

DOLORE DNC

AGGIORNAMENTI CLINICI



49

CONGRESSO
NAZIONALE

AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

[SAVE THE DATE]

Aci Castello

CATANIA

1-3 OTTOBRE 2026



SEDE CONGRESSO: Four Points by Sheraton Hotel

PLANNING

SEGRETERIA SCIENTIFICA: AISD Associazione Italiana per lo studio del dolore ETS

PROVIDER ECM E AGENZIA ORGANIZZATIVA: Planning Congressi Srl

Project Manager: Ramona Cantelli - r.cantelli@planning.it

Contatti sponsor: Cristina Uzzo - c.uzzo@planning.it

www.aisd.it



AISD



Dall'European Journal of Pain

- 05 • Valutare l'impatto del trattamento del dolore multimodale interdisciplinare sulla qualità della vita correlata alla salute nel dolore cronico: una revisione sistematica e meta-analisi

ALISTAIR TURVILL | FRANCES MARATOS | DAVID SHEFFIELD

Dalla letteratura

- 44 • Dolore cronico e disfunzione mitocondriale: quando il metabolismo cellulare diventa un driver della cronicizzazione
- 47 • Medicina del dolore e crisi degli oppioidi: è tempo di assumersi la responsabilità
- 50 • Nevralgia post-erpetica: verso un nuovo consenso europeo sul ruolo delle terapie topiche
- 53 • Dolore cronico, la relazione terapeutica come componente attiva della cura
- 56 • Dai meccanismi del dolore alla funzionalità: una prospettiva riabilitativa sulla fibromialgia
- 58 • Il dolore prima di tutto: ripensare l'analgesia precoce nella gestione del trauma in emergenza

FOCUS ON

- 64 • Dolore cronico in gravidanza: orientarsi nella zona grigia delle evidenze

GIULIA DI GIUSEPPE, ILARIA OLIVIERI, CHIARA ANGELETTI

- 69 • Nasce il Gruppo Giovani AISD

Dal 50° anniversario della fondazione dell'AISD

- 70 • Gli archetipi del dolore: una storia millenaria

STEFANO COACCIOLI

- 74 • Il dolore e l'evoluzione del cervello umano

TELMO PIEVANI



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 2/2026 - Online

© Copyright 2026

Associazione Italiana Studio del Dolore



AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



Pain Experience Summit

Congresso Regionale AISD Calabria

AUDITORIUM Università degli Studi
"Magna Graecia" di Catanzaro

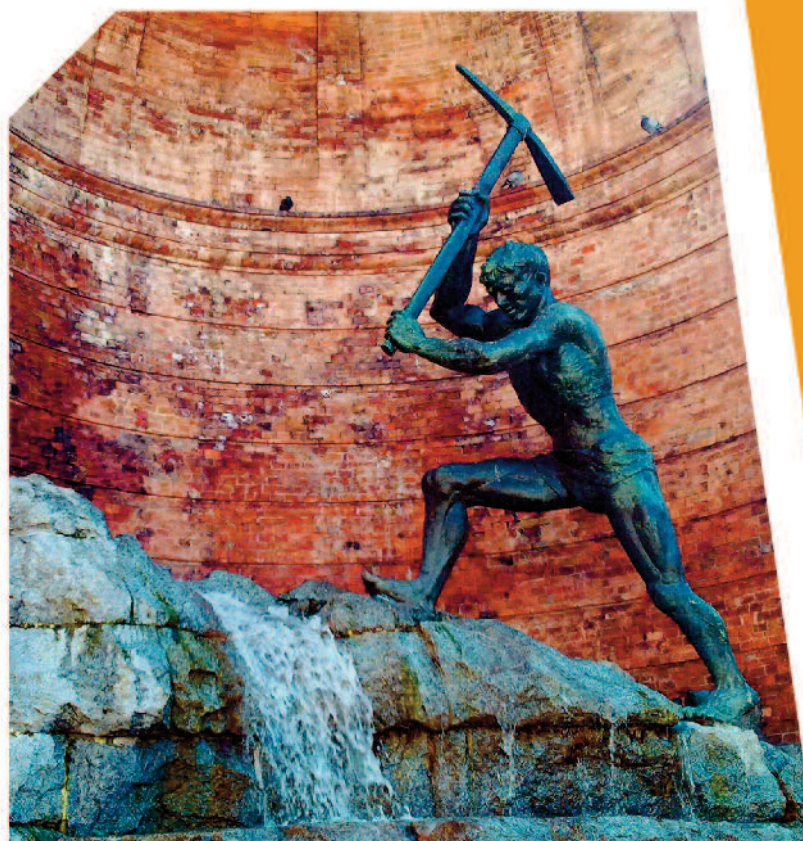
Responsabili scientifici

Diego Maria Michele Fornasari

Pietro Maglio

Lucia Muraca

■ 19-20 GIUGNO 2026



Pain Experience Summit



AISD

www.aisd.it | info@aisd.it



PLANNING

PROVIDER ECM
E AGENZIA ORGANIZZATIVA
Planning Congressi Srl
www.planning.it

INFORMAZIONI



Link d'iscrizione: <https://webplatform.planning.it/AISDCZ/register>

Educazione continua in medicina: ID ECM 38- 481199

Evento accreditato per: Medici Chirurghi e Farmacisti

Crediti assegnati: 9,1

Valutare l'impatto del trattamento del dolore multimodale interdisciplinare sulla qualità della vita correlata alla salute nel dolore cronico: una revisione sistematica e meta-analisi

Alistair Turvill¹ | Frances Maratos² | David Sheffield²

¹ Institute of Education, University of Derby, Derby, UK | ² School of Psychology University of Derby, Derby, UK

Autore corrispondente: Alistair Turvill (alistairturvill@gmail.com)

Ricevuto: 19 aprile 2025 | **Revisionato:** 4 novembre 2025 | **Accettato:** 16 novembre 2025

ABSTRACT

Obiettivo: Il dolore cronico riduce la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Questa revisione presenta l'esame più completo ad oggi su come il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare (IMPT) influenzi gli ambiti della HRQoL negli adulti con dolore cronico. Abbiamo confrontato l'IMPT con il trattamento abituale (TAU) e i gruppi di controllo attivo (ACG) al follow-up a breve, intermedio e lungo termine.

Database e trattamento dei dati: Abbiamo cercato su EBSCO, Embase, Cochrane, Google Scholar, Web of Science, ASSIA, Dimensions e CORE dall'inizio fino a dicembre 2024. Abbiamo incluso studi controllati randomizzati (RCT) e quasi-RCT di IMPT che riportassero esiti di HRQoL. Sono state estratte le medie pre- e post-intervento; le sottoscale comparabili sono state combinate in settori raggruppati. Sono state condotte meta-analisi a effetti casuali delle differenze medie standardizzate. Il rischio di bias è stato valutato utilizzando il Cochrane ROB 1, e la qualità delle prove è stata classificata utilizzando il GRADE. Analisi di sensibilità hanno affrontato l'eterogeneità e la qualità degli studi.

Risultati: Quarantuno articoli (N = 6613) hanno alimentato 39 meta-analisi. Le dimensioni dei campioni variavano da n = 10 a n = 703. Gli IMPT hanno mostrato piccoli effetti positivi rispetto al TAU per il funzionamento fisico al follow-up breve e lungo, e per il dolore, la salute generale e il funzionamento emotivo in tutti i punti di follow-up. Analisi esplorative hanno riscontrato benefici per il dolore rispetto agli ACG al follow-up breve e intermedio, per la vitalità rispetto al TAU e per il funzionamento sociale rispetto a entrambi i comparatori. L'eterogeneità era alta e la qualità delle prove era molto bassa.

Conclusione: Questo studio aggiunge supporto e nuove prove riguardo all'uso continuato degli IMPT per migliorare i settori della HRQoL nel dolore cronico. I risultati suggeriscono benefici più ampi di quanto precedentemente riportato. La ricerca futura dovrebbe sviluppare disegni metodologici per migliorare la qualità delle prove e supportare maggiori approfondimenti in futuro.

Dichiarazione di rilevanza: Questa è la prima revisione che confronta la terapia del dolore multimodale interprofessionale (IMPT) con il trattamento abituale (TAU) e i gruppi di controllo attivo (ACG) attraverso tutti gli ambiti della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) per il dolore cronico, con follow-up a breve, intermedio e lungo termine, adattandolo alla durata dell'intervento. I risultati forniscono prove della superiorità dell'IMPT rispetto al TAU per il funzionamento fisico ed emotivo, il dolore e la salute generale. Nuovi risultati mostrano benefici rispetto sia al TAU che agli ACG per il funzionamento sociale, rispetto al TAU per la vitalità e rispetto agli ACG per il dolore.

1 | Introduzione

Il dolore cronico (CP; dolore che dura > 3 mesi (Treede et al. 2019)) è tra i problemi di salute più impattanti (Cohen et al. 2021) e i trattamenti forn-

scono un sollievo limitato (Cashin et al. 2025). Le popolazioni con CP riportano tra i livelli più bassi di qualità della vita per i gruppi di pazienti (Hadi et al. 2019). I programmi di trattamento del dolore multimodale interdisciplinare (IMPT) sono raccomandati

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®.

per gestire il dolore persistente (IASP 2024), mirando a migliorare l'esperienza vissuta e la funzione attraverso lo sviluppo di abilità personali, comprensione e resilienza (Jones et al. 2021). La valutazione raccomandata dell'IMPT dovrebbe includere misure della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) (Kaiser et al. 2018). Tuttavia, la HRQoL non viene spesso misurata (50% delle valutazioni IMPT (Dong et al. 2022)), e le misure popolari sono spesso usate in modo errato (ad esempio, sommando i punteggi dell'SF-36; Lins e Carvalho 2016). In questo articolo l'attenzione è rivolta agli elaborati sottostanti della HRQoL basati su Mishra et al. (2012) ed è dettagliata all'interno della Sezione 2.2.1.

Recenti revisioni hanno cercato di comprendere l'impatto dell'IMPT sulla HRQoL per il CP. Una recente revisione NICE (2021) ha riportato miglioramenti della HRQoL in popolazioni con CP misto ma ha omesso le analisi statistiche, esaminando solo i punteggi finali anziché quelli di cambiamento, rispetto al TAU. La meta-analisi di Romm et al. (2021) ha riportato miglioramenti della HRQoL da piccoli a medi in alcune sottoscale dell'SF-36 (salute generale, dolore, salute mentale, funzionamento fisico) ma non ha effettuato confronti con i controlli. Un'ulteriore meta-analisi che ha esaminato l'IMPT a "a dose basso" nel dolore lombare cronico per alcune sottoscale ha riportato miglioramenti solo sul benessere emotivo al post-trattamento rispetto ai controlli attivi (Hochheim et al. 2023). Complessivamente, sebbene le revisioni precedenti abbiano fornito alcune intui-

zioni, esse hanno avuto una portata limitata e mancano di completezza. Il lavoro attuale affronta alcune di queste limitazioni.

L'obiettivo principale di questa revisione è determinare l'efficacia dell'IMPT su molteplici aspetti della HRQoL per il CP. L'utilizzo di sottoscale raggruppate da diversi interventi consente la valutazione di settori discreti della HRQoL (Mishra et al. 2012) e offre una maggiore potenza statistica. Le analisi confrontano gli esiti al follow-up a breve, intermedio e lungo termine, insieme alla valutazione di IMPT di diversa durata. Il confronto dell'IMPT sarà effettuato rispetto al TAU e ai gruppi di controllo attivo (ACG).

1.1 | Ipotesi

H1. *In linea con le prove esistenti, si ipotizza che l'IMPT offrirà miglioramenti maggiori rispetto al TAU per i seguenti settori della HRQoL: funzionalità fisica e benessere (H1a), dolore (H1b), salute generale (H1c) e funzionalità emotiva e benessere (H1d). Per estrapolazione, si ipotizza anche che l'IMPT sarà più efficace del TAU o degli ACG per le restanti sottoscale (H1e–H1q); queste sono analisi esplorative. Le ipotesi H1a–H1q sono riassunte nella **Tabella 1**, insieme ai riferimenti di supporto ove disponibili.*

H2. *Saranno riscontrati effetti più positivi confrontando l'IMPT con il TAU, rispetto al confronto tra IMPT e ACG (Marin et al. 2017).*

H3. *Sono attesi risultati più positivi a favore dell'IMPT al follow-up a breve termine rispetto a quello a medio o lungo termine (Chipchase et al. 2013).*

TABLE 1 | Overview of hypotheses and established or novel status of health related quality of life outcomes with respect to existing evidence and comparison with treatment as usual and active control groups.

Health related quality of life domains	Interdisciplinary multimodal pain treatment versus treatment as usual	Interdisciplinary multimodal pain treatment versus active control groups
Physical Functioning and Wellbeing	Established (H1a) NICE (2021) and Romm et al. (2021)	Exploratory (H1i)
Pain	Established (H1b) Romm et al. (2021)	Exploratory (H1j)
General Health	Established (H1c) Romm et al. (2021)	Exploratory (H1k)
Emotional Functioning and Wellbeing	Established (H1d) NICE (2021) and Romm et al. (2021)	Exploratory (H1l)
Vitality	Exploratory (H1e)	Exploratory (H1m)
Social Functioning	Exploratory (H1f)	Exploratory (H1n)
Sleep	Exploratory (H1g)	Exploratory (H1o)
Overall HRQoL	Exploratory (H1h)	Exploratory (H1p)

H4. *Interventi di maggiore durata saranno associati a maggiori effetti positivi dell'IMPT rispetto a TAU o ACG (Romm et al. 2021).*

2 | Metodi

2.1 | Protocollo e registrazione

Questa revisione sistematica e meta-analisi ha aderito alle linee guida Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Questa revisione sistematica è stata registrata sul registro PROSPERO prima dell'inizio (CRD42017072031), e le informazioni sul protocollo per lo studio sono disponibili sulla pagina del progetto PROSPERO.

2.2 | Criteri di eleggibilità

Questo lavoro mira a valutare gli interventi per il dolore cronico che sono multimodali e aderiscono a una filosofia biopsicosociale. La terminologia usata per descrivere questi trattamenti si è evoluta nel tempo. Etichette come "intervento biopsicosociale multimodale", "programma di gestione del dolore", "gestione del dolore interprofessionale" sono state tutte utilizzate come descrizioni (per una panoramica dello sviluppo della terminologia vedere Gatchel et al. (2014)). La presente revisione adotta il termine attualmente preferito — trattamento del dolore multimodale interdisciplinare (IMPT) (IASP 2025), tuttavia, gli studi che utilizzano altri termini sono ammissibili per l'inclusione a condizione che soddi-

sino i nostri criteri di selezione. Per essere eleggibili, gli studi devono utilizzare un disegno di studio controllato randomizzato (RCT) o quasi-randomizzato, come uno studio clinico controllato (CCT). Gli studi sono stati inclusi se coinvolgevano adulti (18 anni o più) che vivono con dolore cronico non oncologico (definito come dolore che dura 3 mesi o più), che erano stati indirizzati a un IMPT. Il criterio per i programmi IMPT era basato su Marin et al. (2017) e doveva includere (a) una componente fisica e almeno un altro elemento del modello biopsicosociale del dolore (sociale, psicologico); (b) includere almeno due professionisti con diverse aree di competenza; (c) includere un gruppo di comparazione — o trattamento abituale (TAU) (definito come cure che riflettono la gestione abituale di questi partecipanti all'interno del sistema sanitario in cui lo studio è stato condotto), controllo in lista d'attesa (WLC) (partecipante che riceve il TAU in attesa di ricevere l'intervento in una data successiva), o gruppo di controllo attivo (ACG), definito come interventi progettati per l'RCT/studio in questione. Laddove gli studi includevano due IMPT di diversa intensità e nessun ACG, l'IMPT a minore intensità è stato accettato come gruppo di comparazione. Sebbene gli incontri di team strutturati siano visti come una parte importante dei programmi IMPT, ci aspettavamo che molti studi non lo riportassero esplicitamente e quindi abbiamo scelto di non applicare questo come criterio di inclusione. Gli studi dovevano riportare un risultato di HRQoL; sebbene alcuni sostengano un approccio unidimensionale alla HRQoL (Beckie e Hayduk 1997), il lavoro attuale, come la stragrande maggioranza della ricerca

TABLE 2 | Population, intervention, comparison and outcome (pico) inclusion and exclusion criterion.

	Inclusion criterion	Exclusion criterion
Population	Humans Adults People with diagnosed chronic pain condition	Animals Children and adolescents
Intervention	Interdisciplinary Multimodal Pain Treatment consisting of at least two modalities—Psychological, Sociological, Biological. Can be delivered individually, in a group, or a combination of both.	Monomodal approaches
Comparison	Active control group (ACG) Treatment as usual (TAU) Waiting list control (WLC)	No comparison group
Outcome	Health Related Quality of Life measure (HRQoL)	No Health Related Quality of Life measures
Design Type	Randomised Control Trial (RCT), or Quasi Randomised Control Trial (qRCT) such as a Controlled Clinical Trial (CCT)	Cross Sectional Studies, Case Control Studies, Case Serries, Correlational Studies

e della pratica, si concentra su un approccio multidimensionale alla HRQoL che valuta domini specifici come il funzionamento fisico, il benessere emotivo, la vitalità e il dolore (vedere Bowling (2017) per una revisione). La HRQoL è discussa ulteriormente nella Sezione 2.2.1. Gli esiti dovevano essere misurati in due momenti: prima del trattamento e in un punto successivo al completamento. Gli articoli pubblicati in lingue diverse dall'inglese sono stati esclusi. Vedere la Tabella 2 per una panoramica dei dettagli PICO per questo studio; ulteriori dettagli sul processo di selezione si trovano nell'Appendice S1.

2.2.1 | Qualità della vita correlata alla salute

La HRQoL differisce dal costrutto più ampio di "qualità della vita" che considera circostanze di vita oltre la salute, come l'alloggio, il lavoro, le finanze, le relazioni e l'ambiente (Karimi e Brazier 2016).

La dichiarazione di consenso di Kaiser et al. (2018, 677) sulla valutazione dell'IMPT riconosce la HRQoL come uno degli otto ambiti di esito principale. Essi la definiscono come:

L'effetto funzionale di una condizione medica e/o della sua conseguente terapia su un paziente. È quindi soggettiva e multidimensionale, comprendendo la funzione fisica e occupazionale, lo stato psicologico, l'interazione sociale e la sensazione somatica.

Diverse scale sono state sviluppate per valutare la HRQoL (vedere Bowling 2017 per una revisione). Sebbene siano strumenti distinti, condividono costrutti e concettualizzazioni comuni, e le loro sottoscale spesso si sovrappongono. Quando i costrutti si allineano, gli esiti di diverse misure possono essere combinati. Questo è vantaggioso in quanto consente dimensioni del campione più ampie e, a sua volta, analisi statistiche più robuste.

Ciò riduce anche le interpretazioni distorte raggruppando le sottoscale logicamente prima dell'analisi dei dati invece di tentare di categorizzarle retrospettivamente.

Questo approccio è stato utilizzato nella ricerca sul cancro (Mishra et al. 2012) ma, per quanto ne sappiamo, non ancora nel dolore cronico (CP). Lo applichiamo qui.

2.3 | Database e strategia di ricerca

Questa revisione ha aderito alla strategia PICO (vedere Tabella 2). La domanda posta era: Nelle persone che vivono con dolore cronico (popolazione), può l'IMPT (intervento) offrire un miglioramento maggiore rispetto al TAU o all'ACG (confronto) nei domini della HRQoL (esito). I seguenti database sono stati consultati fino a dicembre 2024: database EBSCO (es. CINAHL, PsycINFO, MEDLINE, vedere Appendice S2 per l'elenco completo dei database inclusi in questo raggruppamento), Google Scholar, Web of Science, ASSIA, Dimensions e database CORE. Per fornire un approccio completo, sono stati cercati ulteriori possibili articoli anche tra i riferimenti citati degli articoli identificati per l'inclusione. I termini e le stringhe di ricerca sono stati formulati utilizzando i termini booleani "AND" e "OR". Sulla base delle categorie PICO, queste strategie sono state adattate alle diverse funzioni di ricerca dei database; i dettagli completi di tutti i termini, le posizioni e le strategie si possono trovare nell'Appendice S3.

2.4 | Selezione degli studi

Tutti i potenziali articoli idonei restituiti dalle strategie di ricerca descritte sono stati inizialmente identificati in base al titolo e raccolti nel software di gestione dei riferimenti Zotero. I duplicati sono stati identificati e rimossi, dopodiché è stato condotto uno screening più dettagliato degli abstract, che ha portato all'ulteriore rimozione di articoli non idonei. Infine, è stato effettuato un ulteriore screening degli articoli a testo completo. In ciascuno di questi passaggi è stato effettuato uno screening provvisorio di almeno il 25% del campione principale dagli autori AT e DS in modo indipendente per garantire coerenza e accordo nell'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione. Il resto del campione è stato elaborato da AT. Eventuali discrepanze sono state prima discusse tra AT e DS, con l'intenzione di riferire eventuali discussioni irrisolte al terzo autore FM per un giudizio decisivo; tuttavia, non si sono verificate discrepanze tra AT e DS.

2.5 | Processo di raccolta dei dati e voci di dati

I dati dello studio sono stati estratti da AT in modo sistematico raccogliendo sia le caratteristiche dello

studio che gli esiti principali. I dati estratti includevano: (1) studio (autore e anno di pubblicazione), (2) metodi e disegno dello studio, (3) informazioni sul campione (numero, età, sesso), (4) dettagli del gruppo di intervento (durata dell'intervento, approccio e contenuto del programma), (5) dettagli del gruppo di controllo (durata dell'intervento, approccio e contenuto del programma), (6) esiti dello studio, (7) risultati dell'intervento sperimentale, (8) risultati dell'intervento di controllo. In linea con i lavori precedenti che indagano l'impatto degli IMPT per le popolazioni con CP (Elbers et al. 2022), il presente studio estrarrà e riporterà i dettagli chiave relativi alle caratteristiche e all'erogazione dell'intervento. Ciò includerà i componenti dell'intervento, la dimensione del gruppo, il team e il luogo di erogazione, la durata, l'arco temporale, il livello di personalizzazione e se è stato fornito un trattamento di follow-up dopo la fine dell'intervento. Il nostro approccio alla categorizzazione si allinea con Elbers et al. (2022); i dettagli dei componenti estratti, del team di erogazione e della personalizzazione sono presentati qui:

Componenti dell'intervento:

I revisori hanno preso ogni descrizione di sessione da ciascun programma di trattamento del dolore multimodale integrato (IMPT) e l'hanno inserita in uno dei seguenti gruppi:

- Educazione (ed) – conoscenze trasmesse da un clinico o altro esperto al paziente.
- Esercizio (ex) – lavoro fisico pianificato come stretching, lavoro in piscina o camminata.
- Attività graduata (ga) – piani di attività che aumentano passo dopo passo secondo un programma temporale o sono etichettati come "attività graduata".
- Terapia comportamentale (bt) – addestramento al problem-solving, esposizione in vivo, terapia razionale-emotiva o ACT.
- Rilassamento (re) – esercizi di respirazione, training autogeno, mindfulness, rilassamento applicato.
- Autogestione (sm) – sessioni sulla gestione del dolore, definizione di obiettivi di vita o problem-solving quotidiano.
- Componente farmacologica (ph) – medicinali

somministrati per il dolore di lunga durata.

- Consulenza sul posto di lavoro (wo) – visite sul posto di lavoro o guida ergonomica.
- Consapevolezza corporea (ba) – consapevolezza fisica o lavoro psicomotorio che aiuta i pazienti a notare i segnali del corpo.
- Incontri di team (te) – contati solo quando il paziente vi ha partecipato.
- Le voci che non corrispondevano a queste testate sono state archiviate come "altro" (oth).

Etichette del personale:

- Medico (phy)
- Psicologo (psy)
- Fisioterapista (pt)
- Terapista occupazionale (ot)
- Dietista (die)
- Infermiere (nur)
- Assistente sociale (swo)
- Farmacista (ph)

Livelli di personalizzazione (Tailoring):

- Basso – obiettivi personali stabiliti all'inizio; ogni programma ha raggiunto almeno questo livello.
- Medio – alcune sessioni scelte o offerte quando corrispondevano a un bisogno o desiderio dichiarato dal paziente.
- Alto – durata e contenuto del piano modellati caso per caso dopo valutazione individuale.

2.6 | Rischio di bias negli studi individuali

In linea con (Higgins et al. 2011), è stata effettuata la valutazione del rischio di bias sia all'interno dei singoli studi, sia per i campioni di analisi raggruppati nel complesso. Un campione iniziale di $n = 15$ è stato revisionato indipendentemente da tutti gli autori. A seguito della discussione e dell'accordo (100%) tra tutti, il resto del campione è stato valutato da AT, con successiva verifica e moderazione di questo processo applicata da DS.

Per quanto riguarda gli studi individuali, sono state valutate le categorie di bias di selezione, esecuzione,

rilevamento e attrizione sulla base delle informazioni fornite dagli autori degli studi. Nello specifico, sono stati ricercati dettagli riguardanti la randomizzazione, l'allocazione, la neutralità dei partecipanti e del personale, l'imparzialità della valutazione degli esiti e la gestione dei drop-out e dei dati mancanti.

