutare la responsività e supportarne la validità.^{8,13} Ulteriori alternative proposte potrebbero essere quelle di chiedere al paziente di comparare se stesso con altri pazienti nella medesima condizione clinica, di ottenere dal clinico una prognosi basata sul risultato atteso prima del trattamento²⁵, di individuare, sempre da parte del clinico, i pazienti che hanno raggiunto i loro obiettivi terapeutici.

3- Il costo del trattamento non viene preso in considerazione.

La definizione originale di MCID dichiara che un paziente possa decidere se una modifica è stata clinicamente significativa o meno soppesando i costi e i benefici del cambiamento. La maggior parte degli studi si basano su una scala di valutazione globale come misura della variazione clinicamente significativa, ma tali scale non quantificano il costo di tale cambiamento. Un intervento che comporti un miglioramento della condizione clinica del paziente potrebbe essere comunque considerato poco applicabile considerando il costo sostenuto per attuarlo.

4- Il cambiamento nel punteggio delle scale PROs dipende dallo stato iniziale del paziente.

L'ampia variazione dei risultati è causata da stime poco attendibili, in quanto non ci sono raccomandazioni in letteratura che stabiliscano il campione minimo di pazienti richiesto per gli studi sulla MCID. La corposità di una popolazione studiata spesso contribuisce alla significatività statistica di una data variabile, in modo che un dettaglio apparentemente marginale può guadagnare significatività statistica.

Se la MCID assume valori differenti per ogni popolazione di pazienti, diventa difficile definire un unico valore o un ristretto range di valori per gli strumenti di misura utilizzati. Terwee et al.²⁴ sostengono che tali differenze sono comunque riconducibili a “vere differenze” presenti fra i pazienti di uno stesso studio in quanto, anche dopo aver adeguato il campione in base a punteggi iniziali e setting, permangono comunque discrepanze fra i valori della MCID.

Le caratteristiche della popolazione, quali età, trattamento e periodo di follow-up, tipo e severità della problematica possono influenzare i punteggi. I pazienti che presentano maggiore livello di disabilità nelle scale PROs traggono un maggiore beneficio dall'intervento riabilitativo,

come emerso nella revisione di Bombardier et al. in seguito all'analisi degli studi di Stratford et al. (1998) e Riddle et al.(1998).⁷

Tra le possibili cause di associazione fra punteggi pre-trattamento e variazioni degli stessi vanno menzionate:

- la regressione verso un valore medio, presente al follow-up nei pazienti con punteggio iniziale tipico di una grave disabilità;
- l'effetto soffitto/pavimento, possibile con pazienti i cui punteggi iniziali sono vicini alle estremità della scala e che non sono in grado di registrare un grande cambiamento, sintomo di una scarsa capacità di risposta, con conseguente effetto saturazione ed impossibilità di discriminare con accuratezza le differenze.
- l'uso di scale non intervallari. Le scale PRO non sono vere scale ad intervallo, di conseguenza, più valori di una scala tendono a differire per quantità e qualità del cambiamento. Allo stesso modo, tale differenza si evidenzia anche fra variazione del punteggio in miglioramento e in peggioramento. La determinazione della MCID ne risulta particolarmente influenzata.

Per ovviare a tale diretta associazione sono state proposte alcune soluzioni come:

- l'uso del controllo statistico, che permette di considerare i punteggi iniziali estremi come determinati dal caso o da un errore. Tuttavia, i pazienti coinvolti in uno studio potrebbero presentare dei veri punteggi estremi a causa della loro condizione clinica ed in quel caso il controllo statistico sarebbe fuorviante mascherando cambiamenti ritenuti veri.¹
- l'uso della variazione percentuale. L'utilizzo dei punteggi di variazione percentuale è corretto per tutti quei punteggi di base elevati che possono riportare comunque importanti cambiamenti. Le scale per la quantificazione del dolore e la Oswestry Disability Index ne sono un esempio. Di contro, l'uso dei punteggi di variazione percentuale aumenterà l'associazione fra punteggi di base e cambiamento quando pazienti con punteggi di base alti hanno la possibilità di effettuare piccoli cambiamenti. Sicuramente, un vantaggio secondario della variazione percentuale è la possibilità di consentire la comparazione tra diversi strumenti.¹

- la creazione di una serie di MCID piuttosto che un MCID assoluto. Il significato del cambiamento varia a seconda del livello di una scala e, di conseguenza, il MCID potrebbe essere definito a diversi livelli della scala. Gli studi hanno arbitrariamente diviso la gamma dei loro punteggi PRO in due ⁹ o cinque ⁷ sezioni e determinato una MCID per ogni sezione. Questo metodo si basa su una divisione arbitraria di punteggi PRO in sezioni riducendo il vantaggio di un unico valore di soglia del MCID.

Gli ultimi due punti, in particolare, sono ulteriore oggetto di discussione da parte degli autori relativamente a quale sia il migliore metodo di rappresentazione della *minimal clinical important difference* (MCID). Recentemente, Ostelo et al.¹² hanno concluso che, globalmente, una variazione del 30% del punteggio iniziale può essere considerata una utile soglia per l'identificazione del miglioramento clinicamente significativo.

Anche l'IMMPACT²³ ha cercato di creare consenso sul cambiamento clinico, indicando con il 30% di riduzione del punteggio del dolore il valore soglia per individuare un miglioramento "moderatamente importante", e con un decremento >50% un miglioramento "sostanziale".

Nello studio del 2009 Fritz et al.¹⁴ rilevano che un miglioramento percentuale dell'ODI del 55% ha una più alta precisione nel predire un miglioramento rispetto alla GRC. Se si sceglie un valore soglia più basso per definire il miglioramento si ha un aumento dei falsi positivi, ovvero più soggetti che hanno raggiunto il 30% di miglioramento non hanno riportato un risultato positivo nel GRC. Al contrario, se si sceglie un livello di soglia più elevata (ad esempio, il 70%), il numero di falsi negativi aumenta (più soggetti che non raggiungono almeno il 70% di miglioramento riportano un risultato positivo nel GRC).

Basare quindi il valore soglia dell'ODI al 50% dovrebbe rendere i risultati dei RCT maggiormente interpretabili per clinici e pazienti.¹⁴

Tali variazioni percentuali, essendo frutto di un consenso arbitrario basato su dati originati empiricamente, non possono essere considerate come indicazioni assolute e gli autori sottolineano che la loro individuazione è volta a facilitarne l'uso nella pratica clinica e a favorire la comparabilità degli studi futuri.

Le variazioni percentuali della MCID proposte possono quindi essere utili per dare un giudizio intuitivo sulla significatività clinica di un trattamento nel caso un utilizzatore non abbia sufficiente familiarità con una scala di outcome o se non esistono valori assoluti della MCID pubblicati.

Non sono una risposta finale, ma sono volti ad offrire un punto di partenza comune per la ricerca futura, nella quale dati empirici, interpretazione e giudizio clinico si combinino al fine di una ragionevole scelta dei valori da utilizzare.

Ad ulteriore conferma Gatchel et al.¹⁵ affermano che nell'utilizzare misure di outcome a carattere socioeconomico, come criteri esterni obiettivi e indipendenti, in una coorte di pazienti con LBP, il 30% di miglioramento per l'ODI e l'SF-36 non rappresenta un indice della MCID valido. Tale risultato replica quanto emerso utilizzando un *distribution-based approach* da un altro studio condotto da un gruppo di ricerca indipendente.¹⁵

Sempre secondo Ostelo et al.¹² l'obiettivo principale non è determinare una peculiare metodologia di calcolo, individuare valori unici ed effettivi (assoluti) del MIC in modo da permetterne una maggiore chiarezza ed un più proficuo utilizzo nella pratica clinica. Quando affermato deriva dalla mancanza di prove empiriche sufficienti per impostare valori diversi di MIC per lombalgie acute, subacute e croniche che possano essere considerati già in fase di valutazione iniziale, in quanto sarebbe in ogni caso difficile renderli operativi.