Gli studi che hanno spiegato adeguatamente come queste cose sono state affrontate sono stati classificati come aventi un basso rischio di bias per l'aspetto in questione. Nei casi in cui i dettagli indicavano che una delle suddette aree non era stata gestita in modo soddisfacente, è stata data una valutazione di "alto". Laddove sono state fornite informazioni insufficienti per emettere un giudizio, e non è stato possibile recuperare ulteriori dettagli dagli autori corrispondenti, è stata data una valutazione di "non chiaro" per la categoria in questione (una descrizione completa di questo processo è presentata nell'Appendice S4).

In linea con il processo GRADE (Schünemann et al. 2013), la qualità complessiva di ogni corpo di prove meta-analizzate è stata inoltre classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa. Una valutazione "alta" indica che esiste un alto grado di affidabilità nei dati, e si prevede che sia improbabile che studi futuri cambino l'esito qui presentato. "Moderata" indica che esiste un ragionevole potenziale che studi futuri influenzino la fiducia nell'effetto.

"Bassa" indica che esiste un'alta probabilità che studi futuri possano impattare sulla fiducia nell'effetto

principale. "Molto bassa" indica un livello molto basso di certezza nelle stime attuali fornite. RCT e CCT partivano da una valutazione "alta" e venivano declassati di uno o due punti in base alle loro prestazioni nei domini del disegno dello studio, del rischio di bias, dell'incoerenza, dell'indirettezza e dell'imprecisione. Infine, il potenziale bias di pubblicazione all'interno di ogni campione è stato valutato tramite funnel plot all'interno dell'analisi (una descrizione più completa di questo processo è presentata nell'Appendice S5).

2.7 | Sintesi dei risultati

I dati estratti includevano valori medi pre-post, dimensioni dell'effetto di Cohen e *g* di Hedges, e punteggi di cambiamento medio con valori di deviazione standard (SD) o intervallo di confidenza (CI). Un criterio di inclusione chiave era che gli studi includessero una misura specifica di HRQoL; questa poteva essere una qualsiasi delle misure validate con sottoscale costituenti (vedere Bowling (2017) per una revisione), o una misura a singolo item. La presente revisione ha attinto dai metodi di una revisione del 2012 sulla HRQoL nel trattamento del cancro (Mishra et al. 2012) per raggruppare sottoscale direttamente comparabili da diverse misure di HRQoL in un esito combinato. Il campione per la presente revisione includeva anche una serie di misure non incluse nella revisione di Mishra et al. (2012): Icelandic

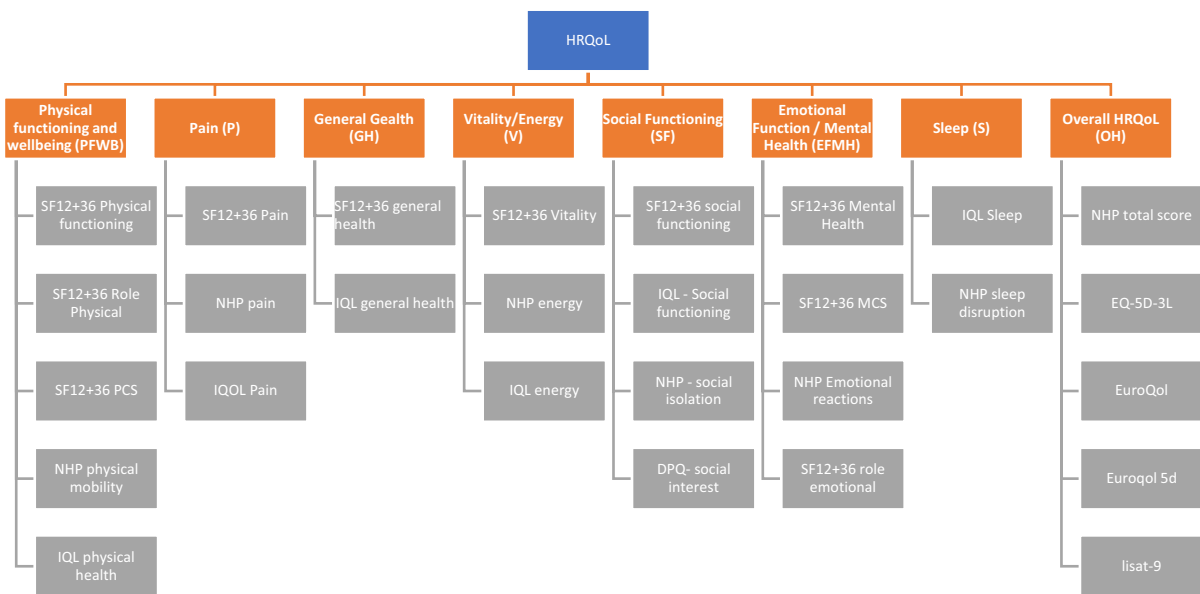


FIGURE 1 | Diagram showing categorisation of subscales from different HRQoL measures into unified subscale constructs.

Quality of Life Scale (Björnsson et al. 1997), Dallas Pain Questionnaire (Lawlis et al. 1989), Nottingham Health Profile (Wiklund 1990). Le sottoscale di queste sono state incorporate nei costrutti esistenti (vedere Appendice S6). Questi costrutti uniti, e le varie sottoscale e misure che li hanno valutati, sono mostrati nella Figura 1 (vedere Appendice S6 per i dettagli completi). Nella maggior parte degli esempi ciò ha richiesto la semplice combinazione di differenze medie standardizzate (SMD) e deviazioni standard (SD) nell'analisi. Tuttavia, in alcuni casi in cui un singolo studio riportava più sottoscale di HRQoL ammissibili sotto lo stesso costrutto (ovvero, la sottoscala "benessere emotivo" e la sottoscala "ruolo emotivo" all'interno dell'SF-36), c'era la necessità di evitare potenziali problemi di unità di analisi (Higgins et al. 2019). In questi casi, le dimensioni dell'effetto per entrambe le sottoscale sono state calcolate e poi mediate per creare un esito complessivo. Questo valore medio è stato quindi inserito nell'analisi con la dimensione del campione dello studio inserita una sola volta. Inoltre, sono stati identificati potenziali problemi di unità di analisi poiché alcuni degli studi inclusi hanno valutato i partecipanti in più di un momento temporale.

Questi casi comportavano l'inserimento di più punti dati dallo stesso gruppo di trattamento in un unico modello di analisi (ovvero, follow-up a breve (0–3 mesi), intermedio (4–12 mesi) o lungo termine (12+ mesi)). In questi casi, la dimensione del campione per entrambi i gruppi è stata divisa per due per evitare il doppio conteggio. Infine, in linea con le revisioni precedenti (Marin et al. 2017), ove possibile la durata dell'intervento è stata categorizzata per ogni studio. Gli interventi che offrivano 30 ore o meno sono stati classificati come a bassa durata, quelli che offrivano 100 ore o più sono stati considerati ad alta durata, e gli interventi che offrivano tra 31 e 99 ore sono stati considerati a media durata. Nei casi in cui non era possibile accertare il numero di ore di un intervento, lo studio è stato escluso dall'analisi dei sottogruppi.

Laddove i dati erano mancanti, gli autori corrispondenti sono stati contattati per richiedere informazioni aggiuntive. Se le deviazioni standard (SD) non erano riportate o disponibili, sono stati utilizzati invece i valori SD del basale per quella misura. Non ci sono stati casi in cui nessuno dei due è stato riportato; tutti gli studi hanno riportato medie o dimensioni dell'effetto.

2.8 | Analisi quantitative e risultati principali

Il pacchetto software Meta Essentials è stato utilizzato per analizzare i dati (Suurmond et al. 2017). Tutti gli esiti inclusi nelle analisi erano continui. A causa della variazione nei campioni analizzati (ovvero, diverse misure di HRQoL, variazione delle specifiche dell'intervento, varie popolazioni di dolore, diversi tipi di professionisti che erogano l'intervento), le differenze medie standardizzate (SMD) e i modelli a effetti casuali sono stati scelti come l'approccio analitico più appropriato (Deeks et al. 2023). L'incertezza per i risultati è stata espressa sotto forma di intervalli di confidenza al 95%. La valutazione delle dimensioni dell'effetto ha seguito i suggerimenti di Cohen secondo cui 0,2 sia considerato un effetto piccolo, 0,5 un effetto moderato e 0,8 un effetto grande (Cohen 1988). Gli esiti principali per le attuali meta-analisi includevano gli otto domini della HRQoL come presentati nella Figura 1.

I confronti per ciascuno di questi domini sono stati effettuati al follow-up a breve, intermedio e lungo termine. Per ogni arco temporale, sono state condotte analisi separate per i confronti tra IMPT e TAU/WLC e tra IMPT e ACG, risultando in un massimo di potenzialmente 48 diversi risultati (ovvero, 8 domini HRQoL $\times$ 3 momenti temporali — breve, intermedio, lungo — $\times$ 2 gruppi di confronto — TAU e ACG).

2.9 | Analisi di sensibilità

Le analisi di sensibilità sono state applicate in due circostanze:

2.9.1 | Analisi escludendo gli outlier (AEO)

Quando l'esito principale riportava un valore I2 superiore al 60% (Deeks et al. 2023) — o quando l'I2 era inferiore al 60% ma il test Chi-quadrato era statisticamente significativo — gli outlier sono stati identificati e rimossi in modo graduale. Ciò è stato fatto per ridurre l'eterogeneità e portarla entro l'intervallo accettabile.

2.9.2 | Analisi dei soli studi di qualità superiore (AHQ)

Quando nel campione per l'analisi principale erano

presenti item valutati come "bassi" per le categorie GRADE "randomizzazione" e "bias di allocazione", questi item sono stati esclusi dal campione e l'analisi è stata eseguita nuovamente includendo solo le restanti fonti.

Nei casi in cui sono state riscontrate entrambe le circostanze, entrambe le analisi di sensibilità sono state applicate indipendentemente. Nei casi in cui nessuno di questi criteri è stato soddisfatto, non è stata applicata alcuna analisi di sensibilità.

2.10 | Rilevanza clinica

Gli approcci per determinare le differenze minime importanti (MID) nella HRQoL variano ampiamente, con linee guida che raccomandano una combinazione di metodi basati su ancoraggio e basati sulla distribuzione (Mouelhi et al. 2020). I metodi ancorati utilizzano confronti con misure simultanee come parametri di riferimento. Tuttavia, le MID esistenti sono solitamente troppo specifiche per essere trasferite tra i contesti (Jayadevappa et al. 2017) e fare affidamento solo sulle MID stabilite può sottostimare i benefici significativi per il paziente (Schünemann et al. 2023).

A causa delle limitazioni metodologiche nel presente studio — come la mancanza di misure di ancoraggio adeguate e l'affidamento su differenze medie standardizzate (SMD) combinate — viene adottato un approccio puramente distribuzionale.

Le soglie della dimensione dell'effetto di Cohen (1988) (piccolo = 0,2, medio = 0,5, grande = 0,8) guidano la valutazione della rilevanza clinica. Data la complessità e la resistenza al trattamento del dolore cronico, anche piccoli effetti positivi possono essere clinicamente rilevanti.

La determinazione della categorizzazione della rilevanza clinica viene raggiunta tramite il seguente processo (vedere Tabella 3):

Passaggio 1 - Vengono esaminati gli esiti dell'analisi principale e se, A: $SMD > 0,2$, B: i CI non incrociano lo 0 e C: le stime di eterogeneità sono nell'intervallo ($I^2 < 60\%$, $Chi Sq. < p = 0,05$) — un esito viene categorizzato come "probabilmente clinicamente rilevante". Se uno qualsiasi di questi criteri non è soddisfatto, la categorizzazione della rilevanza clinica sarà determinata dal passaggio 2.

Passaggio 2 - Se l'applicazione di uno dei due processi di analisi di sensibilità (AEO, AHQ) fa sì che tutti i criteri (SMD, CI ed eterogeneità) soddisfino ora le soglie presentate nel passaggio 1, l'esito sarà valutato come "forse" clinicamente rilevante.

N.B. Se l'analisi trim and fill indica un potenziale bias di pubblicazione e riporta un modello aggiustato, questo esito deve soddisfare anche i criteri A–C. Ulteriori dettagli riguardanti le valutazioni della rilevanza clinica si possono trovare nell'Appendice S7.

3 | Risultati

3.1 | Panoramica del campione

Un totale di 7634 riferimenti è stato inizialmente recuperato dalla ricerca. Dopo aver rimosso i duplicati e i record non pertinenti, sono stati mantenuti 41 studi (vedere Figura 2). L'estrazione dei dati per questi studi è riassunta nella Tabella 4 e presentata integralmente nell'Appendice S8. Gli studi si sono concentrati su persone con CP (dolore cronico) che erano state indirizzate a un intervento biopsicosociale multimodale.

Le condizioni di dolore includevano dolore cronico diffuso ($n = 2$), dolore cronico aspecifico ($n = 12$), lombalgia cronica aspecifica ($n = 14$), mal di schiena cronico aspecifico ($n = 1$), dolore cronico al ginocchio ($n = 3$), fibromialgia ($n = 7$), dolore pelvico cronico ($n = 1$) e dolore spinale cronico ($n = 1$). Le dimensioni dei campioni variavano da 10 a 703, e i disegni dello studio consistevano in studi controllati randomizzati, studi controllati quasi-randomizzati o studi clinici controllati. La HRQoL è stata valutata utilizzando varie misure di auto-valutazione (self-report), la maggior parte delle quali includeva molteplici sottoscale (vedere Tabella 4 e Appendice S9).

3.1.1 | Descrizione delle caratteristiche dell'intervento

Tra le 41 coorti, 37 programmi (90%) sono stati erogati in regime ambulatoriale. 21 sono stati erogati esclusivamente in contesti di gruppo, con 16 che combinavano sessioni di gruppo e individuali, tre sono stati erogati uno-a-uno e uno studio non ha specificato il formato. La dimensione media del gruppo era di 8 persone (range 1–22). Gli interventi sono durati tra 1 e 46 settimane con una durata media di 7 settimane.

Le ore totali di erogazione variavano tra 10 h e 150 h

TABLE 3 | Overview of process to determine clinical outcomes categorisation.

	Consider	Criteria A	Criteria B	Criteria C	Criteria D	Outcome	Decision
Step 1	Does the Main Effect meet criteria A-D	SMD ≥ 0.2	95% CIs don't cross 0	$I^2 \leq 60\%$ and Chi Sq. $\leq p = 0.05$	If 'trim and fill' reports adjusted model it meets A-C (only when $N \geq 10$)	If yes $\rightarrow$	'Probably Clinically Relevant'
Step 2	Do either AEO or AHQ sensitivity analyses meet criteria A-D	SMD ≥ 0.2	95% CIs don't cross 0	$I^2 \leq 60\%$ and Chi Sq. $\leq p = 0.05$	If 'trim and fill' reports adjusted model it meets A-C (only when $N \geq 10$)	If no $\rightarrow$	Proceed to step 2
						If yes $\rightarrow$	'Maybe Clinically Relevant'
						If no $\rightarrow$	'Probably Not Clinically Relevant'

Abbreviations: AEO, Analysis Excluding Outliers; AHQ, Analysis of higher quality studies only.

con una mediana di 28,5 h e una media di 48 h. 16 programmi si sono svolti in ospedali, 13 in cliniche di riabilitazione specializzate, e il resto è stato distribuito tra centri sanitari comunitari, centri medici, cliniche del dolore, una struttura universitaria e un singolo contesto di cure primarie. Il contenuto dell'intervento variava tra i programmi: l'educazione (98%) e l'esercizio fisico (95%) apparivano in quasi ogni coorte, mentre l'addestramento all'autogestione (78%), le componenti comportamentali (73%) e le tecniche di rilassamento (66%) erano pure comuni. Elementi meno frequenti includevano il lavoro sulla consapevolezza corporea (29%), l'attività graduata (20%), la consulenza sul posto di lavoro (20%), l'apporto farmacologico (20%) e gli incontri di team strutturati con il paziente presente (2%). Le modalità codificate come "altro" erano varie, con esempi che includevano il massaggio vibratorio (Björnsdóttir et al. 2016) e la balneoterapia (Jousset et al. 2004). Ogni coorte combinava una mediana di cinque distinte modalità di trattamento (range = 2–9). I team di erogazione erano vari nella loro composizione costitutiva. I medici hanno partecipato al 93% dei team e i fisioterapisti all'88%. Gli psicologi si sono uniti al 71%, i terapisti occupazionali al 39% e gli infermieri al 27% delle coorti, con assistenti sociali elencati nel 17%. La personalizzazione (tailoring) è stata descritta come bassa in 19 coorti, media in 14 e alta in otto. Un follow-up strutturato dopo il programma principale (più spesso sessioni di gruppo di richiamo o telefonate) è stato riportato in 13 coorti; quattro di queste includevano un modulo esteso che continuava elementi del programma per diverse settimane o mesi. Ulteriori dettagli sugli interventi per ciascuno studio incluso sono presentati nella **Tabella 5**.

3.1.2 | Descrizione delle condizioni TAU e WLC come descritte all'interno del campione

Ventitre studi hanno utilizzato un braccio in lista d'attesa (WLC) o di cure abituali (TAU). In nove studi il gruppo di controllo è rimasto in lista mentre proseguivano eventuali farmaci o appuntamenti correnti (Amris et al. 2014; Bourgault et al. 2015; Cedraschi et al. 2004). Diversi hanno riferito di fare affidamento sulla gestione ordinaria della medicina generale: Becker et al. (2000), Hurley et al. (2007) e Helminen et al. (2015) hanno lasciato che i medici aggiustassero i farmaci o effettuassero invii specialistici secondo necessità, e Westman et al. (2010) ha notato che alcuni controlli hanno ricevuto fisioterapia o trattamento ortopedico. Lang et al. (2003) ha fornito maggiori dettagli, elencando la terapia farmacologica per la maggior parte dei controlli, oltre a iniezioni, fisioterapia, terapia manuale, agopuntura o TENS in proporzioni minori, mentre Grahn et al. (1998) ha

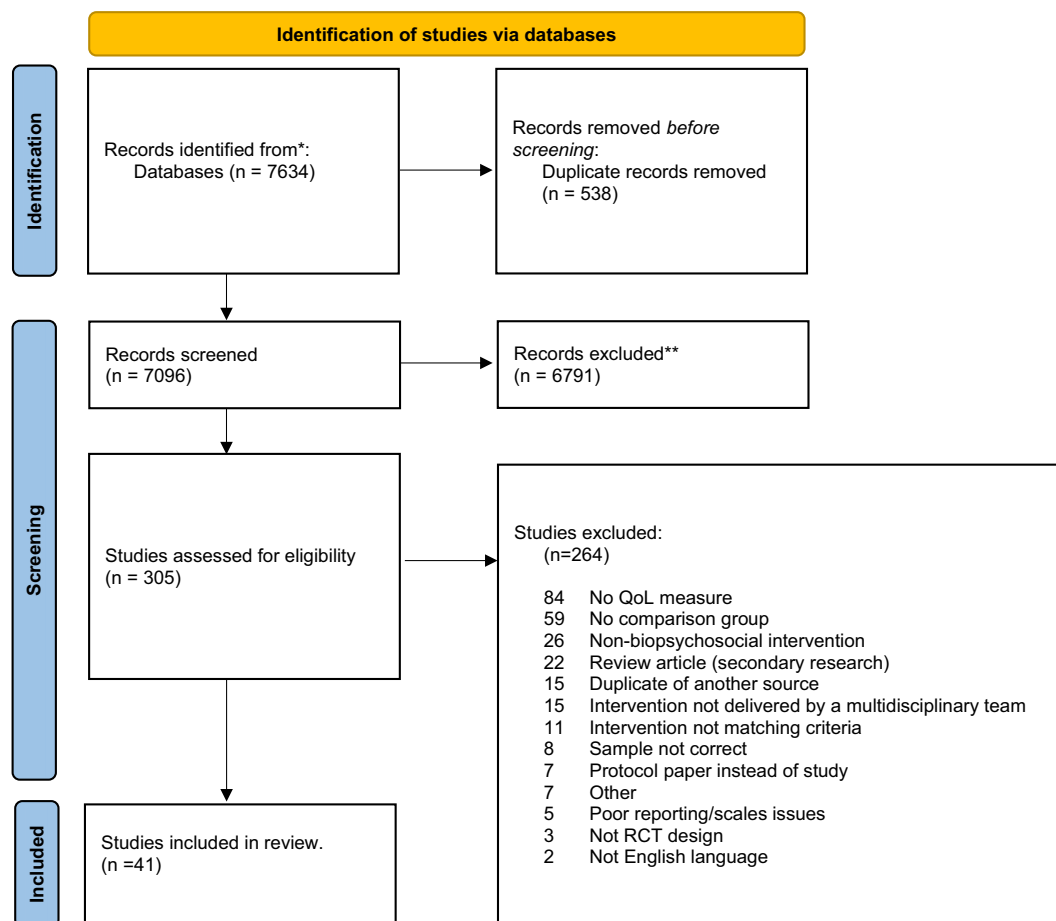


FIGURE 2 | PRISMA flow diagram of CP article inclusion in the systematic reviewer and meta-analysis.

descritto esami, medicine, consigli sullo stretching ed esercizi a casa. Jensen et al. (2011) ha fornito una valutazione in due visite con chiara rassicurazione e consigli sull'esercizio, e Taylor et al. (2016) ha inviato un opuscolo sull'educazione al dolore e un CD di rilassamento, chiedendo ai pazienti di esercitarsi quotidianamente per 3 settimane.

3.2 | Sintesi dei risultati

Delle 48 potenziali analisi all'interno dell'attuale disegno di revisione, sono stati recuperati dati sufficienti per condurre 39 meta-analisi (c'erano dati insufficienti per condurre analisi per IMPT rispetto a ACG per la "HRQoL complessiva" al follow-up a breve, intermedio e lungo termine e dati insufficienti per condurre analisi per la "HRQoL legata al sonno").

Come descritto nella Sezione 2.9 sopra, ove possibile, è stata applicata l'analisi di sensibilità volta a mitigare l'incertezza associata all'eterogeneità e alle prove di qualità inferiore. Per tutti questi esiti vengono riportati i valori di SMD, CIs, p e I²; nei casi in cui I² era

< 60% ma il test chi-quadrato per l'eterogeneità era $p < 0,05$, questo valore è ulteriormente riportato tra parentesi. L'analisi "trim and fill" è stata applicata per testare l'asimmetria nel campione. I risultati per queste analisi non riportano i valori p o I² ma includono il test di Egger.

Sono presentate di seguito le descrizioni narrative prima delle analisi stabilite (H1a–H1d), e poi delle analisi esplorative che sono state categorizzate come *forse* o *probabilmente* clinicamente rilevanti. I dati per tutti gli esiti, inclusi gli esiti *probabilmente* non clinicamente rilevanti, sono presentati nella Tabella 6, con una panoramica di tutti gli esiti di rilevanza clinica fornita anche nella Tabella 7. I forest plot e i dettagli delle valutazioni ROB (rischio di bias) per tutte le analisi sono presentati nel documento di informazioni di supporto Data S1.

H1a. *Il trattamento del dolore multimodale Interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al trattamento abituale (TAU) per il della qualità della vita correlata alla salute: funzionamento fisico e benessere (NICE*

2021; Romm et al. 2021).

Esiti a supporto di H1a sono stati riportati per il follow-up a breve e lungo termine. In ogni caso i valori I² delle analisi principali hanno superato la soglia del 60% stabilita (62% e 72%, rispettivamente). Entrambi i valori sono stati mitigati nelle successive analisi di sensibilità. In linea con il processo descritto (2.10), ciò ha portato entrambi gli esiti a essere categorizzati come "forse clinicamente rilevanti". Il follow-up a termine intermedio non ha fornito risultati a supporto dell'IMPT rispetto al TAU. In sintesi, vi è supporto che l'IMPT superi il TAU nel migliorare il Funzionamento Fisico e il Benessere nelle popolazioni con CP al follow-up a breve e a più lungo termine.

H1b. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al Trattamento abituale per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: dolore (Romm et al. 2021).*

C'è stato un piccolo effetto significativo a favore dell'IMPT al follow-up a breve termine (SMD = 0,38; 95% CI (0,16; 0,60)), a termine intermedio (SMD = 0,44; 95% CI (0,06; 0,81)) e un effetto medio al follow-up a lungo termine (SMD = 0,53; 95% CI (-0,16; 1,21)). Le stime di eterogeneità per il follow-up a termine intermedio e lungo hanno superato le soglie I² (62% e 60%, rispettivamente); le analisi di sensibilità hanno ridotto sufficientemente questi valori in entrambi i casi, portando questi esiti a essere categorizzati come "forse clinicamente rilevanti". Le stime di eterogeneità nell'analisi principale per il follow-up a breve termine erano entro le soglie e quindi questo esito è stato categorizzato come "probabilmente clinicamente rilevante". In sintesi, vi è supporto per H1b al follow-up a breve, intermedio e lungo termine.

H1c. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al trattamento abituale per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: salute generale (Romm et al. 2021).*

Piccoli effetti significativi a favore dell'IMPT sono stati riscontrati al follow-up a breve (SMD = 0,37; 95% CI (0,11; 0,62)), intermedio (SMD = 0,27; 95% CI (0,04; 0,49)) e lungo termine (SMD = 0,43; 95% CI (0,12; 0,74)). Sebbene i valori I² per l'analisi principale nel follow-up a breve termine fossero inferiori alla soglia del 60%, il corrispondente test chi-quadrato era significativo, e quindi è stata applicata l'analisi di sen-

sibilità secondaria escludendo gli outlier significativi e gli studi di qualità inferiore; gli esiti supportano la dimensione e la direzione dell'effetto principale senza violazioni di eterogeneità.

In linea con l'approccio dettagliato, questo esito è stato categorizzato come "Forse clinicamente rilevante". Non ci sono state violazioni di eterogeneità nelle analisi principali per il follow-up a termine intermedio e lungo e quindi entrambi sono stati categorizzati come "probabilmente clinicamente rilevanti". In sintesi, il supporto per H1c è stato riscontrato in tutti i punti di follow-up.

H1d. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al trattamento abituale per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: funzionamento emotivo e benessere (NICE 2021; Romm et al. 2021).*

Il supporto per l'IMPT rispetto al TAU per migliorare il Funzionamento Emotivo e il Benessere è stato riscontrato in tutti i punti di follow-up. Per il follow-up a breve termine (SMD = 0,36; 95% CI (0,18; 0,54)) e a termine intermedio (SMD = 0,29; 95% CI (0,15; 0,42)) non ci sono stati problemi con le stime di eterogeneità, tuttavia l'analisi trim and fill ha riportato un modello aggiustato per il follow-up a breve termine (SMD = 0,32; 95% CI (0,10; 0,54)). La dimensione e la direzione di questo hanno supportato l'effetto principale, così come tutte le analisi di sensibilità per entrambi gli esiti. Questi esiti sono stati categorizzati rispettivamente come *forse* e *probabilmente clinicamente rilevanti*. C'è stato un piccolo effetto significativo a favore dell'IMPT per il follow-up a lungo termine (SMD = 0,37; 95% CI (0,06; 0,68)). Sebbene i valori I² per l'analisi principale fossero inferiori alla soglia del 60%, il corrispondente test chi-quadrato era significativo, e quindi è stata tentata l'analisi di sensibilità secondaria escludendo gli outlier significativi. Tuttavia, non c'erano outlier all'interno del campione che fossero appropriati per l'esclusione. Poiché c'era accordo tra l'analisi principale e la prima analisi di sensibilità (e nessuna preoccupazione di eterogeneità per questa seconda analisi), questo esito è stato categorizzato come *forse clinicamente rilevante*. I risultati forniscono supporto per H1d in tutti i punti.

TABLE 4 | Characteristics of studies included in the CP meta-analysis of HRQoL.

Source	Pain category	Baseline sample size	Sex balance	Comparison	Location	Measure
Amris et al. (2014)	Chronic widespread pain	n = 191	100% female	Medium Duration IMPT versus WLC	Denmark	SF36—PCS, MCS, PF
Angeles et al. (2013)	Non-specific Chronic Pain	n = 63	63% female	Low Duration IMPT versus WLC	Canada	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Angst et al. (2009)	Non-specific chronic back pain	n = 331	73% female	Medium duration IMPT versus High duration IMPT	Switzerland	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Becker et al. (2000)	Chronic widespread pain	n = 167	65% female	Medium Duration IMPT versus WLC with TAU versus TAU plus single consultation with GP and Pain specialist	Denmark	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Björnsdóttir et al. (2016)	Non-specific Chronic Pain	n = 234	100% female	High duration IMPT versus high duration ACG versus WLC	Iceland	Icelandic Quality of Life (IQL) (GH, SF, E, PH, P, S, QoL)
Blake et al. (2016)	Non-specific Chronic Pain	n = 46	63% female	Medium Duration IMPT versus WLC	Ireland	SF36—PCS, MCS
Bourgault et al. (2015)	Fibromyalgia	n = 56	93% female	Low duration IMPT versus WLC	Canada	SF12—PCS, MCS
Cedraschi et al. (2004)	Fibromyalgia	n = 164	76% female	Low duration IMPT versus WLC	Switzerland	SF36—PF, RP, GH, SF
Dufour et al. (2010)	Non-specific chronic low back pain	n = 286	56% female	Medium duration IMPT versus Low duration ACG	Denmark	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Dysvik et al. (2010)	Non-specific Chronic Pain	n = 117	79% female	Medium Duration IMPT versus WLC	Norway	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Gatchel et al. (2009)	Non-specific Chronic Pain	n = 66	33% female	Unclear duration IMPT versus Unclear duration ACG	USA	SF36—PCS, MCS
Grahn et al. (1998)	Non-specific Chronic Pain	n = 236	82% female	High duration IMPT versus TAU	Sweden	Nottingham Health Profile (NHP)—E, P, ER, SI, S, PM, T
Grahn et al. (2000)	Non-specific Chronic Pain	n = 236	82% female	High duration IMPT versus TAU	Sweden	Nottingham Health Profile (NHP)—E, P, ER, SI, S, PM, T
Helminen et al. (2015)	Chronic knee pain	n = 111	70% female	Low Duration IMPT versus TAU	Finland	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Hurley et al. (2007)	Chronic knee pain	n = 418	77% female	Low Duration IMPT versus TAU	England	EQ-5D-3L

(Continues)

Source	Pain category	Baseline sample size	Sex balance	Comparison	Location	Measure
Jensen et al. (2001)	Spinal Pain	<i>n</i> = 214	55% female	High duration IMPT versus High duration ACG versus TAU	Sweden	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Jensen et al. (2011)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 351	52% female	Unclear duration IMPT versus TAU	Denmark	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Jousset et al. (2004)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 82	34% female	High duration IMPT versus Low duration ACG	France	Dallas Pain Questionnaire (DPQ)—SI
Kwok et al. (2016)	Chronic knee pain	<i>n</i> = 46	Unclear	Low Duration IMPT versus WLC	Hong Kong	SF 36—PCS, MCS, PF, GH, RE, V MH, SF, RP
Lang et al. (2003)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 208	58% female	High duration IMPT versus TAU	Germany	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Lera et al. (2009)	Fibromyalgia	<i>n</i> = 83	100% female	Medium Duration IMPT versus Medium ACG	Spain	SF36—PCS, MCS
Luciano et al. (2013)	Fibromyalgia	<i>n</i> = 216	97% female	Low Duration IMPT versus TAU	Spain	EQ-5D-3L
Martins et al. (2014)	Fibromyalgia	<i>n</i> = 27	59% female	Low Duration IMPT versus TAU	Brazil	SF36—PCS, MCS
Monticone et al. (2012)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 80	75% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Italy	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Monticone et al. (2013)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 90	58% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Italy	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Monticone et al. (2014)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 10	55% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Italy	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Morone et al. (2011)	Non-specific Chronic Pain	<i>n</i> = 70	64% female	Low Duration IMPT versus TAU	Italy	SF36—PCS, MCS
Nøst et al. (2018)	Chronic pelvic pain	<i>n</i> = 121	87% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Norway	EQ-5D-5L
Nygaard et al. (2020)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 62	100% female	High duration IMPT versus High duration ACG	Norway	EQ-5D-5L
Paolucci et al. (2017)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 53	82% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Italy	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Roche-Leboucher et al. (2011)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 132	35% female	High duration IMPT versus Low duration ACG	France	Dallas Pain Questionnaire (DPQ)—SI

(Continues)

TABLE 4 | (Continued)

Source	Pain category	Baseline sample size	Sex balance	Comparison	Location	Measure
Ronzi et al. (2017)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 159	40% female	High duration IMPT versus Med duration IMPT versus Low duration ACG	France	SF36—PCS, MCS
Rooks (2007)	Fibromyalgia	<i>n</i> = 207	100% female	High duration IMPT versus Med duration ACG versus Low duration IMPT	USA	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Saral et al. (2016)	Fibromyalgia	<i>n</i> = 66	100% female	Medium Duration IMPT versus Low duration IMPT versus WLC	Turkey	SF36—PCS, MCS, PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Tavafian et al. (2008)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 102	100% female	Low Duration IMPT versus Low duration ACG	Iran	SF36—PCS, MCS
Tavafian et al. (2011)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 197	78% female	Low Duration IMPT versus TAU	Iran	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Tavafian et al. (2017)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 197	78% female	Low Duration IMPT versus TAU	Iran	SF36—PF, BP, GH, RE, V MH, SF, RP
Taylor et al. (2016)	Non-specific Chronic Pain	<i>n</i> = 703	67% Female	Low Duration IMPT versus TAU	England	EQ-5D-3L
van der Hulst et al. (2008)	Non-specific chronic low back pain	<i>n</i> = 163	39% female	Medium duration IMPT versus TAU	Holland	SF36—PCS, MCS
Van der Maas et al. (2016)	Non-specific Chronic Pain	<i>n</i> = 94	81% female	High duration IMPT versus Med duration IMPT.	Holland	SF36—PCS, MCS
Westman et al. (2010)	Non-specific Chronic Pain	<i>n</i> = 158	70% female	Medium duration IMPT versus TAU	Sweden	SF36—PCS, MCS

Abbreviations: ACG, active control group; DPQ—SI, Social Interaction; EQ-5D-3L, EuroQoL-5-3-level scale; EQ-5D-5L, EuroQoL-5-5-level scale; HP—ER, emotional reactions; IMPT, Interdisciplinary Multimodal Pain Treatment; IQL—E, Energy; IQL—GH, General health; IQL—PH, Physical health; IQL—QoL, Quality of life; IQL—S, Sleep; IQL—SF, Social functioning; NHP—E, energy; NHP—P, Pain; NHP—PM, Physical Mobility; NHP—S, Sleep disruption; NHP—SI, Social Isolation; NHP—T, Total HRQoL; SF36—BP, bodily pain; SF36—GH, general health; SF36—MCS, mental component summary; SF36—MH, mental health; SF36—PCS, physical component summary; SF36—PF, physical functioning; SF36—RE, role functioning emotional; SF36—RP, role functioning physical; SF36—SF, social functioning; SF36—V, vitality; TAU, treatment as usual; WLC, waiting list control.

TABLE 5 | Overview of treatment modalities, healthcare professionals, intervention details including duration and degree of tailoring.

Article	Out/In patient	Group/individual	Treatment modalities	Healthcare providers	Group size	Location	Time span (weeks)	Duration	Level of tailoring	Follow up
Amris et al. (2014)	Out	Group	ed, ex, ga, re, sm, bt, oth	phy, psy, nur, ot, pt	8	Hospital	2 weeks	35 h	Med	Yes
Angeles et al. (2013)	Out	Group	ed, re, bt, ex, sm	ot, swo, phy, ph, pt., die	NA	Health Centre	2 weeks	16 h	Low	No
Angst et al. (2009)	In	Mixed	ba, bt, ed., ex, ga, re, sm, ph, oth	nur, phy, pt., psy, ot	6	Rehabilitation Clinic	4 weeks	100+ hours	Med	Yes
Becker et al. (2000)	Out	Individual	bt, ed., re, ph, oth, ex	phy, psy, pt., nur, swo	1	Pain Clinic	46 weeks	NA	High	No
Björnsdóttir et al. (2016)	In	Mixed	ex, ba, ed., bt, re, ph, sm, oth	pt, psy, nur, phy	NA	Rehabilitation Clinic	4 weeks	101 h	Med	No
Blake et al. (2016)	Out	Mixed	bt, ed., ex, ga, re, sm	phy, ot, pt., psy	6–8	Hospital	4 weeks	72 h	Low	No
Bourgault et al. (2015)	Out	Group	ed, bt, ex, re, sm	psy, pt	8	University Facility	11 weeks	22.5 h	Med	Yes
Cedraschi et al. (2004)	Out	Group	ex, re, ed., sm	pt, ot, phy, psy	8–10	Hospital	6 weeks	18 h	Low	No
Dufour et al. (2010)	Out	Mixed	ex, ed	pt, ot	6	Hospital	12 weeks	95 h	Med	No
Dysvik et al. (2010)	Out	Group	bt, ed., ex, re, sm	nur, pt., psy, phy	10–11	Hospital	8 weeks	40 h	Low	No
Gatchel et al. (2009)	Out	NA	ex, bt, sm	nur, phy, psy, pt., ot	NA	Medical Centre	3 weeks	NA	High	No
Grahn et al. (1998)	In	Mixed	ba, bt, ed., ex, re, sm, wo	phy, pt., ot, swo, nur	NA	Rehabilitation Clinic	4 weeks	NA	High	Yes
Grahn et al. (2000)	In	Mixed	ba, bt, ed., ex, re, sm, wo	phy, pt., ot, swo, nur	NA	Rehabilitation Clinic	4 weeks	NA	High	Yes
Helminen et al. (2015)	Out	Mixed	bt, ed., re, ex, sm	psy, pt	7–13	Medical Centre	6 weeks	12 h	Low	No
Hurley et al. (2007)	Out	Mixed	ex, ed., sm	phy, pt	8	Hospital	6 weeks	12 h	Med	No
Jensen et al. (2001)	Out	Group	ex, re, ba, bt, ed., sm, wo	phy, pt., psy	4–8	Rehabilitation Clinic	4 weeks	135 h	Med	Yes
Jensen et al. (2011)	Out	Individual	ed, ex, ph, sm, wo	phy, pt., swo, ot	1	Hospital	18 weeks	NA	High	No
Jousset et al. (2004)	Out	Group	ex, bt, ed., ga, te, oth	pt, phy, psy, ot	NA	Rehabilitation Clinic	5 weeks	150 h	Medium	No

(Continues)

TABLE 5 | (Continued)

Article	Out/In patient	Group/individual	Treatment modalities	Healthcare providers	Group size	Location	Time span (weeks)	Duration	Level of tailoring	Follow up
Kwok et al. (2016)	Out	Mixed	ed, ex, re, sm	phy, nur	6-7	Health Centre	6 weeks	12h	Low	No
Lang et al. (2003)	Out	Group	ex, bt, re, ed	psy, pt., phy	7-12	Health Centre	7 weeks	85h	Med	No
Lera et al. (2009)	Out	Group	bt, ed., ex, ph, re, sm	phy, pt., psy	20-22	Hospital	15 weeks	36.5h	Low	No
Luciano et al. (2013)	Out	Group	ed, re	phy, psy	18	Medical Centre	9 weeks	18h	Low	No
Martins et al. (2014)	Out	Group	ed, bt, ex, ba, re, sm, oth	phy, ot, pt., psy, swo	12	Pain Clinic	12 weeks	12h	Low	No
Monticone et al. (2012)	Out	Individual	ex, ed., bt, ga, sm	pt, phy, psy	1	Hospital	8-12 weeks	10h	High	No
Monticone et al. (2013)	Out	Mixed	bt, ex, ed., sm, ga	phy, psy, pt	1	Rehabilitation Clinic	5 weeks	27h	Low	Yes
Monticone et al. (2014)	Out	Mixed	ex, bt, ed., sm, ga	phy, psy, ot, pt	1	Hospital	8 weeks	24h	High	No
Morone et al. (2011)	Out	Group	ba, ed., ex, sm, wo	phy, pt	4-5	Rehabilitation Clinic	4 weeks	10h	Low	No
Nøst et al. (2018)	Out	Group	ba, bt, ed., ex, re, sm	phy, pt	7-13	Health Centre	6 weeks	15h	Low	No
Nygaard et al. (2020)	Out	Group	ba, bt, ed	pt, nur, phy	NA	Hospital	2 weeks	NA	Low	Yes
Paolucci et al. (2017)	Out	Mixed	ba, ed., ex, sm	phy, pt	4-5	Hospital	5 weeks	10h	Low	No
Roche-Leboucher et al. (2011)	Out	Mixed	ex, re, ed., wo, bt	ot, phy, psy, pt	6-8	Rehabilitation Clinic	5 weeks	150h	Med	No
Ronzi et al. (2017)	Out	Mixed	ex, ed., re, bt	phy, psy, pt., nur	6-8	Rehabilitation Clinic	5 weeks	150h	Med	No
Rooks (2007)	Out	Group	ex, ed., sm	phy, pt	NA	Hospital	16 weeks	46h	Low	No
Saral et al. (2016)	Out	Mixed	bt, ed., ex, re, sm	phy, psy	22	Hospital	10 weeks	45h	Low	No
Tavafian et al. (2008)	Out	Group	ed, ex, re, sm, bt, ph	psy, phy, pt	NA	Hospital	1 week	30h	Med	Yes
Tavafian et al. (2011)	Out	Group	ed, ex, re, bt, sm, ph	pt, phy, psy	NA	Hospital	1 week	10h	Low	Yes
Tavafian et al. (2017)	Out	Group	ed, ex, sm, ph	phy, psy	NA	Hospital	1 week	10h	Low	Yes
Taylor et al. (2016)	Out	Group	bt, ed., ex, re, sm	phy, psy, pt	14	Health Centre	3 weeks	14h	Low	Yes
van der Hulst et al. (2008)	Out	Mixed	ed, ex, wo, sm	phy, pt., ot, psy	8	Rehabilitation Clinic	7 weeks	63h	Med	Yes

(Continues)

TABLE 5 | (Continued)

Article	Out/In patient	Group/individual	Treatment modalities	Healthcare providers	Group size	Location	Time span (weeks)	Duration	Level of tailoring	Follow up
Van der Maas et al. (2016)	Out	Group	ba, bt, ed., ex, ga, re, oth	phy, psy, ot	NA	Rehabilitation Clinic	12 Weeks	109h	Med	No
Westman et al. (2010)	Out	Mixed	ba, bt, ed., ex, re, sm, wo, oth	phy, pt., psy, swo	6–8	Health Centre	6 weeks	96h	High	No

Note: The level of tailoring (Tailoring was classed as Low when care started with shared goal-setting, Medium when some modules were added or omitted for patient needs, and High when schedule and content were planned individually after assessment.) NA—Information not available from journal or authors. Abbreviations: ba, body-awareness; bt, behavioural therapy; die, dietician; ex, exercise; ga, graded activity; nur, nurse; ot, occupational therapist; oth, other; ph, pharmacist; ph, pharmacological component; phy, physician; psy, psychologist; pt. = physiotherapist; re, relaxation; sm, self-management; swo, social worker; te, team meetings; wo, workplace advice.

3.2.1 | Efficacia degli IMPT sugli esiti esplorativi

Le analisi esplorative che riportano risultati a favore dell'IMPT (H1e, H1f, H1j, H1n) sono presentate di seguito. I risultati per le ipotesi H1g, H1h, H1i, H1k, H1l, H1m, H1o e H1p non hanno favorito l'IMPT e non sono inclusi nel riepilogo narrativo sottostante; tuttavia, gli esiti per tutte le analisi sono forniti nella Tabella 7.

H1e. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al trattamento abituale per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: vitalità.*

Le analisi per il follow-up a breve e medio termine hanno riportato risultati a favore dell'IMPT rispetto al TAU. L'I2 era < 60% per il follow-up a lungo termine e quindi questo esito è stato categorizzato come "probabilmente clinicamente rilevante". Per il follow-up a breve termine, I2 = 81\% nell'analisi principale, con entrambe le successive analisi di sensibilità che hanno riportato piccoli effetti significativi a favore dell'IMPT con valori di I2 ammissibili (rispettivamente 17% e 0%). Di conseguenza, questo esito è stato categorizzato come *forse clinicamente rilevante*. In sintesi, il supporto per H1e è stato riscontrato a breve e medio termine, ma non al follow-up a lungo termine.

H1f. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto al trattamento abituale per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: funzionamento sociale.*

C'è stato un piccolo effetto positivo significativo a favore dell'intervento rispetto al TAU al follow-up a medio termine (SMD = 0,26; 95% CI (0,11; 0,41)). Le analisi di sensibilità di follow-up che escludevano gli studi di qualità inferiore hanno supportato la direzione, la dimensione e la significatività statistica dell'analisi principale (SMD = 0,24; 95% CI (0,04; 0,44)). L'analisi di sensibilità secondaria che escludeva gli outlier significativi non è stata applicata poiché le stime di eterogeneità erano entro i limiti per l'analisi principale. In sintesi, questo esito è stato classificato come un effetto *probabilmente clinicamente rilevante*.

TABLE 6 | All results and outcomes from meta-analyses, presented by construct, comparison group and follow-up point.

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
<i>Physical Functioning and Wellbeing</i>						
IMPT versus TAU	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.41; 95% CI (0.20; 0.62); $p < 0.001$; $I^2 = 62\%$; $n = 1383$ from 14 studies	Maybe (2)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Björnsdóttir et al. (2016), Blake et al. (2016), Dysvik et al. (2010), Martins et al. (2014) and Morone et al. (2011)		SMD = 0.46; 95% CI (0.17; 0.76); $p < 0.001$; $I^2 = 52\%$; $n = 686$ from 7 studies	
	4–11	Excluding Outliers	Angeles et al. (2013), Björnsdóttir et al. (2016) and Tavafian et al. (2008)		SMD = 0.33; 95% CI (0.18; 0.48); $p < 0.001$; $I^2 = 4\%$; $n = 999$ from 10 studies	
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.36; 95% CI (0.16; 0.56); $p < 0.001$; $I^2 = 61\%$; $n = 1480$ from 11 studies	Probably not (4)
12+		Higher Quality Only	Becker et al. (2000), Grahm et al. (1998), Lang et al. (2003), Morone et al. (2011) and Saral et al. (2016)		SMD = 0.35; 95% CI (0.06; 0.63); $p < 0.001$; $I^2 = 64\%$; $n = 834$ from 6 studies	
		Excluding Outliers	(Saral et al. 2016; Tavafian et al. 2011)		SMD = 0.26; 95% CI (0.09; 0.42); $p < 0.001$; $I^2 = 32\%$; $n = 1294$ from 9 studies	
		Trim and fill analysis			SMD = 0.14; 95% CI (−0.07; 0.35); (Egger. 11 studies; slope = −0.82; $p = 0.09$)	
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.42; 95% CI (0.03; 0.82); $p = 0.003$; $I^2 = 76\%$; $n = 696$ from 5 studies	Maybe (2)
		Higher Quality Only	Grahm et al. (2000)		SMD = 0.54; 95% CI (0.18; 0.9); $p < 0.001$; $I^2 = 38\%$; $n = 429$ from 4 studies	
		Excluding Outliers	Grahm et al. (2000)		SMD = 0.54; 95% CI (0.18; 0.9); $p < 0.001$; $I^2 = 38\%$; $n = 429$ from 4 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
IMPT versus ACGs	0–3	Main Analysis		$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD = 0.32; 95% CI (–0.05; 0.7); p = 0.05; I^2 = 78%; n = 1190 from 10 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Van der Maas et al. (2016)		SMD = 0.55; 95% CI (0.01; 1.10); p = 0.01; I^2 = 76%; n = 618 from 7 studies	
		Excluding Outliers	Gatchel et al. (2009) and Monticone et al. (2014)		SMD = 0.15; 95% CI (–0.02; 0.57) p = 0.15; I^2 = 58%; n = 1104 from 8 studies	
		Trim and fill analysis			SMD = 0.25, 95% CI (–0.16; 0.65) (Egger. 10 studies. Slope = –2.55, p = 0.06)	
	4–11	Main Analysis		$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.33; 95% CI (–0.05; 0.7); p = 0.02; I^2 = 74%; n = 1006 from 9 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Van der Maas et al. (2016)		SMD = 0.44; 95% CI (–0.14; 1.01); p = 0.06; I^2 = 75%; n = 868 from 8 studies	
		Excluding Outliers	(Gatchel et al. 2009; Monticone et al. 2014)		SMD = 0.13; 95% CI (–0.04; 0.31); p = 0.06; I^2 = 18%; n = 920 from 7 studies	
		Trim and fill analysis			SMD = 0.23; 95% CI (–0.16; 0.65) (Egger. 9 studies. Slope = –2.59, p = 0.02)	
	12+	Main Analysis		$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.34; 95% CI (0.03; 0.65); p = 0.01; I^2 = 75%; n = 1061 from 9 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Monticone et al. (2012), Van der Maas et al. (2016) and Westman et al. (2010)		SMD = 0.40; 95% CI (–0.05; 0.86); p = 0.03; I^2 = 83%; n = 618 from 5 studies	
		Excluding Outliers	Gatchel et al. (2009) and Monticone et al. (2013)		SMD = 0.16; 95% CI (–0.05; 0.38); p = 0.08; I^2 = 50%; n = 905 from 7 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

Follow-up months		Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
<i>Emotional Functioning and Mental Health</i>						
0–3	IMPT versus TAU	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (135)	SMD = 0.36; 95% CI (0.18; 0.54); $p < 0.001$; $I^2 = 30\%$; $n = 1048$ from 12 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Blake et al. (2016), Martins et al. (2014) and Morone et al. (2011)		SMD = 0.35; 95% CI (0.11; 0.59); ($p < 0.001$); $I^2 = 30\%$; $n = 620$ from 6 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
4–11		Trim and fill analysis			SMD = 0.32; 95% CI (0.10; 0.54) (Egger. 12 studies; slope = -0.30 ; $p = 0.15$)	
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.29; 95% CI (0.15; 0.42); $p < 0.001$; $I^2 = 5\%$; $n = 1305$ from 10 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only	Becker et al. (2000), Grahn et al. (1998), Lang et al. (2003), Morone et al. (2011) and Saral et al. (2016)		SMD = 0.24; 95% CI (0.04; 0.44); $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$; $n = 671$ from 5 studies	
12+		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.37; 95% CI (0.06; 0.68); $p = 0.001$; $I^2 = 56\%$ ($p = 0.041$); $n = 665$ from 5 studies	Maybe (3)
		Higher Quality Only	Grahn et al. (2000)		SMD = 0.45; 95% CI (0.08; 0.82); $p = 0.001$; $I^2 = 47\%$; $n = 429$ from 4 studies	
		Excluding Outliers			No outliers to exclude	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