Ciò è in contrasto con quanto stabilito da Stratford⁷ per la RMDQ, attraverso l'individuazione di 5 categorie di disabilità con rispettivi valori della MCID, o affermato da Maughan¹⁷ e van de Roer⁹ che presentano una serie di valori del MCID in modo da permettere la scelta di un singolo valore MCIC a seconda del contesto specifico nel quale il fisioterapista opera. Tuttavia, gli intervalli richiedono all'utente l'incombenza di conoscere quando utilizzare i valori più grandi o più piccoli. Molti clinici potrebbero farne un uso inappropriato utilizzando il valore più piccolo del MIC al fine di dimostrare un miglioramento maggiore, comportando da un lato un aumento dei successi terapeutici e dall'altro un risultato falsato, anche perché tale valore, in alcuni casi, è più piccolo dell'errore di misura (SEM). Tuttavia, valori diversi possono essere appropriati per pazienti o contesti diversi come, ad esempio, bambini o pazienti chirurgici. Un MIC più piccolo può essere utilizzato per un intervento semplice, economico e sicuro, mentre un MIC più grande può essere più opportuno per un intervento più costoso e rischioso.

Altro punto di discussione fra gli autori è rappresentato dall'applicabilità dei valori MIC ai cambiamenti di un singolo paziente piuttosto che ad un gruppo di pazienti. La definizione stessa della MCID suggerisce l'applicazione ad un singolo paziente, anche se i valori possono essere utilizzati per dare giudizi circa la significatività clinica nel trattamento di gruppo.

Negli studi randomizzati controllati (RCT), in genere, i ricercatori analizzano le differenze tra un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento ed un gruppo di controllo, dando per scontato che se è presente disparità fra la media dei punteggi e la MCID, l'effetto del trattamento non è clinicamente importante. Tuttavia, è del tutto possibile che singoli pazienti dello studio presentino miglioramenti clinicamente importanti.

Pertanto, Guyatt et al. hanno proposto un metodo per stimare la proporzione di pazienti che beneficano di un trattamento, quando la misura di outcome è una variabile continua.¹² Inoltre,

recentemente la *Food and Drug Administration Guidance* ha affermato che possono verificarsi casi in cui è più ragionevole valutare il miglioramento di singoli pazienti piuttosto che di un gruppo, a condizione che la definizione di “migliorato” sia basata su criteri precedentemente specificati e basati su evidenze empiriche.¹²

CONCLUSIONI

Nella pratica clinica è necessario un metodo sistematico che permetta di valutare i benefici percepiti, basato sul miglioramento individuale del paziente rispetto al costo dell'intervento e al rischio di complicanze, in seguito ad un determinato trattamento.

Tuttavia, la presenza di valori della MCID differenti, conseguenti all'utilizzo di più metodi di determinazione in un unico studio o da un unico metodo proposto in più studi, non permette di stabilire se tali variazioni sono delle differenze reali o derivanti da problemi metodologici e concettuali della MCID. Probabilmente entrambe le variabili giocano un ruolo fondamentale nel contribuire alle variazioni riscontrate. A ciò si aggiunge la grande eterogeneità degli studi considerati, anche in base alle caratteristiche dei pazienti campionati.

Si consolida, in tal modo, la concezione del *Low Back Pain* aspecifico come condizione eterogenea a cui si tenta di rispondere dal punto di vista riabilitativo in maniera diversificata sulla base delle caratteristiche cliniche presentate dal singolo paziente.