IMPT versus ACGs	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.36; 95% CI (0.02; 0.87); $p = 0.02$; $I^2 = 77\%$; $n = 1190$ from 10 studies	Probably not (4)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009), Becker et al. (2000), 2; Monticone et al. (2012) and Van der Maas et al. (2016)		SMD = 0.58; 95% CI (0.07; 1.09); $p = 0.005$; $I^2 = 82\%$; $n = 618$ from 6 studies	
		Excluding Outliers	Monticone et al. (2013)		SMD = 0.22; 95% CI (−0.02; 0.46); $p = 0.04$; $I^2 = 49\%$; $n = 1100$ from 9 studies	
		Trim and fill analysis			SMD = −0.01; 95% CI (−0.43; 0.40) (Egger. studies = 10. slope = −1.75, $p = 0.18$)	
4–11		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.18; 95% CI (0; 0.36); $p = 0.03$; $I^2 = 26\%$; $n = 1006$ from 9 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Van der Maas et al. (2016)		SMD = 0.25; 95% CI (0; 0.49); $p = 0.02$; $I^2 = 21\%$; $n = 611$ from 6 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.29; 95% CI (−0.18; 0.76); $p = 0.16$; $I^2 = 84\%$; $n = 1110$ from 8 studies	Probably not (5)
12+		Higher Quality Only	(Monticone et al. 2012; Van der Maas et al. 2016; Westman et al. 2010)		SMD = 0.43; 95% CI (−0.34; 1.20); $p = 0.15$; $I^2 = 89\%$; $n = 825$ from 5 studies	
		Excluding Outliers	(Monticone et al. 2013)		SMD = 0.13; 95% CI (0.03; 0.24); $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$; $n = 1020$ from 7 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect, SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
General Health IMPT versus TAU	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.37; 95% CI (0.11; 0.62); $p < 0.001$; $I^2 = 58\%$ ($p = 0.014$); $n = 955$ from 8 studies	Maybe (2)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Björnsdóttir et al. (2016) and Dysvik et al. (2010)		SMD = 0.23; 95% CI (–0.08; 0.54); $p = 0.04$; $I^2 = 13\%$; $n = 401$ from 4 studies	
		Excluding Outliers	Björnsdóttir et al. (2016)		SMD = 0.30; 95% CI (0.06; 0.53); $p = 0.001$; $I^2 = 31\%$; $n = 686$ from 7 studies	
	4–11	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.27; 95% CI (0.04; 0.49); $p = 0.001$; $I^2 = 16\%$; $n = 716$ from 5 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only	Becker et al. (2000) and Lang et al. (2003)		SMD = 0.24; 95% CI (0.05; 0.43); $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$; $n = 416$ from 3 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
	12+	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1)	SMD = 0.43; 95% CI (0.12; 0.74); $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$; $n = 252$ from 2 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only Excluding Outliers			No low—quality studies to exclude NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
IMPT versus ACGs	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.32; 95% CI (–0.23; 0.96); p = 0.18; I^2 = 87%; n = 1030 from 8 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Monticone et al. (2012)		SMD = 0.52; 95% CI (–0.36; 1.4); p = 0.13; I^2 = 91%; n = 522 from 5 studies	
		Excluding Outliers	Monticone et al. (2013)		SMD = 0.03; 95% CI (–0.18; 0.25); p = 0.73; I^2 = 25%; n = 940 from 7 studies	
	4–11	Trim and fill analysis			SMD = –0.69; 95% CI (–1.42; 0.04) (Egger. studies 8. Slope = –4.01, p = 0.20)	Probably not (5)
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.21; 95% CI (–0.12; 0.55); p = 0.12; I^2 = 55%; n = 780 from 6 studies	
12+	Higher Quality Only		Angst et al. (2009) and Becker et al. (2000)		SMD = 0.26; 95% CI (–0.36; 0.87); p = 0.25; I^2 = 66%; n = 479 from 4 studies	Probably not (5)
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
	Main Analysis			⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD = 0.44; 95% CI (–0.3; 1.18); p = 0.37; I^2 = 88%; n = 800 from 5 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Monticone et al. (2012)		SMD = 0.51; 95% CI (–0.43; 1.46); p = 0.13; I^2 = 90%; n = 720 from 4 studies	
	Excluding Outliers	Monticone et al. (2013)			SMD = 0.17; 95% CI (0.03; 0.08); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 710 from 4 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
Overall HRQoL	0–3	Main Analysis	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD = 0.55; 95% CI (–1.22; 2.21); p = 0.08; I^2 = 58% (p = 0.014); n = 827 from 3 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only		No low—quality studies to exclude	
		Excluding Outliers		Not possible due to the small sample size	
	4–11	Main Analysis	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 3)	SMD = 0.11; 95% CI (0.02; 0.19); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 1155 from 3 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only		No low—quality studies to exclude	
		Excluding Outliers		NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
	12+	Main Analysis	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ (1, 2, 3)	SMD = 0.15; 95% CI (–0.24; 0.54); p = 0.11; I^2 = 73%; n = 1206 from 4 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only		SMD = –0.03; 95% CI (–0.13; 0.06); p < 0.001; I^2 = 0; n = 754 from 2 studies	
	Excluding Outliers	Luciano et al. (2013)		SMD = 0.01; 95% CI (–0.13; 0.06); p = 0.81; I^2 = 0; n = 990 from 3 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect, SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
<i>Pain</i>	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.38; 95% CI (0.16; 0.60); $p < 0.001$, $I^2 = 31\%$; $n = 909$ from 7 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Björnsdóttir et al. (2016) and Dysvik et al. (2010)		SMD = 0.25; 95% CI (–0.08; 0.57); $p = 0.016$; $I^2 = 0\%$; $n = 355$ from 2 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
	4–11	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.44; 95% CI (0.06; 0.81); $p = 0.001$; $I^2 = 69\%$; $n = 788$ from 5 studies	Maybe (2)
		Higher Quality Only	Becker et al. (2000), Grahn et al. (1998) and Lang et al. (2003)		SMD = 0.52; 95% CI (–0.57; 1.62); $p = 0.04$; $I^2 = 62\%$; $n = 253$ from 2 studies	
		Excluding Outliers	Becker et al. (2000), Grahn et al. (1998) and Jensen et al. (2001)		SMD = 0.55; 95% CI (0.19; 0.90); $p < 0.001$; $I^2 = 35\%$; $n = 354$ from 2 studies	
	12+	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 4)	SMD = 0.53; 95% CI (–0.16; 1.21); $p = 0.007$; $I^2 = 80\%$; $n = 488$ from 3 studies	Maybe (2) (3)
		Higher Quality Only	Grahn et al. (2000)		SMD = 0.70; 95% CI (0.08; 1.32); $p < 0.001$; $I^2 = 13\%$; $n = 252$ from 2 studies	
		Excluding Outliers	Grahn et al. (2000)		SMD = 0.70; 95% CI (0.08; 1.32); $p < 0.001$; $I^2 = 13\%$; $n = 252$ from 2 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
IMPT versus ACGs	0-3	Main Analysis	⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.31; 95% CI (-0.12; 0.75); $p = 0.10$, $I^2 = 84\%$; $n = 1030$ from 8 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only		SMD = 0.49; 95% CI (-0.17; 1.16); $p = 0.06$; $I^2 = 84\%$; $n = 552$ from 5 studies	
		Excluding Outliers		SMD = 0.11; 95% CI (-0.11; 0.34); $p = 0.24$; $I^2 = 49\%$; $n = 940$ from 7 studies	
		Trim and fill analysis		SMD = 0.25; 95% CI (-0.83; 0.34); (Egger.8 studies. Slope = -1.74, $p = 0.43$)	
4-11	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.20; 95% CI (-0.1; 0.49); $p = 0.10$; $I^2 = 56\%$; $n = 780$ from 6 studies	Maybe (2)
	Higher Quality Only	Angst et al. (2009) and Becker et al. (2000)		SMD = 0.25; 95% CI (-0.02; 0.51); $p = 0.01$; $I^2 = 3\%$; $n = 479$ from 4 studies	
	Excluding Outliers	Angst et al. (2009)		SMD = 0.25; 95% CI (0.05; 0.45); $p = 0.001$; $I^2 = 0\%$; $n = 570$ from 5 studies	
	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD = 0.36; 95% CI (-0.42; 1.13); $p = 0.24$; $I^2 = 91\%$; $n = 801$ from 5 studies	
12+	Higher Quality Only	Monticone et al. (2012)		SMD = 0.49; 95% CI (-0.42; 1.41); $p = 0.14$; $I^2 = 91\%$; $n = 721$ from 4 studies	Maybe (2)
	Excluding Outliers	Jensen et al. (2011) and Monticone et al. (2012, 2013)		SMD = 0.27; 95% CI (0.04; 0.49); $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$; $n = 389$ from 2 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
<i>Social Functioning</i> IMPT versus TAU	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.26; 95% CI (0.02; 0.50); p = 0.01; I^2 = 55% (p = 0.021); n = 955 from 8 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Björnsdóttir et al. (2016) and Dysvik et al. (2010)		SMD = 0.21; 95% CI (–0.13; 0.55); p = 0.09; I^2 = 22%; n = 401 from 4 studies	
		Excluding Outliers	Björnsdóttir et al. (2016)		SMD = 0.17; 95% CI (0; 0.33); p = 0.02; I^2 = 0%; n = 686 from 7 studies	
	4–11	Trim and fill analysis			SMD = 0.02; 95% CI (0.02; 0.5); (Egger.8 studies. Slope = 0.80; p = 0.56)	Probably (1)
		Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 5)	SMD = 0.26; 95% CI (0.11; 0.41); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 952 from 6 studies	
		Higher Quality Only	Becker et al. (2000), Grahn et al. (1998) and Lang et al. (2003)		SMD = 0.24; 95% CI (0.04; 0.44); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 416 from 3 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
	12+	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 4)	SMD = 0.35; 95% CI (–0.16; 0.86); p = 0.03; I^2 = 56%; n = 488 from 3 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Grahn et al. (1998)		SMD = 0.47; 95% CI (–0.37; 1.31); p = 0.008; I^2 = 44%; n = 252 from 2 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

IMPT versus ACGs	Follow-up months		Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
	0–3	4–11					
	Main Analysis	Main Analysis			⊕⊕⊕⊕ (1,2,3,5)	SMD=0.27; 95% CI (–0.18; 0.71); $p=0.17$; $I^2=80\%$; $n=1030$ from 8 studies	Probably not (5)
	Higher Quality Only			Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Monticone et al. (2012)		SMD=0.45; 95% CI (–0.25; 1.16); $p=0.10$; $I^2=84\%$; $n=552$ from 5 studies	
	Excluding Outliers			Monticone et al. (2013, 2014)		SMD=0.06; 95% CI (–0.15; 0.26); $p=0.50$; $I^2=36\%$; $n=920$ from 6 studies	
	Trim and fill analysis					SMD=0.17; 95% CI (–0.31; 0.65); (Egger: 8 studies. Slope= –2.38, $p=0.16$)	
		Main Analysis			⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD=0.18; 95% CI (–0.27; 0.63); $p=0.33$; $I^2=74\%$; $n=862$ from 8 studies	Probably not (5)
	Higher Quality Only			Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Jousset et al. (2004)		SMD=0.42; 95% CI (–0.22; 1.05); $p=0.07$; $I^2=65\%$; $n=479$ from 4 studies	
	Excluding Outliers			Jousset et al. (2004) and Monticone et al. (2014)		SMD=0.15; 95% CI (–0.1; 0.4); $p=0.12$; $I^2=39\%$; $n=760$ from 5 studies	
	Main Analysis				⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD=0.47; 95% CI (–0.17; 1.11); $p=0.04$; $I^2=88\%$; $n=915$ from 6 studies	Maybe (2)
	Higher Quality Only			Monticone et al. (2012)		SMD=0.55; 95% CI (–0.21; 1.31); $p=0.06$; $I^2=90\%$; $n=835$ from 5 studies	
	Excluding Outliers			Monticone et al. (2013)		SMD=0.22; 95% CI (0.01; 0.43); $p=0.008$; $I^2=20\%$; $n=825$ from 5 studies	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
Vitality	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3)	SMD = 0.44; 95% CI (0.1; 0.77); p = 0.001; I^2 = 81%; n = 955 from 8 studies	Maybe (2)
		Higher Quality Only	Angeles et al. (2013), Becker et al. (2000), Björnsdóttir et al. (2016) and Dysvik et al. (2010)		SMD = 0.37; 95% CI (–0.01; 0.63) p = 0.006; I^2 = 17%; n = 401 from 4 studies	
		Excluding Outliers	Björnsdóttir et al. (2016)		SMD = 0.30; 95% CI (0.12; 0.48); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 686 from 7 studies	
	4–11	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3)	SMD = 0.37; 95% CI (0.11; 0.62); p < 0.001; I^2 = 35%; n = 774 from 5 studies	Probably (1)
		Higher Quality Only	Becker et al. (2000), Grahm et al. (1998) and Lang et al. (2003)		SMD = 0.40; 95% CI (0.09; 0.71); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 252 from 2 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
12+	12+	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.38; 95% CI (–0.01; 0.78); p = 0.001; I^2 = 35%; n = 518 from 3 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Grahm et al. (2000)		SMD = 0.49; 95% CI (–0.03; 1.02); p < 0.001; I^2 = 0%; n = 252 from 2 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	

(Continues)

TABLE 6 | (Continued)

	Follow-up months	Analysis type	Removed items	Grade evaluation (categories)	Comparative effect. SMD (95% CI); p ; I^2 ; n	Clinical relevance (Categories)
IMPT versus ACGs	0–3	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.35; 95% CI (–0.07; 0.77); p = 0.06; I^2 = 76%; n = 1030 from 8 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009), Becker et al. (2000) and Monticone et al. (2012)		SMD = 0.53; 95% CI (–0.15; 1.2); p = 0.05; I^2 = 85%; n = 552 from 5 studies	
		Excluding Outliers	Monticone et al. (2013)		SMD = 0.17; 95% CI (0; 0.33); p = 0.02; I^2 = 3%; n = 940 from 7 studies	
		Trim and fill analysis			SMD = –0.25 95% CI (–0.81; 0.32); (Egger: 8 studies. Slope = 1.71 p = 0.27)	
	4–11	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 3, 5)	SMD = 0.25; 95% CI (–0.04; 0.55); p = 0.04; I^2 = 44%; n = 780 from 6 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Angst et al. (2009) and Becker et al. (2000)		SMD = 0.28; 95% CI (–0.19; 0.75); p = 0.10; I^2 = 42%; n = 479 from 4 studies	
		Excluding Outliers			NA—acceptable heterogeneity in the main analysis	
		Trim and fill analysis			SMD = 0.19; 95% CI (–0.21; 0.58); (Egger: 6 studies. Slope = –0.65 p = 0.05)	
	12+	Main Analysis		⊕⊕⊕⊕ (1, 2, 3, 4, 5)	SMD = 0.44; 95% CI (–0.41; 1.29); p = 0.02; I^2 = 90%; n = 800 from 5 studies	Probably not (5)
		Higher Quality Only	Monticone et al. (2012)		SMD = 0.51; 95% CI (–0.59; 1.62); p = 0.20; I^2 = 92%; n = 720 from 4 studies	
		Excluding Outliers	Monticone et al. (2013)		SMD = 0.16; 95% CI (0.03; 0.29); p = 0.001; I^2 = 0%; n = 710 from 4 studies	

Note: Trim fill analyses are only reported in cases where publication bias was indicated for the main analyses. For the Grade Evaluation (categories) Column: ⊕⊕⊕⊕ = Very Low; ⊕⊕⊕ = Moderate; 1 = Study Design, 2 = Risk of Bias, 3 = Inconsistency, 4 = Indirectness, 5 = Imprecision. Clinical Relevance Categories: 1 = Main outcome at least SMD > 0.2 with good heterogeneity and CIs, 2 = Main outcome SMD < 0.2 and/or invalid for heterogeneity and/or CIs, all factors resolved via analysis excluding outliers, 3 = Main outcome < 0.2 and/or invalid for heterogeneity and/or CIs, all factors resolved via analysis of higher quality studies only, 4 Sample n = 10 or greater, trim and fill analysis indicates asymmetry and adjusted model of SMD < 0.2, 5 = main outcome and subsequent sensitivity analyses SMD < 0.2 and have significant problems with heterogeneity and/or CIs (see Appendix S6 for full summary).

TABLE 7 | Overview of clinical relevance outcomes for all outcomes.

Interdisciplinary multimodal pain treatment versus treatment as usual				
	Short	Intermediate	Long	Hypothesis
Established outcomes				
Physical Functioning and Wellbeing	Maybe	Probably Not	Maybe	H1a
Pain	Probably	Maybe	Maybe	H1b
General Health	Maybe	Probably	Probably	H1c
Emotional Functioning and Wellbeing	Probably	Probably	Maybe	H1d
Exploratory Outcomes				
Vitality	Maybe	Probably	Probably Not	H1e
Social Functioning	Probably Not	Probably	Probably Not	H1f
Sleep	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	
Overall HRQoL	Probably Not	Probably Not	Probably Not	
Interdisciplinary multimodal pain treatment versus active control groups				
	Short	Intermediate	Long	Hypothesis
Exploratory Outcomes				
Physical Functioning and Wellbeing	Probably Not	Probably Not	Probably Not	
Pain	Probably Not	Maybe	Maybe	H1j
General Health	Probably Not	Probably Not	Probably Not	
Emotional Functioning and Wellbeing	Probably Not	Probably Not	Probably Not	
Vitality	Probably Not	Probably Not	Probably Not	
Social Functioning	Probably Not	Probably Not	Maybe	H1n
Sleep	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	
Overall HRQoL	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	

H1j. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto ai gruppi di controllo attivo per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: dolore.*

Prove a supporto di H1j sono state riportate al follow-up a medio termine (SMD = 0,20; 95% CI (-0,1; 0,49)) e a lungo termine (SMD = 0,36; 95% CI (-0,42; 1,13)). Le analisi di sensibilità che escludevano gli studi di qualità inferiore (SMD = 0,25; 95% CI [-0,02, 0,51]) e gli outlier significativi (SMD = 0,25; 95% CI [0,05, 0,45]) hanno entrambe prodotto piccoli effetti significativi per il follow-up a medio termine. Data la non significatività dell'analisi principale, l'esito è stato categorizzato come "forse clinicamente rilevante". Per il follow-up a lungo termine, l'analisi di sensibilità che escludeva gli studi di qualità inferiore ha supportato l'analisi principale (SMD = 0,49; 95% CI (-0,42, 1,41)) ma è rimasta non significativa. Entrambe le analisi hanno superato la soglia di eterogeneità ($I^2 > 60\%$). Un'ulteriore analisi di sensibili-

tà che escludeva gli outlier significativi ha indicato un effetto positivo ridotto ma significativo (SMD = 0,27; 95% CI (0,04, 0,49)). Di conseguenza, questo esito è stato categorizzato come forse clinicamente rilevante. In sintesi, il supporto per H1j è stato riscontrato al follow-up a medio e lungo termine, ma non a breve.

H1n. *Il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare offrirà miglioramenti maggiori rispetto ai gruppi di controllo attivo per il dominio della qualità della vita correlata alla salute: funzionamento sociale.*

C'è stato un piccolo effetto positivo significativo a favore dell'intervento rispetto all'ACG al follow-up a lungo termine (SMD = 0,47; 95% CI (-0,17; 1,11)). Le analisi di sensibilità di follow-up che escludevano gli studi di qualità inferiore hanno supportato la direzione, la dimensione e la significatività statistica dell'analisi principale (SMD = 0,55; 95% CI (-0,21; 1,31)). Anche l'analisi di sensibilità secondaria che escludeva gli outlier significativi ha supportato la

direzione, la dimensione e la significatività statistica dell'analisi principale (SMD = 0,22; 95% CI (0,01; 0,43)) e ha abbassato l'I2 al 20%. L'elevata eterogeneità nell'analisi principale impedisce di classificare questo come un piccolo effetto *probabilmente* clinicamente rilevante, tuttavia il supporto e il miglioramento derivanti dalle analisi di sensibilità fanno sì che questo esito sia classificato come *forse* clinicamente rilevante.

Per concludere: le analisi esplorative hanno rivelato nuovi risultati positivi a favore dell'IMPT per quattro esiti in vari punti di follow-up.

H2. *Un numero maggiore di effetti positivi a favore dell'intervento sarà riscontrato nell'analisi che confronta il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare con il trattamento abituale piuttosto che il trattamento del dolore multimodale interdisciplinare rispetto ai gruppi di controllo attivo (Marin et al. 2017).*

Gli esiti che riportano risultati *probabilmente/forse* clinicamente rilevanti a favore dell'IMPT (n = 18) sono stati riscontrati prevalentemente nei confronti con il TAU (n = 14); vedere Tabella 7.

Delle 39 analisi condotte, sette sono state categorizzate come *probabilmente* clinicamente rilevanti, 11 come *forse* clinicamente rilevanti e 21 sono state valutate come probabilmente non clinicamente rilevanti. Nello specifico, risultati positivi che favoriscono l'IMPT rispetto al TAU sono stati riscontrati per:

funzionamento emotivo e salute mentale, dolore e salute generale in tutti i punti di follow-up; funzionamento fisico e benessere al follow-up a breve e lungo termine; vitalità al follow-up a breve e medio termine; e funzionamento sociale al follow-up a medio termine. I confronti con gli ACG hanno indicato che l'IMPT offriva piccoli effetti positivi per dolore e funzionamento sociale al follow-up a lungo termine, funzionamento fisico e benessere al follow-up a medio termine e funzionamento emotivo e salute mentale al follow-up a breve termine.

H3. *Un numero maggiore di effetti positivi a favore del trattamento del dolore multimodale interdisciplinare è atteso al follow-up a breve termine rispetto al follow-up a medio o lungo termine (Chipchase et al. 2013; Williams et al. 2012).*

Non c'è stato un numero significativamente maggiore di esiti favorevoli all'IMPT al breve termine (n = 5), rispetto al medio (n = 7) o al lungo termine (n = 6).

H4. *Interventi di maggiore durata saranno associati a maggiori effetti positivi del trattamento del dolore multimodale interdisciplinare rispetto al trattamento abituale o all'ACG (Romm et al. 2021).*

Infine, in nessuna analisi è stato riscontrato un effetto della durata dell'intervento, indicizzata dal numero di ore del programma. Un esempio degli esiti dell'analisi dei sottogruppi è mostrato nell'Appendice S11, con dettagli completi disponibili su richiesta al primo autore.

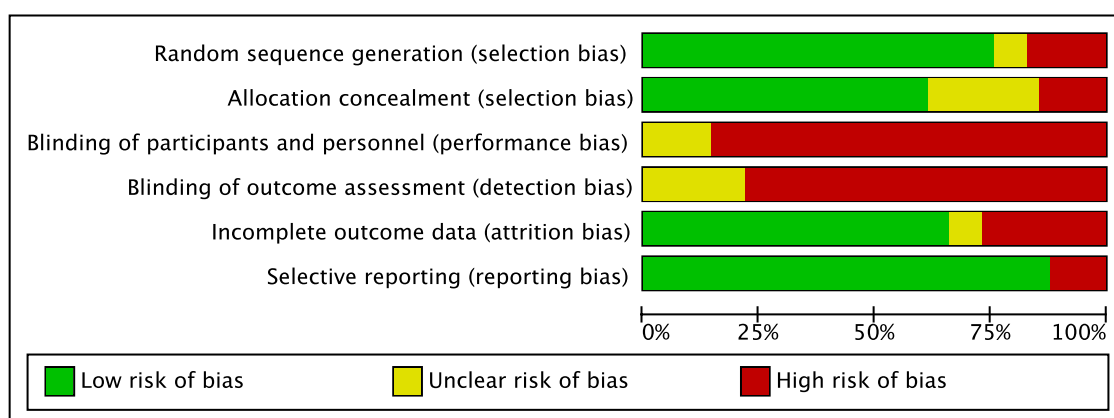
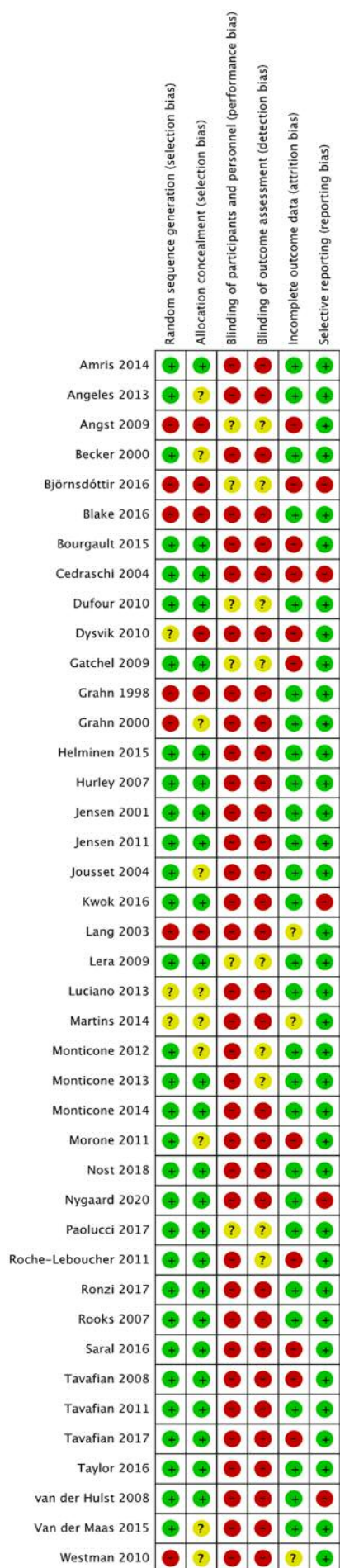


FIGURE 3 | Risk of bias using the GRADE method for all included studies (n = 41).