Ciò comporta l'impossibilità di utilizzare i valori della MCID di uno strumento di outcome per la disabilità come riferimento assoluto per giudicare la presenza di cambiamenti clinicamente importanti e la necessità di utilizzare cautela nell'interpretare ed utilizzare i valori pubblicati. Questi ultimi, quindi, non sono una risposta finale ma un punto di partenza comune per la ricerca futura, nella quale dati empirici, interpretazione e giudizio clinico si combinino al fine di una ragionevole scelta dei valori da utilizzare.

Affinché il concetto di MCID sia realmente accettato ed utilizzato come punto di riferimento è necessario, in primo luogo, che i ricercatori raggiungano un accordo sul metodo di determinazione più appropriato. In tale ottica, l'uso di *expert panels* per individuare un criterio di valutazione condiviso, nonostante i relativi fallimenti degli esperimenti precedenti, sembra l'unica soluzione in grado di fornire una vera definizione clinicamente orientata di ciò che è la responsività.

Inoltre, si evidenzia la necessità di una traduzione dei punteggi delle patient-reported outcomes (PROs) e delle relative MCID in cambiamenti concreti per i pazienti, in modo da facilitarne la fruizione nella pratica clinica quotidiana ed incentivarne l'utilizzo nelle ricerche future. Il loro utilizzo dovrebbe migliorare la comparabilità degli studi futuri favorendone l'interpretazione clinica dei risultati.

In tal modo, la ricerca futura potrebbe produrre nuovi elementi di prova e consenso che richiedano una ulteriore interpretazione e modifica di quanto desunto in questa revisione.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Anne G. Copay, Brian R. Subach, Steven D. Glassman, David W. Polly Jr., Thomas C. Schuler
Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods
Spine, 7 (2007) 541-546
- 2 M. Monticone, C. Montironi, A. Tomba, C. Righini, N. Nido, E. Giovanazzi
Efficacia di un intervento riabilitativo ed occupazionale di gruppo ad impronta cognitivo comportamentale per la lombalgia cronica a bassa disabilità. Studio prospettico, con follow-up a sei mesi
G Ital Med Lav Erg 2008; 30:2, 162-168
- 3 J. Timothy Noteboom, Stephen C. Allison, Joshua A. Cleland, Julie M. Whitman
A Primer on Selected Aspects of Evidence-Based Practice Relating to Questions of Treatment, Part 2: Interpreting Results, Application to Clinical Practice, and Self-Evaluation
Jospt vol. 38, num.8, august 2008
- 4 Gatchel, Robert J. PhD, ABPP; Lurie, Jon D. MD; Mayer, Tom G. MD
Minimal Clinically Important Difference
Spine, Volume 35(19), 1 September 2010, pp 1739-1743
- 5 Dennis Revicki, Ron D. Hays, Devid Cella, Jeff Sloan
Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes
J Clin Epid, 61 (2008) 102-109
- 6 M. Monticone, E. Giovanazzi
Scale di valutazione, ICF e Medicina Riabilitativa: correlazioni in ambito di livello di partecipazione sociale, abilità lavorativa e stato di salute. L'esempio della lombalgia cronica
G Ital Med Lav Erg 2007; 29:2, 186-195
- 7 C Bombardier, J Hayden and D E Beaton
Minimal clinical important difference. Low back pain: outcome measures
J Rheumatol 2001;28;431-438 *Sistematic review*
- 8 Childs JD, Piva SR.
Psychometric properties of the functional rating index in patients with low back pain.
Eur Spine J. 2005 Dec;14(10):1008-12 *RCT*
- 9 van der Roer N, Ostelo RW, Bekkering GE, van Tulder MW, de Vet HC.
Minimal clinically important change for pain intensity, functional status, and general health status in patients with nonspecific low back pain.
Spine (Phila Pa 1976). 2006 Mar 1;31(5):578-82 *RCT*
- 10 Henrik H Lauridsen, Jan Hartvigsen, Claus Manniche, Lars Korsholm and Niels Grunnet-Nilsson
Responsiveness and minimal clinically important difference for pain and disability instruments in low back pain patients
BMC Musculoskeletal Disorders 2006, 7:82 *Studio di coorte*
- 11 Kovacs FM, Abaira V, Royuela A, Corcoll J, Alegre L, Cano A, Muriel A, Zamora J, del Real MT, Gestoso M, Mufraggi N.
Minimal clinically important change for pain intensity and disability in patients with nonspecific low back pain.
Spine (Phila Pa 1976). 2007 Dec 1;32(25):2915-20 *Studio di coorte*