FIGURE 4 | Individual summary of risk of bias for all studies included in the sample.



3.3 | Rischio di bias (RoB) all'interno degli studi

Il RoB complessivo per gli studi era alto, con la qualità delle prove valutata dal processo GRADE risultata "molto bassa" in tutti gli esiti tranne due (vedere Tabella 6). Le sfide relative all'accecamento dei partecipanti e dei medici (performance bias) sono state una caratteristica costante in tutti gli studi, con 35 valutati ad alto rischio, 6 valutati come non chiari e 0 valutati a basso rischio. Anche il detection bias è risultato problematico, con nessuno studio identificato come a basso rischio, otto valutati come alti e 33 valutati come non chiari. Come si può vedere dalla Figura 3, altri domini del RoB hanno ottenuto punteggi migliori, con il bias di selezione e il bias di segnalazione (reporting bias) che presentano livelli di rischio particolarmente bassi tra gli studi.

Considerando ogni studio incluso separatamente, alcuni performato al di sopra della media nelle categorie RoB (Ronzi et al. 2017; Taylor et al. 2016), ma 12 studi hanno faticato a fornire una spiegazione adeguata di come il bias è stato gestito in almeno quattro delle sei categorie (Björnsdóttir et al. 2016; Lang et al. 2003). Vedere la Figura 4 per una panoramica della valutazione del rischio di bias di ogni studio.

3.4 | Potenziale per una maggiore focalizzazione delle analisi

Gli autori hanno valutato se limitare alcuni aspetti dello studio potesse fornire maggiore chiarezza sulla dimensione o sulla natura degli effetti. Hanno esplorato se limitare l'analisi a una specifica condizione di dolore e a una singola misura validata potesse offrire una migliore intuizione clinica e applicabilità.

Per testare ciò, è stata condotta un'analisi aggiuntiva. Per massimizzare la dimensione del campione disponibile, gli autori si sono concentrati sulla condizione di dolore più comune nel dataset (lombalgia cronica aspecifica) e sulla misura di HRQoL più frequentemente utilizzata (SF-36). Questo approccio ha identificato 12 studi pertinenti, che sono stati poi raggruppati in base ai confronti con il TAU ($n = 5$) o l'ACG ($n = 7$). Il più grande di questi due gruppi è stato selezionato per l'analisi comparativa e ulteriormente separato per punti temporali di follow-up (breve termine: $n = 6$, medio termine: $n = 1$, lungo termine: $n = 5$). Il gruppo

a breve termine aveva un conteggio totale di partecipanti maggiore ed è stato scelto per l'analisi finale, con il funzionamento emotivo e il benessere selezionati come sfera per l'analisi (i dettagli di questo processo e del campione finale sono forniti nell'Appendice S12).

Per illustrare l'impatto di queste restrizioni sull'analisi: nel campione completo di 10 studi (SMD = 0,36; 95% CI (0,02; 0,87); $p = 0,02$; $I^2 = 77\%$); nel campione ristretto di cinque studi (SMD = 0,34; 95% CI (-0,60; 1,27); $p = 0,319$; $I^2 = 84,51\%$). Questi risultati indicano che, nonostante la somiglianza nelle dimensioni dell'effetto riportate, limitare l'analisi a una singola condizione di dolore e a uno strumento di misurazione non ha ridotto l'eterogeneità (I^2) né ha ristretto gli intervalli di confidenza. Di conseguenza, non sono state condotte ulteriori analisi basate su questo approccio restrittivo.

4 | Discussione e conclusione

I trattamenti del dolore multimodali interdisciplinari (IMPT) sono raccomandati per le persone con CP per migliorare la HRQoL (IASP 2024). Questa revisione è la prima a utilizzare sottoscale di HRQoL raggruppate per riportare tutti i domini della HRQoL per l'IMPT nel CP. Abbiamo anche esaminato il gruppo di confronto, la durata del follow-up e l'intensità dell'intervento. I risultati supportano le ipotesi 1a–d secondo cui l'IMPT supererebbe il trattamento abituale (TAU) per funzionamento fisico, dolore, salute generale e funzionamento emotivo (NICE 2021; Romm et al. 2021). Per quanto riguarda le analisi esplorative, i risultati hanno rivelato ulteriori miglioramenti nella HRQoL per il Dolore (rispetto all'ACG al follow-up a breve e intermedio), la vitalità (rispetto al TAU al follow-up a breve e intermedio) e il funzionamento sociale (rispetto sia a TAU che ad ACG); pertanto, vi è stato supporto rispettivamente per H1e, H1f, H1k e H1o. L'ipotesi due, ovvero che l'IMPT avrebbe prodotto effetti più positivi rispetto al TAU (sette probabilmente clinicamente rilevanti) rispetto all'IMPT contro ACG (zero probabilmente clinicamente rilevanti), è stata supportata. Tuttavia, l'ipotesi tre non è stata supportata: non vi è stato un numero maggiore di effetti a breve termine rispetto agli effetti a medio o lungo termine (vedere Tabella 7). Anche l'ipotesi quattro non è stata supportata: interventi di maggiore durata non sono stati associati a maggiori effetti posi-

tivi dell'IMPT rispetto a TAU o ACG. L'eterogeneità era alta e la qualità complessiva delle prove è stata valutata bassa utilizzando i criteri GRADE. Questi punti sono approfonditi di seguito.

La revisione conferma le prove precedenti secondo cui gli IMPT offrono benefici piccoli, ma probabilmente clinicamente rilevanti, rispetto al TAU nella maggior parte dei domini della HRQoL, ma non in tutti. Inoltre, le analisi esplorative suggeriscono miglioramenti in un numero limitato di domini della HRQoL rispetto all'ACG, cosa che le revisioni precedenti non avevano riportato (Romm et al. 2021). La maggiore potenza statistica derivante dalla combinazione di varie sottoscale di HRQoL attraverso più studi può spiegare i nostri nuovi risultati. I risultati hanno supportato l'ipotesi due, mostrando che gli IMPT producono esiti più positivi rispetto al TAU di quanto non facciano se confrontati con gli ACG (Marin et al. 2017). Gli ACG sono spesso inclusi per simulare aspetti dell'intervento e tendono a produrre maggiori effetti placebo, oltre a includere alcune componenti attive (ad esempio, l'esercizio), il che aiuta a spiegare queste differenze (Laursen et al. 2020). Pertanto, alcuni confronti tra IMPT e ACG possono avere meno probabilità di produrre effetti positivi rispetto all'IMPT contro TAU; ad esempio, confrontare l'IMPT con gli ACG, che frequentemente includono l'esercizio, dovrebbe avere meno probabilità di rivelare benefici negli ambiti della vitalità e del funzionamento fisico, come di fatto è avvenuto. Per fornire maggiore chiarezza sui benefici dell'IMPT, raccomandiamo che gli studi futuri includano sia il TAU che l'ACG, ove possibile.

Riguardo all'ipotesi tre, sebbene ci si aspettasse che i risultati più significativi si verificassero ai punti di follow-up più brevi, ciò è avvenuto solo per due esiti nel confronto tra IMPT e TAU: funzionamento emotivo e benessere e vitalità. Al contrario, per la salute generale (IMPT vs TAU) e per il Dolore (IMPT vs ACG) si sono verificati effetti crescenti nel tempo. Questi effetti ritardati possono derivare dal fatto che i partecipanti diventano più abili nell'uso degli strumenti di intervento (Oslund et al. 2009) o riflettere migliori benefici dell'intervento nel tempo (Shaikh e Hapidou 2018). Effetti intermittenti sono stati riscontrati per il funzionamento fisico e il benessere (IMPT vs TAU), il funzionamento sociale (IMPT vs TAU) e il Funzionamento Emotivo e il Benessere

(IMPT vs ACG). Le ragioni potenziali di questi esiti sono meno chiare e richiedono ulteriori indagini ma, a quanto pare, i benefici in alcuni settori appaiono precocemente e vengono mantenuti, mentre altri mostrano modelli di aumento o diminuzione nel tempo. Queste differenze possono riflettere la natura dinamica e variegata non solo delle diverse componenti incluse nell'IMPT, ma anche la natura multidimensionale della HRQoL e del CP, e possono essere indicative dei processi olistici e dinamici operanti all'interno dell'IMPT.

Rispetto all'ipotesi quattro, gli interventi della durata di 100 ore o più non hanno portato a benefici maggiori rispetto a quelli sotto le 30 ore o a quelli tra 31 e 99 ore. Ciò contrasta con i risultati precedenti (Romm et al. 2021). Riflettendo, sebbene le ore totali siano una misura dell'esposizione all'intervento comunemente riportata, esse non tengono conto di altri elementi come l'intensità, che però sono riportati in modo incoerente. La deviazione tra i nostri risultati e quelli di Romm et al. (2021) può anche essere parzialmente collegata alla differenza nell'approccio adottato, con Romm che si è concentrato sul numero di sessioni piuttosto che solo sulla durata. Waterschoot et al. (2014) discutono ulteriormente la necessità di considerare l'interazione tra durata e contenuto per avere un'idea migliore della natura di un intervento. L'evidenza indica che la relazione tra durata, contenuto e numero di sessioni, per citare solo alcuni fattori, è complicata e non lineare (Romm et al. 2021).

Stime elevate di eterogeneità ($I^2 > 60\%$) sono state una caratteristica in 23 delle 39 analisi principali. È stato utilizzato un approccio conservativo per gestire questo aspetto e rafforzare la fiducia nei nostri risultati. Come per Deeks et al. (2023), l'analisi di sensibilità escludendo gli outlier è stata applicata per abbassare l' I^2 . In 14 dei 23 casi, l' I^2 è rimasto alto; nei restanti nove casi, l' I^2 è sceso a sufficienza e il corrispondente esito è stato quindi classificato come forse clinicamente rilevante (vedere Appendice S7). In particolare, l'applicazione dell'analisi di sensibilità non ha mai trasformato un'analisi principale inizialmente non significativa in una positiva; ha solo supportato esiti che già favorivano l'IMPT. Tutte le analisi di sensibilità che hanno portato a una classificazione "forse clinicamente rilevante" hanno riportato dimensioni dell'effetto piccole o medie coerenti con i loro corri-

spondenti effetti principali, ma con valori di I^2 entro i parametri e CI che non incrociavano lo 0. Alcuni esiti, come il dolore rispetto al TAU, erano limitati da un numero esiguo di studi; tali esiti presentavano anche una bassa eterogeneità. Nella maggior parte dei casi ($n = 14$), questo approccio non ha favorito l'IMPT e sottolinea la natura conservativa dell'approccio. In sintesi, nonostante la maggiore eterogeneità, nessun esito ritenuto probabilmente o forse clinicamente rilevante ha violato le soglie di eterogeneità, ha avuto CI che incrociavano lo 0 o ha mostrato $SMD < 0,2$. Di conseguenza, i risultati qui presentati offrono probabilmente una stima affidabile degli effetti.

Le valutazioni GRADE hanno classificato la qualità delle prove come moderata solo per due esiti; i restanti 37 esiti sono stati valutati molto bassi. Una debolezza costante che influenza le valutazioni GRADE è stata il disegno dello studio, specialmente i problemi con l'accecamento dei partecipanti e dei medici. Hohenschurz-Schmidt et al. (2023) discutono questa sfida negli interventi sul dolore non farmacologici, e le nostre analisi supportano che il miglioramento dell'accecamento dovrebbe essere una priorità per la ricerca futura. Per verificare se le prove di bassa qualità influenzassero i risultati, le analisi principali sono state confrontate con le analisi di sensibilità utilizzando solo studi di qualità superiore. I risultati sono stati statisticamente congruenti in 27 casi e incongruenti in sette. In questi casi incoerenti, le analisi di sensibilità erano meno affidabili; ciò era dovuto o a pochi studi (es. dolore TAU breve, $n = 2$), o a un'alta eterogeneità (es. dolore ACG lungo, $I^2 = 91,99\%$), o a intervalli di confidenza che incrociavano lo zero (es. salute generale TAU breve); queste analisi non forniscono indicazioni chiare di divergenza nei risultati tra gli approcci analitici. Pertanto, vi è poca indicazione che la bassa qualità delle prove abbia distorto gli effetti principali o alterato le stime di rilevanza clinica.

Questa revisione presenta due limitazioni principali. Primo, l'eterogeneità nei risultati, che probabilmente è derivata dalle differenze nella popolazione con CP e nel team di erogazione dell'IMPT, e dalle variazioni nelle componenti dell'intervento. Di conseguenza, la revisione ha limitato l'analisi a un gruppo di dolore specifico (Lombalgia) e a una misura (SF-36; vedere Sezione 3.4), ma ciò non ha migliorato la chiarezza dei risultati, probabilmente a causa del ridotto nume-

ro di studi e della dimensione complessiva del campione. Secondo, la generalizzabilità è in qualche modo limitata da un rapporto tra i sessi sbilanciato; il campione totale comprendeva 6613 partecipanti, con 4759 donne. Sebbene un rapporto tra i sessi equilibrato sia spesso preferito nella ricerca, il nostro campione riflette la pratica clinica. Le donne vengono indirizzate più spesso e partecipano maggiormente a questi interventi (Samulowitz et al. 2018), e tendono a riportare una qualità della vita inferiore (Morales-Fernández et al. 2021). La ricerca suggerisce anche che le donne potrebbero trarre maggiori benefici dall'IMPT rispetto agli uomini (Pieh et al. 2012). Nonostante queste limitazioni, i risultati attuali rimangono chiari e robusti.

In conclusione, questa revisione fornisce una valutazione dell'impatto dell'IMPT su tutti i domini della HRQoL per il CP, offrendo confronti sia con il TAU che con l'ACG al follow-up a breve, intermedio e lungo termine. Presenta risultati originali che mostrano miglioramenti in diversi domini della HRQoL, inclusa la superiorità dell'IMPT rispetto agli ACG nel ridurre l'impatto del dolore sulla vita quotidiana — un obiettivo chiave nella gestione del dolore. Questi esiti sono in parte attribuibili ai punti di forza della revisione nell'analisi e nel disegno. Questa revisione è la prima a combinare tutti i dati HRQoL disponibili, creando campioni più ampi che aumentano la potenza statistica. Nonostante una certa eterogeneità, la gestione completa di questa e le robuste analisi di sensibilità hanno ulteriormente ridotto l'incertezza legata agli studi di qualità inferiore (Deckert et al. 2016). Per i professionisti, questi risultati confermano l'uso continuato dell'IMPT per ottenere miglioramenti da piccoli a medi nella HRQoL che sono probabilmente clinicamente rilevanti. I ricercatori sono incoraggiati a collaborare con i clinici per fornire prove più chiare dell'efficacia dell'IMPT riducendo l'eterogeneità.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori

Questo studio è stato principalmente ideato e realizzato da A.T. Tutti gli autori hanno contribuito alla progettazione e all'applicazione di solidi processi di selezione del campione e di estrazione dei dati, e i risultati sono stati esaminati criticamente da tutti gli autori. A.T. ha avuto un ruolo primario nella preparazione del manoscritto, che è stato revisionato da D.S. e F.M. Tutti gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto e si assumono la responsabilità di tutti gli aspetti del lavoro.

Ringraziamenti

Gli autori non hanno nulla da segnalare.

Uso dell'intelligenza artificiale: utilizzata in modo minimo per ottenere concisione e contribuire a ridurre il numero di parole in alcuni passaggi.

Finanziamenti

Gli autori non hanno nulla da segnalare.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

- Amris, K., E. E. Wehrens, R. Christensen, H. Bliddal, and B. Danneskiold-Samsøe. 2014. "Interdisciplinary Rehabilitation of Patients With Chronic Widespread Pain: Primary Endpoint of the Randomized, Nonblinded, Parallel-Group IMPROVe Trial." *Pain* 155, no. 7: 1356–1364. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.012>.
- Angeles, R. N., D. Guenter, L. McCarthy, et al. 2013. "Group Interprofessional Chronic Pain Management in the Primary Care Setting: A Pilot Study of Feasibility and Effectiveness in a Family Health Team in Ontario." *Pain Research & Management* 18, no. 5: 237–242. <https://doi.org/10.1155/2013/491279>.
- Angst, F., M. L. Verra, S. Lehmann, R. Brioschi, and A. Aeschlimann. 2009. "Clinical Effectiveness of an Interdisciplinary Pain Management Programme Compared With Standard Inpatient Rehabilitation in Chronic Pain: A Naturalistic, Prospective Controlled Cohort Study." *Journal of Rehabilitation Medicine* 41, no. 7: 569–575. <https://doi.org/10.2340/16501977-0381>.
- Becker, N., P. Sjögren, P. bech, A. Kornelius Olsen, and J. Eriksen. 2000. "Treatment Outcome of Chronic Non-Malignant Pain Patients Managed in a Danish Multidisciplinary Pain Centre Compared to General Practice: A Randomised Controlled Trial." *Pain* 84, no. 2–3: 203–211.
- Beckie, T. M., and L. A. Hayduk. 1997. "Measuring Quality of Life." *Social Indicators Research* 42, no. 1: 21–39. <https://doi.org/10.1023/A:1006881931793>.
- Björnsdóttir, S. V., M. Arnþórsdóttir, G. Tómasson, J. Triebel, and U. A. Valdimarsdóttir. 2016. "Health-Related Quality of Life Improvements Among Women with Chronic Pain: Comparison of Two Multidisciplinary Interventions." *Disability and Rehabilitation* 38, no. 9: 828–836. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1061609>.
- Björnsson, J. K., K. Tómasson, S. Ingimarsson, and T. Helgason. 1997. "Health-Related Quality of Life of Psychiatric and Other Patients in Iceland: Psychometric Properties of the IQL." *Nordic Journal of Psychiatry* 51, no. 3: 183–191. <https://doi.org/10.3109/08039489709109093>.
- Blake, C., J. Cunningham, C. K. Power, S. Horan, O. Spencer, and B. M. Fullen. 2016. "The Impact of a Cognitive Behavioral Pain Management Program on Sleep in Patients With Chronic Pain: Results of a Pilot Study." *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 17, no. 2: 360–369.
- Bourgault, P., A. Lacasse, S. Marchand, et al. 2015. "Multicomponent Interdisciplinary Group Intervention for Self-Management of Fibromyalgia: A Mixed-Methods Randomized Controlled Trial." *PLoS One* 10, no. 5: e0126324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126324>.
- Bowling, A. 2017. *Measuring Health*. McGraw-Hill Education.
- Cashin, A. G., B. M. Furlong, S. J. Kamper, et al. 2025. "Analgesic Effects of Non-Surgical and Non-Interventional Treatments for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomised Trials." *BMJ Evidence-Based Medicine* 30: 222–232. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2024-112974>.
- Cedraschi, C., J. Desmeules, E. Rapioti, et al. 2004. "Fibromyalgia: A Randomised, Controlled Trial of a Treatment Programme Based on Self Management." *Annals of the Rheumatic Diseases* 63, no. 3: 290–296. <https://doi.org/10.1136/ard.2002.004945>.
- Chipchase, L., D. Sheffield, and P. Hill. 2013. "The Long-Term Effectiveness of Pain Management Programs." In *Pain: International Research in Pain Management*, 175–192. Nova Science Publishers, Inc.
- Cohen, J. 1988. *Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, S. P., L. Vase, and W. M. Hooten. 2021. "Chronic Pain: An Update on Burden, Best Practices, and New Advances." *Lancet (London, England)* 397, no. 10289: 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
- Deckert, S., U. Kaiser, C. Kopkow, F. Trautmann, R. Sabatowski, and J. Schmitt. 2016. "A Systematic Review of the Outcomes Reported in Multimodal Pain Therapy for Chronic Pain." *European Journal of Pain* 20: 51–63. <https://doi.org/10.1002/ejp.721>.
- Deeks, J., J. Higgins, and D. Altman. 2023. "Chapter 10: Analysing Data and Undertaking Meta-Analyses: 10.10.3 Strategies for Addressing Heterogeneity." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (6.4), edited by J. P. T. Higgins and J. Thomas. Cochrane Collaborations. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>.
- Dong, H.-J., B. Gerdle, and E. Dragioti. 2022. "Reported Outcomes in Interdisciplinary Pain Treatment: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials." *Journal of Pain Research* 15: 2557–2576. <https://doi.org/10.2147/JPR.S362913>.
- Dufour, N., G. Thamsborg, A. Oefeldt, C. Lundsgaard, and S. Stender. 2010. "Treatment of Chronic Low Back Pain: A Randomized, Clinical Trial Comparing Group-Based

- Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation and Intensive Individual Therapist-Assisted Back Muscle Strengthening Exercises." *Spine* 35, no. 5: 469–476. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b8db2e>.
- Dysvik, E., J. T. Kvaloy, R. Stokkeland, and G. K. Natvig. 2010. "The Effectiveness of a Multidisciplinary Pain Management Programme Managing Chronic Pain on Pain Perceptions, Health-Related Quality of Life and Stages of Change—A Non-Randomized Controlled Study." *International Journal of Nursing Studies* 47, no. 7: 826–835. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.12.001>.
- Elbers, S., H. Wittink, S. Konings, et al. 2022. "Longitudinal Outcome Evaluations of Interdisciplinary Multimodal Pain Treatment Programmes for Patients with Chronic Primary Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Journal of Pain* 26, no. 2: 310–335. <https://doi.org/10.1002/ejp.1875>.
- Gatchel, R. J., D. D. McGeary, C. A. McGeary, and B. Lippe. 2014. "Interdisciplinary Chronic Pain Management: Past, Present, and Future." *American Psychologist* 69, no. 2: 119–130. <https://doi.org/10.1037/a0035514>.
- Gatchel, R. J., D. D. McGeary, A. Peterson, et al. 2009. "Preliminary Findings of a Randomized Controlled Trial of an Interdisciplinary Military Pain Program." *Military Medicine* 174, no. 3: 270–277. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-03-1607>.
- Grahn, B., C. Ekdahl, and L. Borgquist. 1998. "Effects of a Multidisciplinary Rehabilitation Programme on Health-Related Quality of Life in Patients With Prolonged Musculoskeletal Disorders: A 6-Month Follow-Up of a Prospective Controlled Study." *Disability and Rehabilitation* 20, no. 8: 285–297. <https://doi.org/10.3109/09638289809166084>.
- Grahn, B., C. Ekdahl, and L. Borgquist. 2000. "Motivation as a Predictor of Changes in Quality of Life and Working Ability in Multidisciplinary Rehabilitation: A Two-Year Follow-Up of a Prospective Controlled Study in Patients With Prolonged Musculoskeletal Disorders." *Disability and Rehabilitation* 22, no. 15: 639–654. <https://doi.org/10.1080/096382800445443>.
- Hadi, M. A., G. A. McHugh, and S. J. Closs. 2019. "Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study." *Journal of Patient Experience* 6, no. 2: 133–141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>.
- Helminen, E.-E., S. H. Sinikallio, A. L. Valjakka, R. H. Väisänen-Rouvali, and J. P. Arokoski. 2015. "Effectiveness of a Cognitive-Behavioural Group Intervention for Knee Osteoarthritis Pain: A Randomized Controlled Trial." *Clinical Rehabilitation* 29, no. 9: 868–881. <https://doi.org/10.1177/0269215514558567>.
- Higgins, J. P. T., D. G. Altman, P. C. Gotzsche, et al. 2011. "The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343: d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- Higgins, J. P. T., T. Li, and J. Deeks. 2019. Chapter 6: Choosing Effect Measures and Computing Estimates of Effect. Wiley. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06>.
- Hochheim, M., P. Ramm, and V. Amelung. 2023. "The Effectiveness of Low-Dosed Outpatient Biopsychosocial Interventions Compared to Active Physical Interventions on Pain and Disability in Adults With Nonspecific Chronic Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis." *Pain Practice* 23, no. 4: 409–436. <https://doi.org/10.1111/papr.13198>.
- Hohenschurz-Schmidt, D., J. Draper-Rodi, L. Vase, et al. 2023. "Blinding and Sham Control Methods in Trials of Physical, Psychological, and Self-Management Interventions for Pain (Article II): A Meta-Analysis Relating Methods to Trial Results." *Pain* 164, no. 3: 509–533. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002730>.
- Hurley, M. V., N. E. Walsh, H. L. Mitchell, et al. 2007. "Clinical Effectiveness of a Rehabilitation Program Integrating Exercise, Self-Management, and Active Coping Strategies for Chronic Knee Pain: A Cluster Randomized Trial." *Arthritis & Rheumatism* 57, no. 7: 1211–1219. <https://doi.org/10.1002/art.22995>.
- IASP. 2024. "Pain Management Center—Chapter 1 International Association for the Study of Pain (IASP)." <https://www.iasp-pain.org/resources/toolkits/pain-management-center/chapter1/>.
- IASP. 2025. "Pain Terminology." <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
- Jayadevappa, R., R. Cook, and S. Chhatre. 2017. "Minimal Important Difference to Infer Changes in Health-Related Quality of Life—A Systematic Review." *Journal of Clinical Epidemiology* 89: 188–198. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.06.009>.
- Jensen, C., O. K. Jensen, D. H. Christiansen, and C. V. Nielsen. 2011. "One-Year Follow-Up in Employees Sick-Listed Because of Low Back Pain: Randomized Clinical Trial Comparing Multidisciplinary and Brief Intervention." *Spine* 36, no. 15: 1180–1189. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181eba711>.
- Jensen, I. B., G. Bergström, T. Ljungquist, L. Bodin, and A. L. Nygren. 2001. "A Randomized Controlled Component Analysis of a Behavioral Medicine Rehabilitation Program for Chronic Spinal Pain: Are the Effects Dependent on Gender?" *Pain* 91, no. 1–2: 65–78.
- Jones, I., L. Williams, P. Wilkinson, et al. 2021. Guidelines for Pain Management Programmes for Adults. British Pain Society. https://www.britishtpainsociety.org/static/uploads/resources/files/Guidelines_for_PMP_01082019_xc33xiN.pdf.
- Jousset, N., S. Fanello, L. Bontoux, et al. 2004. "Effects of Functional Restoration Versus 3 Hours Per Week Physical Therapy: A Randomized Controlled Study." *Spine* 29, no. 5: 487–493. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000102320.35490.43>.
- Kaiser, U., C. Kopkow, S. Deckert, et al. 2018. "Developing a Core Outcome Domain Set to Assessing Effectiveness of Interdisciplinary Multimodal Pain Therapy: The VAPAIN Consensus Statement on Core Outcome Domains." *Pain* 159, no. 4: 673–683. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001129>.
- Karimi, M., and J. Brazier. 2016. "Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What Is the Difference?" *Pharmacoeconomics* 34, no. 7: 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
- Kwok, E. Y. T., R. K. C. Au, and C. W. P. Li-Tsang. 2016. "The Effect of a Self-Management Program on the Quality-Of-Life of Community-Dwelling Older Adults With Chronic Musculoskeletal Knee Pain: A Pilot Randomized Controlled Trial." *Clinical Gerontologist* 39, no. 5: 428–448. <https://doi.org/10.1080/07317115.2016.1171818>.
- Lang, E., K. Liebig, S. Kastner, B. Neundörfer, and P. Heuschmann. 2003. "Multidisciplinary Rehabilitation Versus Usual Care for Chronic Low Back Pain in the Community: Effects on Quality of Life." *Spine Journal* 3, no. 4: 270–276. [https://doi.org/10.1016/S1529-9430\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S1529-9430(03)00028-7).
- Laursen, D. R., C. Hansen, A. S. Paludan-Müller, and A. Hróbjartsson. 2020. "Active Placebo Versus Standard Placebo Control Interventions in Pharmacological Randomised Trials." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, no. 7: MR000055. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000055>.
- Lawlis, G. F., R. Cuencas, D. Selby, and C. E. McCoy. 1989. "The Development of the Dallas Pain Questionnaire. An Assessment of the Impact of Spinal Pain on Behavior." *Spine* 14, no. 5: 511–516. <https://doi.org/10.1097/00007632-198905000-00007>.
- Lera, S., S. M. Gelman, M. J. Lopez, et al. 2009. "Multidisciplinary Treatment of Fibromyalgia: Does Cognitive Behavior Therapy Increase the Response to Treatment?" *Journal of Psychosomatic Research* 67, no. 5: 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.01.012>.
- Lins, L., and F. M. Carvalho. 2016. "SF-36 Total Score as a Single Measure of Health-Related Quality of Life: Scoping Review." *SAGE Open Medicine* 4: 2050312116671725. <https://doi.org/10.1177/2050312116671725>.
- Luciano, J. V., R. Sabes-Figuera, E. Cardeñosa, and T. Peñarribia-María. 2013. "Cost-Utility of a Psychoeducational Intervention in Fibromyalgia Patients Compared With Usual Care: An Economic Evaluation Alongside a 12-Month Randomized Controlled Trial." *Clinical Journal of Pain* 29, no. 8: 702–711. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318270f99a>.
- Marin, T. J., D. Van Eerd, E. Irvin, et al. 2017. "Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation for Subacute Low Back Pain." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD002193. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002193.pub2>.
- Martins, M. R. I., C. C. Gritti, R. d. S. Junior, et al. 2014. "Randomized Controlled Trial of a Therapeutic Intervention Group in Patients With Fibromyalgia Syndrome." *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 54, no. 3: 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2013.10.002>.
- Mishra, S. I., R. W. Scherer, P. M. Geigle, et al. 2012. "Exercise Interventions on Health-Related Quality of Life for Cancer Survivors." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8: CD007566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2>.
- Monticone, M., E. Ambrosini, B. Rocca, S. Magni, F. Brivio, and S. Ferrante. 2014. "A Multidisciplinary Rehabilitation Programme Improves Disability, Kinesiophobia and Walking Ability in Subjects With Chronic Low Back Pain: Results of a Randomised Controlled Pilot Study." *European Spine Journal* 23, no. 10: 2105–2113. <https://doi.org/10.1007/s00586-014-3478-5>.
- Monticone, M., P. Baiardi, C. Vanti, et al. 2012. "Chronic Neck Pain and Treatment of Cognitive and Behavioural Factors: Results of a Randomised Controlled Clinical Trial." *European Spine Journal* 21, no. 8: 1558–1566.
- Monticone, M., S. Ferrante, B. Rocca, P. Baiardi, F. D. Farra, and C. Foti. 2013. "Effect of a Long-Lasting Multidisciplinary Program on Disability and Fear-Avoidance Behaviors in Patients With Chronic Low Back Pain: Results of a Randomized Controlled Trial." *Clinical Journal of Pain* 29, no. 11: 929–938. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827fef7e>.
- Morales-Fernández, Á., J. M. Jiménez Martín, M. Vergara-Romero, et al. 2021. "Gender Differences in Perceived Pain and Health-Related Quality of Life in People With Chronic Non-Malignant Pain: A Cross-Sectional Study." *Contemporary Nurse* 57, no. 3–4: 280–289. <https://doi.org/10.1080/10376178.2021.1999836>.
- Morone, G., T. Paolucci, M. R. Alcuri, et al. 2011. "Quality of Life Improved by Multidisciplinary Back School Program in Patients With Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Single Blind Randomized Controlled Trial." *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 47, no. 4: 533–541.
- Mouelhi, Y., E. Jouve, C. Castelli, and S. Gentile. 2020. "How Is the Minimal Clinically Important Difference Established in Health-Related Quality of Life Instruments? Review of Anchors and Methods." *Health and Quality of Life Outcomes* 18, no. 1: 136. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01344-w>.
- NICE. 2021. "Chronic Pain (Primary and Secondary) in Over 16s: Assessment of All Chronic Pain and Management of Chronic Primary Pain. NICE Guideline, NG193." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/resources/chronic-pain-primary-and-secondary-in-over-16s-assessment-of-all-chronic-pain-and-management-of-chronic-primary-pain-pdf-66142080468421>.
- Nøst, T. H., A. Steinsbekk, O. Bratås, and K. Grønning. 2018. "Short-Term Effect of a Chronic Pain Self-Management Intervention Delivered by an Easily Accessible Primary Healthcare Service: A Randomised Controlled Trial." *BMJ Open* 8, no. 12: e023017. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023017>.
- Nygaard, A. S., M. B. Rydningen, M. Stedenfeldt, et al. 2020. "Group-Based Multimodal Physical Therapy in Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 99, no. 10: 1320–1329. <https://doi.org/10.1111/aogs.13896>.
- Olund, S., R. C. Robinson, T. C. Clark, et al. 2009. "Long-Term Effectiveness of a Comprehensive Pain Management Program: Strengthening the Case for Interdisciplinary Care." *Proceedings (Baylor University Medical Center)* 22, no. 3: 211–214.
- Paolucci, T., F. Zangrando, M. Iosa, et al. 2017. "Improved Interoceptive Awareness in Chronic Low Back Pain: A Comparison of Back School Versus Feldenkrais Method." *Disability and Rehabilitation* 39, no. 10: 994–1001. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1175035>.
- Pieh, C., J. Altmepfen, S. Neumeier, T. Loew, M. Angerer, and C. Lahmann. 2012. "Gender

Differences in Outcomes of a Multimodal Pain Management Program." *Pain* 153, no. 1: 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.016>.

Roche-Leboucher, G., A. Petit-Lemanach, L. Bontoux, et al. 2011. "Multidisciplinary Intensive Functional Restoration Versus Outpatient Active Physiotherapy in Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial." *Spine* 36, no. 26: 2235–2242. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182191e13>.

Romm, M. J., S. Ahn, I. Fiebert, and L. P. Cahalin. 2021. "Rehabilitation & Regenerative Medicine Section: A Meta-Analysis of Group-Based Pain Management Programs: Overall Effect on Quality of Life and Other Chronic Pain Outcome Measures, With an Exploration Into Moderator Variables That Influence the Efficacy of Such Interventions." *Pain Medicine* 22, no. 2: 407–430. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa376>.

Ronzi, Y., G. Roche-Leboucher, C. Bègue, et al. 2017. "Efficiency of Three Treatment Strategies on Occupational and Quality of Life Impairments for Chronic Low Back Pain Patients: Is the Multidisciplinary Approach the Key Feature to Success?" *Clinical Rehabilitation* 31, no. 10: 1364–1373. <https://doi.org/10.1177/0269215517691086>.

Rooks, D. S. 2007. "Group Exercise, Education, and Combination Self-Management in Women With Fibromyalgia: A Randomized Trial." *Archives of Internal Medicine* 167, no. 20: 2192. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2192>.

Samulowitz, A., I. Gremyr, E. Eriksson, and G. Hensing. 2018. "'Brave Men' and 'Emotional Women': A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms Towards Patients With Chronic Pain." *Pain Research & Management* 2018: 6358624. <https://doi.org/10.1155/2018/6358624>.

Saral, I., D. Sindel, S. Esmaeilzadeh, A. Oral, and H. O. Sertel-Berk. 2016. "The Effects of Long- and Short-Term Interdisciplinary Treatment Approaches in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial." *Rheumatology International* 36, no. 10: 1379–1389.

Schünemann, H., J. Brożek, G. Guyatt, and A. Oxman. 2013. *GRADE Handbook*. GRADE Working Group. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

Schünemann, H., G. Vist, J. Higgins, et al. 2023. "Chapter 15: Interpreting Results and Drawing Conclusions – 15.5.3.1 Presenting and Interpreting SMDs Using Generic Effect Size Estimates." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons Ltd. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15>.

Shaikh, M., and E. G. Hapidou. 2018. "Factors Involved in Patients' Perceptions of Self-Improvement After Chronic Pain Treatment." *Canadian Journal of Pain* 2, no. 1: 145–157. <https://doi.org/10.1080/24740527.2018.1476821>.

Suurmond, R., H. Van Rhee, and T. Hak. 2017. "Introduction, Comparison, and Validation of Meta-Essentials: A Free and Simple Tool for Meta-Analysis." *Research Synthesis Methods* 8, no. 4: 537–553. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1260>.

Tavafian, S. S., A. R. Jamshidi, and K. Mohammad. 2011. "Treatment of Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial Comparing Multidisciplinary Group-Based Rehabilitation Program and Oral Drug Treatment With Oral Drug Treatment Alone." *Clinical Journal of Pain* 27, no. 9: 811–818. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31821e7930>.

Tavafian, S. S., A. R. Jamshidi, and K. Mohammad. 2017. "Treatment of Low Back Pain: Second Extended Follow Up of an Original Trial (NCT00600197) Comparing a Multidisciplinary Group-Based Rehabilitation Program With Oral Drug Treatment Alone Up to 30 Months." *International Journal of Rheumatic Diseases* 20, no. 12: 1910–1916. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12540>.

Tavafian, S. S., A. R. Jamshidi, and A. Montazeri. 2008. "A Randomized Study of Back School in Women With Chronic Low Back Pain: Quality of Life at Three, Six, and Twelve Months Follow-Up." *Spine* 33, no. 15: 1617–1621. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817bd31c>.

Taylor, S. J. C., D. Carnes, K. Homer, et al. 2016. "Novel Three-Day, Community-Based, Nonpharmacological Group Intervention for Chronic Musculoskeletal Pain (COPERS): A Randomised Clinical Trial." *PLoS Medicine* 13, no. 6: e1002040. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002040>.

Treede, R.-D., W. Rief, A. Barke, et al. 2019. "Chronic Pain as a Symptom or a Disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)." *Pain* 160, no. 1: 19. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>.

van der Hulst, M., M. M. R. Vollenbroek-Hutten, K. G. M. Groothuis-Oudshoorn, and H. J. Hermens. 2008. "Multidisciplinary Rehabilitation Treatment of Patients With Chronic Low Back Pain: A Prognostic Model for Its Outcome." *Clinical Journal of Pain* 24, no. 5: 421–430. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816719f5>.

Van der Maas, L. C. C., A. Köke, M. Bosscher, et al. 2016. "Improving the Multidisciplinary Treatment of Chronic Pain by Stimulating Body Awareness: A Cluster-Randomized Trial." *Clinical Journal of Pain* 31, no. 7: 660–669. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000138>.

Waterschoot, F. P. C., P. U. Dijkstra, N. Hollak, H. J. de Vries, J. H. B. Geertzen, and M. F. Reneman. 2014. "Dose or Content? Effectiveness of Pain Rehabilitation Programs for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review." *Pain* 155, no. 1: 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.006>.

Westman, A., S. J. Linton, J. Öhrvik, P. Wahlén, T. Theorell, and J. Leppert. 2010. "Controlled 3-Year Follow-Up of a Multidisciplinary Pain Rehabilitation Program in Primary Health Care." *Disability and Rehabilitation* 32, no. 4: 307–316. <https://doi.org/10.3109/09638280903095924>.

Wilkund, I. 1990. "The Nottingham Health Profile—A Measure of Health-Related Quality of Life." *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. Supplement 1: 15–18.

Williams, A. C. d. C., C. Eccleston, and S. Morley. 2012. "Psychological Therapies for the Management of Chronic Pain (Excluding Headache) in Adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, no. 11: CD007407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007407.pub3>.

Informazioni di supporto

Ulteriori informazioni di supporto sono disponibili online nella sezione Informazioni di supporto. **Appendice S1:** [ejp70176-sup-0001- AppendiciS1-S12.docx](#).

Dati S1: [ejp70176-sup-0002-DatiS1.docx](#).

- Per essere sempre aggiornato sulle nostre attività



iscriviti
alla newsletter

www.aisd.it

RINNOVA LA QUOTA



ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE
Società scientifica multidisciplinare fondata nel 1976



IBAN: IT 44 J 08327 03239 0000 0000 2154

Nel sito [aisd.it](https://www.aisd.it), [sezione Video]
(accessibile dal menu Documenti)
i soci possono rivedere le registrazioni dei Congressi
dal 2018 al 2025 e tutti i Meet the Expert.
Occorre effettuare il login per accedere.



Due libri sulla storia della nostra associazione entrambi
scaricabili in formato PDF dal link



<https://www.aisd.it/chi-siamo/storia-e-statuto>



dalla **LETTERATURA**

Dolore cronico e disfunzione mitocondriale: quando il metabolismo cellulare diventa un driver della cronicizzazione

Una review pubblicata su Pharmacological Research analizza il ruolo centrale della disfunzione mitocondriale nella fisiopatologia del dolore cronico. Il danno mitocondriale non rappresenta soltanto una conseguenza del dolore cronico, ma uno dei principali motori della sensibilizzazione neuronale e della neuroinfiammazione. L'articolo che segnaliamo aggiorna il quadro dei meccanismi coinvolti e delle potenziali terapie mirate ai pathway energetici cellulari.





Gli autori della review, guidati da Ya-Qun Zhou e Wei Mei Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, sintetizzano le più recenti evidenze sperimentali e traslazionali che collegano alterazioni energetiche cellulari, stress ossidativo, neuroinfiammazione e disfunzione dei circuiti neuro-immuni alle diverse forme di dolore persistente.

Secondo la review, il punto centrale è il fallimento bioenergetico neuronale. Nei neuroni sensitivi, altamente dipendenti dalla fosforilazione ossidativa, il deficit della catena di trasporto degli elettroni determina riduzione della produzione di ATP, perdita dell'omeostasi ionica e aumento dell'eccitabilità neuronale.

Questo squilibrio favorisce allodinia, iperalgesia e attività ectopica spontanea, caratteristiche tipiche del dolore neuropatico. Gli autori sottolineano come il danno mitocondriale coinvolga soprattutto i complessi I e IV della catena respiratoria, ma osservano anche un fenomeno apparentemente paradossale: in alcune condizioni dolorose croniche si sviluppa una "iperattività metabolica maladattativa", con aumento compensatorio della respirazione mitocondriale che finisce comunque per alimentare stress cellulare e sensibilizzazione nocicettiva.

Un secondo asse patogenetico riguarda lo stress ossidativo. La disfunzione della catena respiratoria aumenta la produzione di specie reattive dell'ossigeno di origine mitocondriale (mtROS), superando la capacità tampone dei sistemi antiossidanti endogeni. Le mtROS non rappresentano soltanto un marker di danno cellulare: agiscono come vere molecole di segnalazione pro-nocicettiva,

attivando pathway infiammatori come NF- κ B e MAPK e favorendo sensibilizzazione neuronale, apoptosi e neuroinfiammazione. Il lavoro evidenzia inoltre il ruolo dei canali TRPA1, particolarmente sensibili allo stress ossidativo, nel trasformare il danno redox in segnale doloroso persistente.

Particolarmente rilevante è l'analisi delle alterazioni dell'omeostasi del calcio. I mitocondri, fisiologicamente coinvolti nel buffering intracellulare del Ca^{2+} , in condizioni patologiche sviluppano sovraccarico calcico attraverso l'iperattivazione dell'MCU (mitochondrial calcium uniporter) e la ridotta funzione dei sistemi di estrusione. Il risultato è l'apertura del mitochondrial permeability transition pore (mPTP), il collasso del potenziale di membrana mitocondriale e l'attivazione delle vie apoptotiche neuronali. Gli autori descrivono questo fenomeno come uno dei principali punti di convergenza tra eccitotossicità, stress ossidativo e degenerazione neuronale. La review dedica ampio spazio anche al ruolo immunologico dei mitocondri. In seguito al danno cellulare, componenti mitocondriali come mtDNA, cardiolipina e peptidi formilati vengono rilasciati nel citoplasma e agiscono come mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDAMPs). Questi segnali attivano inflammasomi, in particolare NLRP3, inducendo produzione di IL-1 β e IL-18 e sostenendo una neuroinfiammazione persistente. Un aspetto interessante evidenziato dagli autori è che tali processi non coinvolgono soltanto microglia e cellule immunitarie periferiche, ma avvengono direttamente anche nei neuroni sensitivi.

Dal punto di vista biologico, il lavoro descrive il dolore cronico come una patologia della



“qualità mitocondriale”. Mitofagia inefficiente, ridotta biogenesi e alterazioni della dinamica di fusione/fissione impediscono infatti il ricambio degli organelli danneggiati. L’iperattivazione di Drp1 e la frammentazione mitocondriale emergono come caratteristiche ricorrenti in molte forme di dolore neuropatico, infiammatorio e oncologico. Questo assetto determina accumulo di mitocondri depolarizzati, riduzione dell’efficienza energetica e perpetuazione dei circuiti infiammatori.

Uno dei contributi più utili della review è l’analisi comparativa dei diversi fenotipi di disfunzione mitocondriale nelle principali sindromi dolorose croniche. Nella neuropatia diabetica prevalgono alterazioni della respirazione mitocondriale e frammentazione neuronale; nella chemioterapia-indotta emergono danno ossidativo e degenerazione assonale; nella fibromialgia vengono documentati deficit sistemici di ATP, riduzione del CoQ10 e aumento dei marker infiammatori e ossidativi nel sangue periferico. Anche nel dolore oncologico osseo e nell’osteoartrosi vengono osservati pattern convergenti di neuroinfiammazione mitocondrio-mediata.

Sul piano terapeutico, gli autori delineano un panorama in rapida evoluzione. Diversi approcci sperimentali mirano direttamente ai

mitocondri: antiossidanti mitocondrio-targeted come MitoQ e Mito-TEMPO, modulatori della biogenesi mitocondriale attraverso l’asse PGC-1 α /NRF1/TFAM, agonisti AMPK, inibitori di Drp1, stabilizzatori del mPTP e precursori del NAD⁺ come nicotinamide riboside. Vengono inoltre discussi approcci più innovativi, inclusi nanozimi mitocondrio-selettivi e strategie di trasferimento intercellulare di mitocondri sani da cellule gliali o macrofagi verso neuroni danneggiati.

Pur riconoscendo i limiti dell’attuale evidenza clinica, prevalentemente preclinica, gli autori sostengono che la medicina del dolore stia entrando in una fase di transizione concettuale: dal semplice controllo sintomatico alla modulazione dei meccanismi cellulari che sostengono la cronicizzazione. Alla luce di queste evidenze - commenta il dottor Tommaso Laddomada, terapista del dolore presso il Policlinico di Monza - si evidenzia la necessità di ripristinare la funzione mitocondriale in concomitanza con il trattamento eziologico del dolore e con interventi di neuromodulazione mirati.

In questa prospettiva, biomarcatori mitocondriali, profili metabolici e interazioni neuroglia-immunità potrebbero diventare strumenti centrali per una futura medicina di precisione del dolore cronico.



Fan YL, Dai FY, Wang JY, Dai XY, Song WL, Wu H, Gao SJ, Tao M, Zhang LQ, Liu TZ, Yang SG, Liu DQ, Zhou YQ, Mei W. Mitochondrial dysfunction as a driver of chronic pain: New insights and therapeutic prospects. *Pharmacol Res.* 2026 May;227:108170. doi: 10.1016/j.phrs.2026.108170. Epub 2026 Mar 21. PMID: 41871674.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366182600085X?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=9fc117576e74ea5e

Medicina del dolore e crisi degli oppioidi: è tempo di assumersi la responsabilità

Il position paper pubblicato su *European Journal of Pain* da Ritchie e Forget propone una riflessione critica e, al tempo stesso, programmatica sul ruolo della medicina del dolore nella crisi globale degli oppioidi. Il messaggio è netto: la disciplina non può più limitarsi a gestire il sintomo dolore, ma deve assumere un ruolo centrale nella prevenzione e nel trattamento del disturbo da uso di oppioidi (OUD).





Una crisi anche iatrogena

Nonostante l'aumento esponenziale delle prescrizioni di oppioidi negli ultimi due decenni, il dolore nella popolazione generale non si è ridotto in modo significativo.

Al contrario, tale incremento ha contribuito direttamente a un aumento di morbidità e mortalità, oltre che alla diffusione dell'OD. Gli autori riconoscono esplicitamente una responsabilità della comunità medica: una quota rilevante dei casi di dipendenza si sviluppa infatti in pazienti inizialmente trattati con oppioidi prescritti.

Il dato è particolarmente rilevante se si considera che anche prescrizioni acute, spesso ritenute innocue, possono precedere l'insorgenza di uso problematico. Ne deriva un imperativo etico: integrare sistematicamente la prevenzione dei disturbi da uso di sostanze nella pratica clinica del dolore.

Dolore e dipendenza: un legame bidirezionale

Il lavoro sottolinea la stretta interconnessione tra dolore e OD. La maggior parte dei soggetti con disturbo da uso di oppioidi presenta dolore acuto o cronico, mentre una quota significativa di pazienti trattati con oppioidi sviluppa comportamenti aberranti o criteri diagnostici di dipendenza.

Questa sovrapposizione è ulteriormente complicata dalla presenza frequente di comorbidità psichiatriche (depressione, ansia, disturbo post-traumatico da stress) che amplificano la percezione del dolore e rendono più complessa la gestione clinica.

Ripensare la presa in carico: approccio integrato e stigma-free

Uno dei contributi più rilevanti del position paper riguarda la ridefinizione dell'approccio clinico. Gli autori propongono alcuni principi cardine: identificazione precoce di OD e comorbidità psichiatriche; comunicazione "trauma-informed" e riduzione dello stigma; coinvolgimento attivo del paziente nel processo decisionale; integrazione tra medicina del dolore, servizi per le dipendenze e cure primarie.

Il tema dello stigma è centrale: i bias degli operatori sanitari possono portare a un sotto-trattamento del dolore, innescando un circolo vizioso di sofferenza, sfiducia e ulteriore consumo di sostanze.