- 12 Ostelo, Raymond W. J. G. PhD; Deyo, Rick A. PhD; Stratford, P PhD; Waddell, Gordon MSc, MD; Croft, Peter PhD; Von Korff, Michael PhD; Bouter, Lex M. PhD; de Vet, Henrica C. PhD
Interpreting Change Scores for Pain and Functional Status in Low Back Pain: Towards International Consensus Regarding Minimal Important Change
Spine, Issue: Volume 33(1), 1 January 2008, pp 90-94 Expert panel e workshop
- 13 Henrik Hein Lauridsen, Claus Manniche, Lars Korsholm, Niels Grunnet-Nilsson, Jan Hartvigsen
What is an acceptable outcome of treatment before it begins? Methodological considerations and implications for patients with chronic low back pain
Eur Spine J (2009) 18:1858–1866 Studio di coorte
- 14 Fritz JM, Hebert J, Koppenhaver S, Parent E.
Beyond minimally important change: defining a successful outcome of physical therapy for patients with low back pain.
Spine (Phila Pa 1976) 2009 Dec 1; 34(25):2803-9 Studio di coorte
- 15 Gatchel RJ, Mayer TG.
Testing minimal clinically important difference: consensus or conundrum?
Spine J. 2010 Apr;10(4):321-7 Studio di coorte
- 16 Newell, David PhD; Bolton, Jennifer E. PhD
Responsiveness of the Bournemouth Questionnaire in Determining Minimal Clinically Important Change in Subgroups of Low Back Pain Patients
Spine, Issue: Volume 35(19), 1 September 2010, pp 1801-1806 Studio di coorte
- 17 Elaine F. Maughan, Jeremy S. Lewis
Outcome measures in chronic low back pain
Eur Spine J (2010) 19:1484–1494 Studio di coorte
- 18 Julie M Fritz, James J Irrgang
A comparison of a modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire and the Quebec Back Pain Disability Scale
Physical Therapy; Feb 2001; 81, 2 Studio di coorte
- 19 Grotle, Margreth PT, MSc; Brox, Jens Ivar MD, PhD; Vøllestad, Nina Kjøppe PhD
Concurrent Comparison of Responsiveness in Pain and Functional Status Measurements Used for Patients With Low Back Pain
Spine, Issue: Volume 29(21), 1 November 2004, pp E492-E501 Studio prospettico
- 20 Jordan K, Dunn KM, Lewis M, Croft P.
A minimal clinically important difference was derived for the Roland-Morris Disability Questionnaire for low back pain.
Clin Epidemiol. 2006 Jan;59(1):45-52.
- 21 Steven J Kamper, Christopher G Maher, Grant Mackay
Global Rating of Change Scales: A Review of Strengths and Weaknesses and Considerations for Design
J manual & manipulative therapy, vol 17, num 3
- 22 J.A. Haythornthwaite
IMMPACT recommendations for clinical trials: opportunities for the RDC/TMD
J Oral Rehab 2010 37, 799-806
- 23 Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J; IMMPACT.

Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.
Pain. 2005 Jan;113(1-2):9-19.

- 24 Terwee CB, Roorda LD, Dekker J, Bierma-Zeinstra SM, Peat G, Jordan KP, Croft P, de Vet HC.
Mind the MIC: large variation among populations and methods.
J Clin Epidemiol. 2010 May;63(5):524-34.