Gestione del dolore acuto: continuità terapeutica e strategie opioid-sparing

Nel contesto perioperatorio e acuto, gli autori raccomandano un cambio di paradigma. In particolare: mantenere la terapia agonista (metadone, buprenorfina) durante il ricovero evitare interruzioni che aumentano il rischio di ricaduta adottare strategie multimodali e "opioid-sparing" (paracetamolo, FANS, anestesia loco-regionale, ketamina a basse dosi, adiuvanti). Queste misure risultano fondamentali non solo per il controllo del dolore, ma anche per ridurre il rischio di aggravamento dell'OD.



Prevenzione: dalla prescrizione al sistema

La prevenzione dell'ODU deve estendersi oltre il singolo atto prescrittivo e coinvolgere l'intero sistema sanitario. Tra le raccomandazioni principali: definizione di limiti chiari di indicazione, dose e durata degli oppioidi; riduzione delle dimensioni delle confezioni; restrizione dell'uso di formulazioni a rilascio prolungato; implementazione di programmi di "opioid stewardship" multidisciplinari. Particolare attenzione viene posta al periodo post-dimissione, in cui si concentra una quota significativa di decessi correlati agli oppioidi.

Prospettive future: ricerca e centralità del paziente

Gli autori indicano alcune priorità per la ricerca:

- studi qualitativi sull'esperienza dei pazienti
- maggiore utilizzo di patient-reported outcomes

- analisi di big data per identificare pattern prescrittivi e aree di intervento

La prospettiva è quella di una medicina del dolore sempre più interdisciplinare, orientata alla prevenzione e costruita attorno al paziente.

Conclusioni

Il position paper lancia un messaggio chiaro alla comunità clinica: ignorare la dimensione della dipendenza nella gestione del dolore non è più accettabile. Dolore e ODU rappresentano condizioni intrecciate che richiedono un approccio integrato, competente e privo di stigma. Assumersi questa responsabilità significa trasformare la medicina del dolore da parte del problema a parte della soluzione, con l'obiettivo di garantire cure più sicure, efficaci ed eque.



Ritchie, D., and P.Forget. 2026. Pain Medicine and the Opioid Crisis: Time to Own Our Responsibility! Eur J Pain 30, no. 4: e70263. <https://doi.org/10.1002/ejp.70263>.



Nevralgia post-erpetica: verso un nuovo consenso europeo sul ruolo delle terapie topiche

La nevralgia post-erpetica (PHN) continua a rappresentare una delle sfide più insidiose nella gestione del dolore neuropatico, nonostante la disponibilità di opzioni terapeutiche consolidate. Il recente lavoro pubblicato su Pain Therapy propone un ampio consenso europeo, costruito attraverso metodologia Delphi, con l'ambizione di colmare le persistenti disomogeneità nella diagnosi e nel trattamento e, soprattutto, di ridefinire il posizionamento delle terapie topiche nella pratica clinica.





Una patologia ancora sottostimata

Il primo elemento che emerge con chiarezza dal consenso è il paradosso clinico della PHN: una condizione frequente e altamente invalidante, ma ancora sotto-riconosciuta e sotto-trattata. Il dolore neuropatico persistente che la caratterizza, spesso descritto come urente, trafittivo o “a scossa elettrica”, si associa a una significativa compromissione della qualità di vita, con impatti funzionali e psicologici rilevanti. La European Delphi Consensus Conference conferma una percezione condivisa tra clinici e pazienti: il ritardo diagnostico non è un’eccezione, ma una criticità sistemica. Tale ritardo, legato a una non sempre adeguata raccolta anamnestica o a una scarsa familiarità con i segni del dolore neuropatico, può favorire l’evoluzione verso forme croniche refrattarie, riducendo l’efficacia degli interventi terapeutici.

Il nodo irrisolto delle linee guida

Uno degli aspetti più rilevanti del lavoro riguarda la marcata eterogeneità delle raccomandazioni europee. Se alcune linee guida, come quelle francesi e tedesche, riconoscono alle terapie topiche un ruolo di prima linea nel dolore neuropatico localizzato, altre, come le indicazioni britanniche, continuano a privilegiare i trattamenti sistemici. Questa disomogeneità si traduce in una variabilità pratica che il consenso Delphi tenta esplicitamente di ridurre, proponendo un quadro più coerente e orientato al paziente.

Il riposizionamento delle terapie topiche

Per quanto riguarda una valutazione strategica delle terapie topiche, in particolare dei cerotti medicati a base di lidocaina e dei patch ad alta concentrazione di capsaicina, il

report della Consensus evidenzia tre punti chiave:

- Profilo di sicurezza favorevole, con effetti sistemici minimi e buona tollerabilità, elemento cruciale nei pazienti anziani o polimorbidi;
- Flessibilità d’impiego, anche in combinazione con farmaci sistemici, consentendo una riduzione del carico farmacologico complessivo;
- Razionale fisiopatologico, dato il targeting diretto del dolore periferico localizzato.

In questo contesto, il panel propone un’evoluzione significativa: le terapie topiche non solo come opzione privilegiata nei pazienti fragili, ma come possibile prima linea per l’intera popolazione con PHN, pur riconoscendo che le evidenze comparative restano eterogenee.

Si tratta di una posizione che, pur fondata su consenso esperto più che su evidenza definitiva, riflette una tendenza crescente verso approcci terapeutici più mirati e meno gravati da effetti sistemici.

Prevenzione e diagnosi precoce: priorità strategiche

Accanto al tema terapeutico, il documento sottolinea con forza il ruolo della prevenzione, raccomandando la vaccinazione anti-herpes zoster nei soggetti ≥ 60 anni, in linea con le evidenze di riduzione del rischio di PHN. Tuttavia, i dati riportati indicano una copertura vaccinale ancora sorprendentemente bassa in Europa, segno di una lacuna informativa e organizzativa rilevante.

Parallelamente, emerge la necessità di rafforzare la formazione dei medici di medicina generale, considerati snodo cruciale per una diagnosi tempestiva e per l’avvio precoce del trattamento.



Centralità del paziente e approccio multidisciplinare

Sebbene su di un campione numericamente limitato il lavoro ha integrato anche la prospettiva del paziente. La convergenza tra clinici e pazienti su temi quali la necessità di decisioni condivise, la definizione realistica degli obiettivi terapeutici e l'importanza dell'educazione all'uso dei trattamenti rappresenta un elemento di robustezza metodologica e culturale.

Particolarmente rilevante è l'insistenza su un approccio multidisciplinare nei casi refrattari, che includa competenze neurologiche, algologiche e di supporto psicologico, riconoscendo la complessità bio-psico-sociale del dolore cronico.

Limiti e valore del consenso

Come ogni studio Delphi, anche questo lavoro è esposto a potenziali bias di selezione e di formulazione delle domande. L'elevato livello di consenso raggiunto - 41 su 42 affermazioni tra i clinici - potrebbe riflettere, almeno in parte, una costruzione delle dichiarazio-

ni orientata all'accordo. Tuttavia, la presenza di alcune divergenze (ad esempio sul ruolo dei costi o sull'uso precoce delle terapie topiche nel contesto britannico) suggerisce che il processo abbia mantenuto una certa capacità discriminativa.

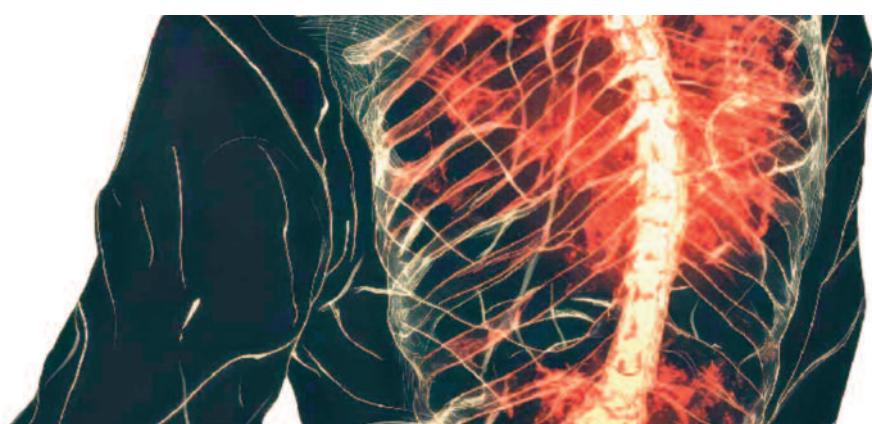
Conclusioni

Questo consenso europeo rappresenta un tentativo solido e pragmatico di armonizzare la gestione della nevralgia post-erpetica, ponendo al centro tre direttrici fondamentali: prevenzione vaccinale, diagnosi precoce e ottimizzazione terapeutica con un rinnovato protagonismo delle terapie topiche.

Pur non sostituendosi alle evidenze derivanti da studi controllati, il lavoro fornisce una cornice interpretativa utile per la pratica clinica quotidiana e per l'evoluzione futura delle linee guida. In un ambito in cui il dolore resta spesso refrattario e la qualità di vita profondamente compromessa, il valore di un consenso strutturato risiede proprio nella sua capacità di orientare decisioni complesse in assenza di certezze definitive.



Truini, A., Bhaskar, A., Fornasari, D. et al. A European Delphi Consensus to Support the Diagnosis, Management, and Appropriate Positioning of Topical Treatments for Postherpetic Neuralgia (PHN). *Pain Ther* (2026). doi.org/10.1007/s40122-026-00834-x



Dolore cronico, la relazione terapeutica come componente attiva della cura



Una review sistematica pubblicata sul Journal of Psychosomatic Research mostra che empatia, alleanza terapeutica e qualità della comunicazione clinica influenzano in modo significativo gli outcome del dolore cronico non oncologico. Dalla psicoterapia alla fisioterapia fino alla medicina del dolore, la relazione paziente-clinico emerge come componente terapeutica attiva, con possibili correlati neurobiologici e implicazioni per la pratica clinica multidisciplinare.



La relazione tra medico e paziente non rappresenta soltanto una cornice comunicativa della cura del dolore cronico, ma potrebbe costituire un vero determinante clinico degli esiti terapeutici. È questa la conclusione centrale della review sistematica pubblicata sul *Journal of Psychosomatic Research*. Il lavoro, coordinato dalla Sezione di Psicologia Clinica del Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento dell'Università di Verona – in collaborazione con la School of Medicine della University of St Andrews e il Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore dell'Università di Verona, analizza in modo esteso il ruolo dell'alleanza terapeutica, dell'empatia clinica e della qualità della relazione interpersonale negli interventi per il dolore cronico non oncologico.

Gli autori partono da una constatazione ormai consolidata nella letteratura internazionale: il dolore cronico è una condizione multifattoriale, influenzata non solo da meccanismi biologici ma anche da componenti psicologiche, relazionali e socioculturali. In questo contesto, molti pazienti riferiscono esperienze negative con il sistema sanitario, caratterizzate da sensazione di non essere creduti, consulti percepiti come frettolosi, informazioni contraddittorie e atteggiamenti stigmatizzanti, soprattutto nei casi in cui non sia identificabile una chiara causa organica.

La review si propone quindi di verificare se e in che misura la qualità della relazione paziente-clinico influenzi gli outcome correlati al dolore. Per farlo, gli autori hanno condotto una revisione sistematica secondo metodologia PRISMA e protocollo PROSPERO, analizzando cinque grandi database internazionali fino a febbraio 2025. Su oltre 3.100 studi inizialmente identificati, 37 lavori quantitativi

sono stati inclusi nell'analisi finale, per un totale di oltre 10.000 pazienti con dolore cronico non oncologico.

Uno degli aspetti più rilevanti del lavoro è l'eterogeneità dei contesti clinici considerati. La relazione terapeutica è stata studiata in interventi psicologici, fisioterapici, medici, riabilitativi, osteopatici, integrati e perfino nell'agopuntura, suggerendo che il fenomeno attraversi trasversalmente discipline e setting differenti. Le dimensioni relazionali analizzate comprendono l'alleanza terapeutica, la fiducia, l'empatia percepita, la sintonizzazione affettiva e la qualità della comunicazione clinica.

Nel complesso, la maggior parte degli studi mostra un'associazione significativa tra qualità della relazione terapeutica e miglioramento degli outcome clinici. I pazienti che riportano livelli più elevati di alleanza terapeutica tendono infatti a presentare riduzione dell'intensità del dolore, minore interferenza funzionale, migliore qualità di vita, maggiore autoefficacia nella gestione della malattia e riduzione del catastrophizing. Questi effetti emergono con particolare coerenza negli interventi psicologici basati su approcci cognitivo-comportamentali e mindfulness.

Tra gli studi discussi, diversi mostrano che la qualità dell'alleanza terapeutica nelle prime fasi del trattamento predice l'andamento clinico successivo. In alcuni trial di terapia cognitivo-comportamentale, punteggi più elevati nelle scale di working alliance risultavano associati a riduzioni significative dell'intensità del dolore e dell'interferenza funzionale. Analogamente, nei programmi di mindfulness e ipnosi clinica, la qualità della relazione terapeutica si correlava a migliori outcome indipendentemente dalla specifica



tecnica utilizzata, suggerendo che il “fattore relazione” possa avere un ruolo autonomo rispetto all’intervento stesso.

Anche nell’ambito della fisioterapia emergono dati particolarmente consistenti. Studi su lombalgia cronica, riabilitazione fisica e telemedicina mostrano che una relazione percepita come collaborativa e validante si associa a minore dolore, riduzione della disabilità e maggiore aderenza terapeutica. In alcuni casi, l’effetto dell’alleanza terapeutica risultava comparabile a quello dell’intensità del trattamento riabilitativo.

La review dedica attenzione anche al ruolo dell’empatia clinica. Diversi lavori indicano che i pazienti trattati da professionisti percepiti come più empatici riportano migliori esiti analgesici, minore catastrophizing e maggiore soddisfazione terapeutica. In uno studio osteopatico, i pazienti seguiti da terapeuti con elevati livelli di empatia mostravano riduzioni del dolore significativamente superiori rispetto a quelli trattati da operatori con bassi punteggi empatici.

Particolarmente innovativi risultano gli studi di neuroimaging inclusi nella review. In alcuni esperimenti sull’agopuntura, la qualità della relazione clinica veniva associata a una maggiore analgesia e a fenomeni di sincronizzazione neurale tra paziente e terapeuta, coinvolgenti regioni cerebrali legate all’empatia e alla cognizione sociale, come insula, corteccia cingolata anteriore e giunzione temporo-parietale. Gli autori interpretano questi dati come possibile evidenza neurobiologica della “sintonizzazione terapeutica”.

Non tutti gli studi, tuttavia, mostrano risultati univoci. In alcune ricerche la relazione terapeutica migliorava la soddisfazione del paziente senza influenzare direttamente

l’intensità del dolore, mentre in altri casi gli effetti risultavano modesti o inconsistenti. Gli stessi autori sottolineano importanti limiti metodologici: forte eterogeneità dei campioni, differenze nelle misure utilizzate per valutare la relazione clinica e prevalenza di studi osservazionali rispetto ai trial randomizzati. Nonostante queste criticità, il messaggio complessivo della review appare chiaro: la relazione paziente-clinico non può più essere considerata un elemento accessorio nella gestione del dolore cronico. Empatia, validazione emotiva, fiducia e condivisione degli obiettivi terapeutici sembrano contribuire concretamente agli esiti clinici, probabilmente attraverso meccanismi psicobiologici complessi che coinvolgono aspettative, regolazione emotiva, stress e modulazione centrale del dolore.

Per la medicina del dolore, il lavoro suggerisce quindi un cambiamento di paradigma. Le competenze relazionali non dovrebbero essere interpretate esclusivamente come qualità comunicative “soft”, ma come componenti terapeutiche misurabili e potenzialmente modificabili, con un impatto reale sugli outcome clinici.



Pasini, I., Donisi, V., Veneziani, E., De Lucia, A., Humphris, G., Schweiger, V., Perlini, C., Del Piccolo, L. The role of the patient-clinician relationship in Chronic Pain Interventions: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 206 (2026), 112643.



Dai meccanismi del dolore alla funzionalità: una prospettiva riabilitativa sulla fibromialgia

L'editoriale pubblicato sull'European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, marzo 2026, a firma di Giovanni Iolascon et al*, analizza la fibromialgia alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi del dolore nociplastico, proponendo una lettura centrata non solo sull'intensità del dolore ma soprattutto sul funzionamento e sulla partecipazione del paziente. La fibromialgia è oggi classificata come condizione di dolore cronico primario caratterizzata da sensibilizzazione centrale, con alterazioni dei sistemi di modulazione del dolore, disfunzioni neuroendocrine e autonome e cambiamenti neurochimici e di connettività cerebrale. Questi meccanismi spiegano la presenza di dolore diffuso, fatica, disturbi del sonno, deficit cognitivi e ipersensibilità multisensoriale anche in assenza di danno tissutale evidente. Attraverso un'attenta valutazione dei meccanismi della trasmissione del dolore è possibile instaurare una terapia mirata e quanto più efficace basata non solo sul sintomo ma sulla vera causa.

Gli autori sottolineano come l'intensità del dolore rappresenti un indicatore insufficiente per valutare la malattia; l'impatto principale riguarda infatti limitazioni nelle attività quotidiane e restrizioni nella partecipazione sociale e lavorativa. In questo contesto, il modello dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) consente di interpretare la fibromialgia come interazione tra menomazioni, fattori personali e ambientali.

L'articolo evidenzia il ruolo centrale della riabilitazione, considerata un intervento biologicamente attivo in grado di modulare i meccanismi neurobiologici del dolore. L'esercizio aerobico e di rinforzo, l'educazione sul dolore e i programmi riabilitativi personalizzati possono migliorare i sistemi inibitori discendenti, favorire neuroplasticità adattativa, ridurre la paura del movimento e migliorare funzione, qualità di vita e partecipazione. Farmacoterapia e riabilitazione vengono quindi considerate strategie complementari. Gli autori concludono che l'integrazione precoce della medicina riabilitativa nei percorsi di cura rappresenta un elemento chiave per una gestione efficace e sostenibile della fibromialgia.



Segnalazione a cura di Tommaso Laddomada

*Iolascon G, Moretti A; Board of Directors of the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). From pain mechanisms to functioning: a rehabilitation perspective on fibromyalgia. Eur J Phys Rehabil Med. 2026 Mar 18. doi: 10.23736/S1973-9087.26.09490-6. Epub ahead of print. PMID: 41848431. <https://www.minervamedica.it/it/riviste/europa-medicophysica/articolo.php?cod=R33Y9999N00A26031802>



SEE YOU IN **GLASGOW 2027** PAIN IN EUROPE **XV**



15TH CONGRESS OF THE
EUROPEAN PAIN FEDERATION EFIC®
21-23 APRIL 2027 | GLASGOW, SCOTLAND



EFIC-CONGRESS.ORG #EFIC2027

49

CONGRESSO
NAZIONALE

AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

WWW.AISD.IT

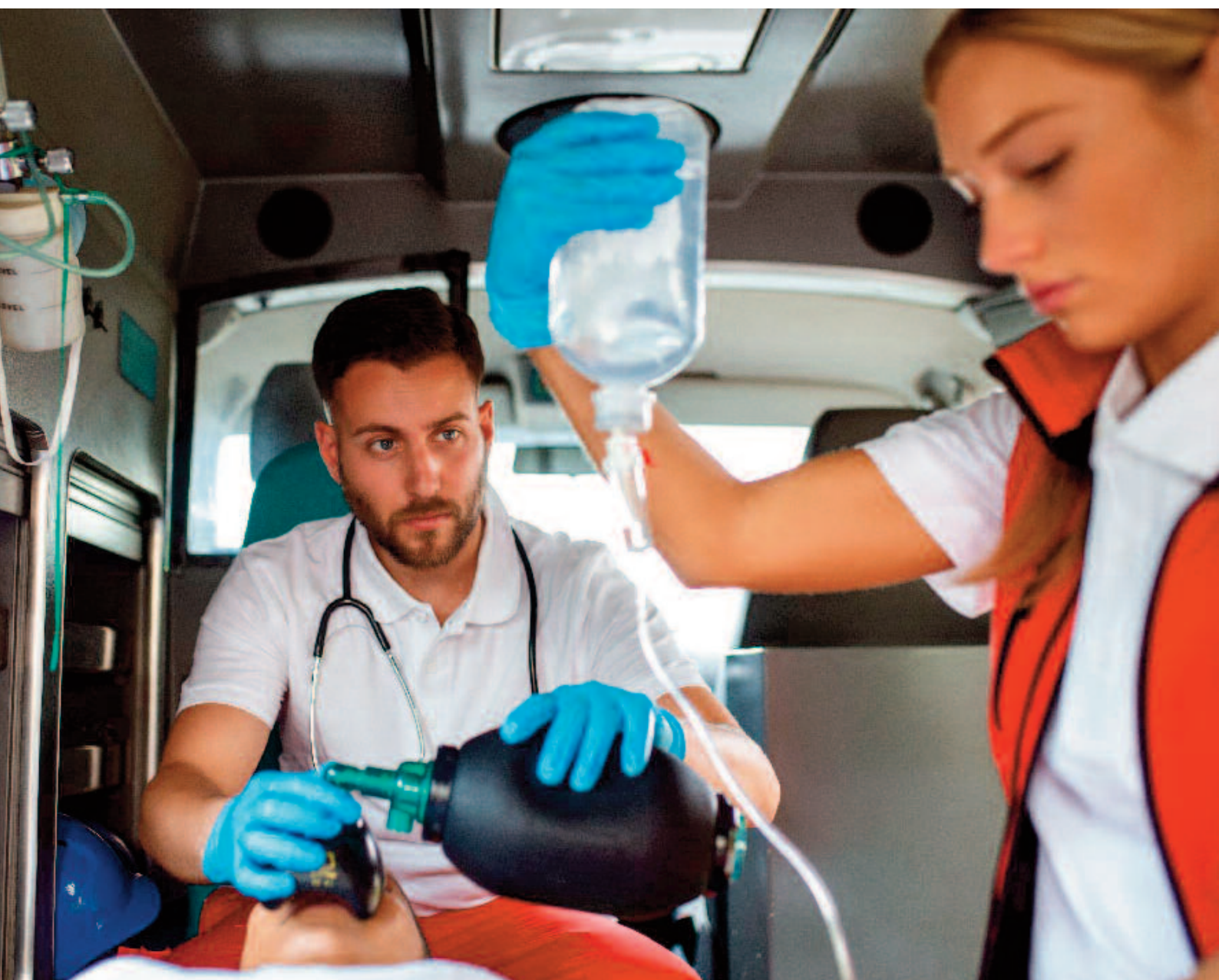
Aci Castello

CATANIA
1-3 OTTOBRE 2026



CALL FOR ABSTRACT

Il dolore prima di tutto: ripensare l'analgesia precoce nella gestione del trauma in emergenza



L'editoriale "Pain first: rethinking early analgesia in emergency trauma care" di Luca Carenzo, Marius Rehn e Martin W. Dünser, pubblicato su *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2026), propone una rivalutazione critica del ruolo dell'analgesia precoce nel trauma in emergenza, con particolare riferimento al contesto preospedaliero.



Razionale e inquadramento del problema

Gli autori muovono dalla persistente prevalenza dell'oligoanalgesia nei sistemi di emergenza, documentata da studi osservazionali anche in contesti sanitari strutturati. La discussione tradizionale sull'analgesia si è concentrata prevalentemente su indicatori di processo (somministrazione del farmaco, tipo di molecola, tempi di erogazione), trascurando esiti realmente centrati sul paziente, quali la riduzione clinicamente significativa del dolore, il controllo dell'ansia e del distress e la qualità complessiva dell'esperienza assistenziale. Il dolore acuto non trattato non rappresenta soltanto una fonte di sofferenza immediata, ma può anche compromettere la cooperazione durante soccorso e trasporto, amplificare la risposta allo stress e influenzare negativamente la memoria dell'evento di cura. Pertanto, gli autori propongono di considerare il sollievo dal dolore come outcome primario e non come intervento accessorio.

L'editoriale commenta due filoni di ricerca recenti pubblicati nella stessa rivista:

- L'impiego del fentanil transmucosale orale (OTFC), analizzato in uno studio osservazionale con attenzione alle differenze per età e sesso.
- L'utilizzo del metossiflurano inalatorio come strategia alternativa per l'analgesia precoce nel trauma.

I risultati suggeriscono che, con adeguata formazione e governance clinica, l'analgesia efficace può essere avviata già al primo contatto con il paziente, anche da parte di personale non medico. In particolare, non sono emerse differenze clinicamente rilevanti in

termini di efficacia o sicurezza tra gruppi demografici, sostenendo un approccio equo e universalistico al trattamento del dolore. Pur riconoscendo i limiti metodologici degli studi osservazionali (bias di selezione, documentazione incompleta, confondimento per indicazione), gli autori richiamano anche evidenze randomizzate che dimostrano la non inferiorità di strategie non endovenose rispetto a quelle endovenose nella fase preospedaliera, con il vantaggio di evitare ritardi legati al reperimento dell'accesso vascolare. Un punto centrale dell'editoriale è l'affermazione che l'analgesia debba iniziare direttamente sulla scena dell'evento, in parallelo alle altre manovre salvavita. La prassi di posticipare il trattamento del dolore fino al completamento della valutazione clinica o all'ottenimento di accessi vascolari riflette una prospettiva centrata sul clinico piuttosto che sul paziente. Secondo gli autori, il riconoscimento del dolore come problema clinico legittimo è sufficiente per giustificare un intervento immediato, anche in assenza di una diagnosi completa.

Vantaggi strategici dell'approccio non endovenoso

L'assenza di necessità di accesso endovenoso rappresenta l'elemento qualificante comune alle strategie analizzate. Questo consente:

- Avvio rapido del trattamento senza prolungare i tempi sulla scena.
- Maggiore applicabilità in contesti con risorse limitate.
- Utilizzo come "ponte" verso eventuale analgesia endovenosa o multimodale successiva.

Nei bambini e nei pazienti con accesso veno-



so difficoltoso, l'analgesia transmurale o inalatoria evita procedure dolorose aggiuntive, riduce l'ansia e facilita la cooperazione. Nelle situazioni con tempo di permanenza inferiore ai cinque minuti (es. traumi penetranti urbani), l'OTFC consente di iniziare il trattamento analgesico senza ritardare l'evacuazione.

Nelle missioni HEMS e nel soccorso alpino, condizioni ambientali avverse e vincoli logistici possono rendere impraticabile l'accesso endovenoso. L'analgesia non EV favorisce la cooperazione del paziente, la sicurezza delle manovre e l'efficienza del recupero.

In incidenti con numerose vittime, le formulazioni non endovenose presentano vantaggi logistici (stoccaggio, trasporto, distribuzione) e possono essere incluse in scorte strategiche per la risposta civile.

Implicazioni cliniche e prospettive future

Gli autori concludono che il problema non risiede nella disponibilità di opzioni terapeutiche, bensì nella persistenza della convinzione che il trattamento del dolore sia secondario rispetto ad altre priorità. La ridefinizione del sollievo dal dolore come outcome centrale e l'abilitazione alla sua erogazione sin dalle prime fasi dell'assistenza rappresentano passaggi fondamentali verso una medicina preospedaliera più efficace, equa e centrata sul paziente. Infine, viene auspicato il rafforzamento della base di evidenze attraverso studi randomizzati ben disegnati, con particolare attenzione a popolazioni sottorappresentate, come quella pediatrica, nelle quali l'analgesia precoce non endovenosa potrebbe offrire benefici specifici.

50° Anniversario della fondazione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



Quando la scienza si fa voce: il linguaggio poetico nella cura

Un articolo pubblicato su Nature affronta un tema tanto inusuale quanto profondamente rilevante per la comunità scientifica e, in particolare, per quella medico-sanitaria: il ruolo della poesia come strumento complementare alla pratica e alla riflessione scientifica.

Attraverso una serie di testimonianze di ricercatori, clinici e scienziati, il contributo evidenzia come la scrittura poetica non rappresenti un'evasione dalla razionalità scientifica, bensì un'estensione della stessa.

In ambito medico cita l'esperienza della dottoressa Danielle Chammas, Università di California, impegnata nelle cure palliative: la poesia emerge come mezzo per elaborare il lutto, accompagnare il paziente e restituire senso umano a momenti di estrema vulnerabilità.

In questo contesto, le humanities si configurano non come accessorie, ma come fondamentali per una pratica clinica autenticamente centrata sulla persona.

Chammas è tra l'altro co-direttrice del programma di Medicina poetica presso l'UCSF MERI Center for Humanity in Healthcare. Il centro mira a creare spazi in cui le voci siano valorizzate, si creino connessioni e si favorisca





la guarigione. Durante gli incontri online settimanali, medici, operatori sanitari, pazienti e membri del pubblico sono invitati ad ascoltare poesie e a scriverne di proprie. I partecipanti provengono da tutto il mondo.

L'articolo amplia poi lo sguardo ad altri ambiti scientifici, dalla matematica all'ingegneria, fino alla biologia, mostrando come la poesia possa facilitare la comprensione di fenomeni complessi, stimolare la creatività e migliorare la comunicazione con il pubblico.

La narrazione del cosiddetto "poetical science", già intuito da Augusta Ada Byron, contessa di Lovelace, sottolinea la possibilità di una sintesi tra immaginazione e rigore, oggi particolarmente necessaria in un'epoca di crescente specializzazione.

Di notevole interesse è anche la dimensione terapeutica della scrittura poetica per gli stessi scienziati. In particolare, emergono temi cruciali per la medicina contemporanea:

il burnout, l'isolamento professionale, le disuguaglianze e la difficoltà di esprimere la propria vulnerabilità.

La poesia si configura così come strumento di resilienza e auto-riflessione, contribuendo al benessere psicologico degli operatori sanitari.

Nel complesso, l'articolo propone una visione integrata della conoscenza, in cui "testa e cuore" non sono in opposizione, ma cooperano. Per la comunità medica, il messaggio è chiaro: coltivare competenze umanistiche, inclusa la scrittura creativa, può arricchire la relazione di cura, migliorare la comunicazione medico-paziente e sostenere la salute mentale dei professionisti.

Si tratta di una lettura stimolante e attuale, che invita a ripensare i confini tradizionali della formazione scientifica e a riconoscere il valore della dimensione umana nella medicina del XXI secolo.

50° Anniversario della fondazione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



La sezione Documenti del sito AISD si rinnova



Pubblicazioni

 Video



AISD

AREA RISORSE EDUCATIVE



Questionari

Linee guida



Dalla nuova pagina **Area risorse educative** si può accedere alle registrazioni dei più recenti congressi, convegni e webinar promossi dall'AISD. Sono inoltre disponibili questionari di valutazione, poster informativi per i pazienti, un elenco delle principali campagne informative e di sensibilizzazione.

La sezione Pubblicazioni soci (lista delle pubblicazioni scientifiche cui i soci AISD hanno collaborato come primi autori o coautori) resta sempre in homepage, ma ora è consultabile anche dalla pagina **Area risorse educative**.

- 
- ✓ Le sezioni **Linee guida**, **Raccomandazioni** e **Consigli di lettura** sono in aggiornamento, ma le abbiamo mantenute comunque disponibili.
 - ✓ Non ultima, la sezione che riassume le caratteristiche essenziali del curriculum di medicina del dolore per i professionisti sanitari.
 - ✓ Le sezioni sono consultabili da tutti, solo le sezioni video sono riservate ai soci, che possono accedervi dopo aver effettuato il login.
 - ✓ Per suggerimenti utili ad arricchire le varie sezioni.
Scrivere a redazione@aisd.it



Dolore cronico in gravidanza: orientarsi nella zona grigia delle evidenze

Perché questo problema clinico, a lungo trascurato, richiede oggi azioni concrete e non soltanto cautela

Il dolore cronico in gravidanza resta uno degli ambiti più delicati della pratica clinica contemporanea. Al clinico si chiede di preservare la funzione materna, ridurre la sofferenza ed evitare rischi fetali non necessari, ma spesso tutto questo deve avvenire senza il supporto di evidenze solide e specifiche per la gravidanza. Come hanno osservato Ray-Griffith e colleghi nel 2018, la gestione del dolore cronico associato alla gravidanza è ancora poco studiata, e questo giudizio resta sorprendentemente attuale. Anche contributi più recenti, come quello di Hutchinson e collaboratori del 2026, mostrano che questi casi continuano a essere affrontati in un contesto in cui il bisogno di decidere è immediato, mentre la base di evidenze rimane incompleta e disomogenea.





Per questo il trattamento del dolore cronico in gravidanza non dovrebbe essere letto solo come un problema di sicurezza farmacologica. È più corretto considerarlo una vera e propria **zona grigia delle evidenze**: uno spazio clinico in cui le decisioni hanno conseguenze rilevanti, ma i fondamenti su cui si basano restano strutturalmente fragili. Il problema non riguarda una singola classe analgesica o uno specifico scenario clinico. Riflette piuttosto un quadro più ampio, segnato da pochi studi specifici per la gravidanza, dati farmacocinetici limitati nelle donne gravide, marcata eterogeneità metodologica, outcome non uniformi e informazioni ancora incomplete sulla sicurezza a lungo termine per la prole. Jankiewicz, Fielder e Warland lo hanno mostrato bene già nel 2015: una volta esclusa la letteratura sul dolore del travaglio e sulla dipendenza da oppioidi, le evidenze realmente pertinenti per il dolore cronico in gravidanza si riducono drasticamente. Anche il nostro

abstract pubblicato al Roma Pain Days 2026 ha utilizzato il termine **evidence grey zone** proprio per descrivere questo scarto tra la complessità delle decisioni cliniche e la debolezza dei dati disponibili.

A complicare ulteriormente il quadro c'è il fatto che l'etichetta "dolore cronico in gravidanza" tende a riunire condizioni molto diverse tra loro. Nella pratica clinica questo spettro comprende low back pain e dolore lombo-pelvico, sindromi muscoloscheletriche croniche, cefalea ed emicrania, dolore neuropatico, fibromialgia e condizioni dolorose preesistenti che proseguono durante la gestazione. Alcune precedono il concepimento; altre emergono o si aggravano in relazione ai cambiamenti biomeccanici, ormonali e funzionali della gravidanza. Raggrupparle sotto un'unica definizione può essere comodo, ma sul piano clinico è fuorviante: si tratta di sindromi che differiscono per meccanismo, severità e implicazioni tera-



Figura 1. Il trattamento del dolore cronico in gravidanza come zona grigia delle evidenze: principali fonti di incertezza e azioni prioritarie per migliorare la guida clinica e la qualità della cura.



peutiche. Ed è proprio questa eterogeneità a rendere inadeguato qualsiasi approccio uniforme.

La conseguenza è che i clinici sono spesso costretti a procedere per estrapolazione, utilizzando dati ricavati da popolazioni o contesti che non sono davvero equivalenti. Hutchinson e colleghi hanno sottolineato nel 2026 che le linee guida sul dolore cronico, in generale, non includono considerazioni specifiche per la gravidanza. Già Black e collaboratori, nel 2019, avevano evidenziato come manchino indicazioni realmente utili ad aiutare il clinico nel bilanciare rischi e benefici sia per la madre sia per il feto. Non si tratta di una semplice lacuna accademica. Significa che le decisioni nella pratica reale possono dipendere troppo da abitudini locali, dalla fiducia del singolo clinico, da un'esperienza frammentaria o da una prudenza difensiva, invece che da un ragionamento coerente e specificamente costruito per la gravidanza.

Ed è qui che la discussione deve diventare più onesta. In gravidanza, la preoccupazione clinica viene ancora troppo spesso formulata quasi esclusivamente in termini di esposizione farmacologica. Eppure la letteratura avverte da anni che esiste anche il fallimento opposto: il **sottotrattamento**. Coluzzi e collaboratori lo affermavano con chiarezza già nel 2014, sostenendo che le donne gravide rischiano di essere sottotrattate proprio per il timore legato all'uso dei farmaci in gravidanza. Malhotra e Khanna hanno ribadito lo stesso concetto nel 2016, sottolineando la necessità di considerare non solo i rischi del trattamento, ma anche quelli del mancato trattamento. In altre parole, la cautela è necessaria, ma da sola non rappresenta una strategia di cura. Quando diventa il riflesso dominante, rischia semplicemente di trasfor-

mare l'incertezza in inerzia clinica.

Questo aspetto è rilevante perché un dolore lasciato insufficientemente controllato in gravidanza non è uno stato clinicamente neutro. Può compromettere il sonno, il tono dell'umore, la mobilità, la funzione quotidiana e l'aderenza ai percorsi di cura; può aumentare il distress psicologico; e può trasformare una gravidanza già complessa in una gravidanza ulteriormente gravata da sofferenza evitabile e da supporto frammentato. Black e collaboratori ricordano esplicitamente che il dolore mal gestito si associa a conseguenze materne avverse, mentre gli strumenti decisionali a disposizione del clinico rimangono inadeguati. Il punto, allora, non è negare che il trattamento comporti rischi. Naturalmente li comporta. Il vero problema è che il campo sembra essersi concentrato così tanto sull'esposizione da non riconoscere il sottotrattamento come un danno clinico rilevante di per sé. La via d'uscita non consiste nel negare l'incertezza, ma nel rispondervi con maggiore rigore clinico. Questo significa anzitutto abbandonare l'idea che il dolore cronico in gravidanza sia un problema terapeutico unico. Non lo è. Il dolore nocicettivo, il dolore neuropatico, le sindromi miste, le cefalee croniche e il dolore muscoloscheletrico pongono problemi differenti e non possono essere gestiti attraverso la dicotomia semplificata tra "sicuro" e "non sicuro". Contano la severità, il peso dei sintomi, l'epoca gestazionale, la storia terapeutica e il contesto clinico complessivo. Una donna che inizia la gravidanza già in trattamento cronico non pone lo stesso problema di una donna che richiede una nuova prescrizione analgesica durante la gestazione, e i due scenari non dovrebbero essere appiattiti sullo stesso piano. Ray-Griffith e colleghi restano utili proprio perché

propongono una visione più contestuale della gestione del dolore cronico in gravidanza, invece di una semplice elencazione farmacologica.

Questo significa anche che il trattamento non farmacologico non dovrebbe più essere considerato un gesto simbolico prima della “vera” terapia. Fa parte della vera terapia. Ma va evitato anche l’errore opposto: quando è realmente necessario, il trattamento farmacologico non dovrebbe essere implicitamente equiparato a un fallimento. Il principio più difendibile è quello della **proporzionalità**: adattare l’intervento al fenotipo di dolore, al peso dei sintomi, al contesto gestazionale, alle priorità materne e alla risposta nel tempo, riconsiderando periodicamente le decisioni invece di trattare la prima scelta come una sentenza definitiva. Il lavoro di Hutchinson è utile proprio perché colloca

strategie farmacologiche e non farmacologiche all’interno dello stesso quadro di ragionamento clinico, anziché presentarle come alternative contrapposte.

Alcuni scenari rendono particolarmente evidente la debolezza dell’assetto attuale. Il dolore neuropatico resta una delle aree più complesse, perché le opzioni terapeutiche sono più limitate e la base di evidenze più fragile. L’esposizione cronica agli oppioidi richiede decisioni sfumate su indicazione, durata, monitoraggio, comorbidità psichiatrica e coordinamento della cura: non slogan, e nemmeno evitamento riflesso. La transizione dalla gravidanza al postpartum e all’allattamento introduce un ulteriore livello di incertezza proprio nel momento in cui la continuità tra specialisti può indebolirsi. In questi contesti, l’approccio multidisciplinare non dovrebbe essere considerato un lusso, ma

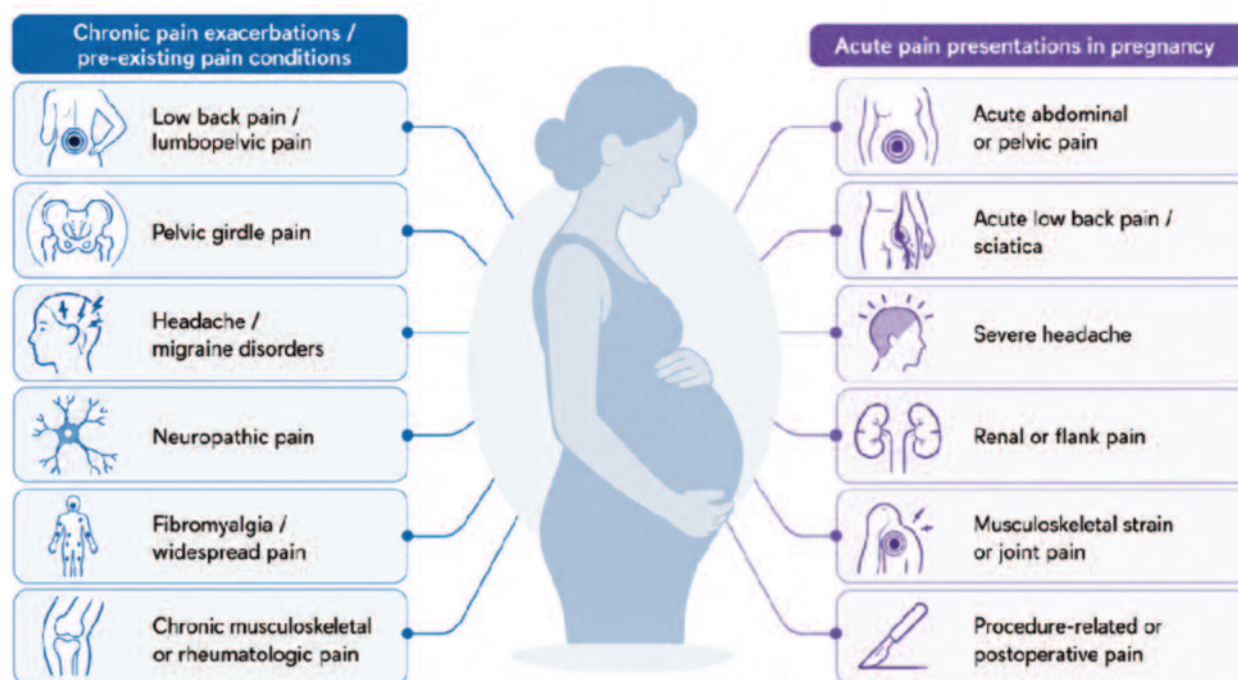


Figura 2. Sindromi dolorose in gravidanza: rappresentazione schematica delle più comuni riacutizzazioni del dolore cronico, delle condizioni dolorose preesistenti e delle manifestazioni acute che possono insorgere durante la gestazione e richiedere una valutazione differenziale e una gestione individualizzata.



uno dei modi più concreti per ridurre l'errore evitabile quando l'evidenza è limitata e la posta clinica è alta.

A questo punto, il campo non ha bisogno dell'ennesimo richiamo generico al fatto che "servono più studi". Questo viene ripetuto da anni. Ciò che serve è un'**agenda d'azione più specifica**. In primo luogo, gli studi prospettici specifici per la gravidanza devono diventare una priorità, non un'appendice problematica della ricerca sul dolore. In secondo luogo, gli outcome materni, fetali, neonatali e a lungo termine dovrebbero essere standardizzati meglio, in modo da rendere le evidenze più confrontabili e più utili alla sintesi clinica. In terzo luogo, le raccomandazioni rivolte ai clinici dovrebbero evolvere da semplici elenchi di cautele a veri strumenti di supporto decisionale. Infine, il dolore cronico in gravidanza dovrebbe essere riconosciuto come un'area in cui il **sottotrattamento è esso stesso un problema di sicurezza del paziente**. Non si tratta di dettagli marginali, ma delle condizioni minime necessarie per far uscire questo

tema dalla sua attuale zona grigia.

Per i non specialisti, il messaggio pratico è semplice. La gravidanza non dovrebbe essere un contesto in cui il ragionamento analgesico venga sospeso per paura. Né dovrebbe restare un territorio clinico in cui il peso dell'incertezza ricade quasi interamente sul singolo prescrittore e sulla paziente. Le evidenze sono ancora incomplete, ma il passo successivo non può essere la passività. Servono una migliore traduzione clinica delle evidenze già disponibili, una migliore produzione di quelle che ancora mancano e quadri decisionali più utili per la personalizzazione della cura. Fino ad allora, la posizione più difendibile non è né l'eccesso di sicurezza né la rinuncia terapeutica, ma un giudizio clinico attivo, strutturato e centrato sulla paziente.

**Giulia Di Giuseppe, Ilaria Olivieri,
Chiara Angeletti**

*Dip.to Anestesia, Terapia intensiva
e Terapia del dolore, Ospedale
Mazzini, Teramo*



- Black E, Khor KE, Kennedy D, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. Pain Pract. 2019;19(8):875-899. doi:10.1111/papr.12814
- Di Giuseppe G, Olivieri I, Angeletti C. Chronic Pain Treatment During Pregnancy: Navigating the Evidence Grey Zone. *Advancements in Health Research*. 2026; abstract, DOI: 10.4081/ahr.2026.157.
- Hutchinson, L., Petrosellini, C., McGuckin, D., O'Carroll, J., Siassakos, D. and Bampoe, S. (2026), The management of chronic pain in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 28: 16-29. <https://doi.org/10.1111/tog.70025>
- Jankiewicz A, Fielder A, Warland J. Chronic Pain Management in Pregnancy: A Review of the Literature. *Canadian Journal of Midwifery Research and Practice*. 2015.
- Ray-Griffith SL, Wendel MP, Stowe ZN, Magann EF. Chronic pain during pregnancy: a review of the literature. *Int J Womens Health*. 2018;10:153-164. Published 2018 Apr 9. doi:10.2147/IJWH.S1518



**IASP 2026 WORLD
CONGRESS ON PAIN**
Bangkok, Thailand • 26-30 October



**AISD****GRUPPO GIOVANI
AISD**

Nasce il Gruppo Giovani AISD

Con grandissimo piacere annunciamo la costituzione del Gruppo Giovani dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

Da tempo l'AISD investe molte risorse per sensibilizzare e formare i giovani professionisti sanitari, offrendo l'opportunità di partecipare ai Congressi e a progetti di studio. Era quindi arrivato il momento di dare voce e rappresentatività ai tanti soci giovani che ci seguono.

Come da recente delibera del Consiglio Direttivo è stato condiviso e approvato il regolamento operativo del Gruppo, che ovviamente si ispira ai principi dello statuto.

Prevista inoltre la possibilità di lavorare a stretto contatto e in sinergia con il Direttivo, con dei propri rappresentanti.

Sarà riservato anche uno spazio autogestito durante il Congresso nazionale, saranno incoraggiate e accolte idee per webinar e incontri con gli esperti su tematiche specifiche.



Per far parte del Gruppo basta essere soci in regola con la quota associativa e chiedere l'adesione registrandosi a questo link, <https://www.aisd.it/notizie/3021-nasce-il-gruppo-giovani-aisd> o inviando una mail a soci@aisd.it





10 marzo 1976 - 10 marzo 2026



Gli archetipi del dolore: una storia millenaria

La lectio magistralis di Stefano Coaccioli al convegno per il 50° AISD.

La registrazione e le diapositive sono disponibili online per i soci

FIRENZE



Il dolore non è soltanto un sintomo. Non è semplicemente un segnale biologico, un impulso nervoso o una risposta fisiologica dell'organismo. Il dolore è una delle esperienze più profonde e universali dell'essere umano, un elemento che attraversa la storia, la filosofia, la religione, la psicologia e la medicina. È da questa consapevolezza che prende avvio la lectio magistralis del professor Coaccioli, intitolata "Gli archetipi del dolo-

re, una storia millenaria", una riflessione intensa e multidisciplinare che intreccia medicina, antropologia, filosofia e mito per restituire al dolore la sua dimensione autenticamente umana.

Fin dalle prime battute della relazione, il professor Coaccioli colloca la medicina all'interno di una cornice etica ed esistenziale. La professione medica, spiega, non può ridursi a tecnica o protocollo: nasce da una missione, da

una vocazione, da una passione che guida il medico nella cura dell'altro. La clinica moderna si muove così dentro una tensione continua tra motivazioni e aspettative: da un lato la volontà del paziente di migliorare, guarire o almeno alleviare la propria sofferenza; dall'altro l'incertezza che inevitabilmente accompagna ogni percorso terapeutico.



Secondo Stefano Coaccioli, il dolore cronico rappresenta oggi una delle grandi sfide della medicina contemporanea. Non trattare adeguatamente il dolore significa esporre il paziente a conseguenze sistemiche che coinvolgono apparato cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, immunitario, ma anche identità personale, autostima e qualità della vita. Per questo motivo il dolore deve essere affrontato attraverso una visione complessa e multilivello, nella quale le risorse biologiche si integrano con quelle psicologiche, relazionali e sociali.

L'archetipo: dalle idee platoniche alla medicina moderna

Il cuore teorico della lectio ruota attorno al concetto di archetipo. Coaccioli ricostruisce

con rigore storico le radici filosofiche del termine, richiamando l'etimologia greca: *arché*, origine o principio, e *typos*, modello. L'archetipo è dunque un modello originario, universale, distinto dallo stereotipo che invece rappresenta una semplice riproduzione meccanica. La riflessione conduce inevitabilmente a Platone e alla teoria dell'iperuranio: quel luogo metafisico in cui risiedono le idee pure, immutabili, perfette. Gli archetipi diventano così strutture profonde dell'esperienza umana, principi che orientano la comprensione della realtà e che attraversano culture, religioni e civiltà differenti.

Il professore ricorda come questo concetto sia stato elaborato anche dai filosofi neoplatonici Plotino e Proclo e successivamente ripreso da Sant'Agostino nella tradizione cristiana. Ma la sua analisi non resta confinata alla filosofia occidentale: vengono evocati anche i sistemi simbolici e spirituali delle culture sudamericane, indoasiatiche e buddhiste, nelle quali il dolore assume spesso una funzione trasformativa e iniziatica.

Carl Gustav Jung e gli archetipi della psiche

Uno dei momenti più significativi della relazione è dedicato a Carl Gustav Jung, il grande psicoanalista svizzero che più di ogni altro ha sviluppato il concetto moderno di archetipo. Coaccioli distingue, seguendo Jung, gli archetipi strutturali della psiche - l'Ombra, l'Anima, il Sé, la Persona - dagli archetipi universali come la Grande Madre, il Padre, il Vecchio Saggio o il Bambino Divino. Queste figure simboliche, spiega, abitano profondamente l'esperienza umana e guidano il modo in cui interpretiamo il dolore, la fragilità, il cambiamento e la guarigione. Particolarmente suggestiva è la riflessione

sugli archetipi dell'orfano e del distruttore, figure associate ai traumi e alle fratture esistenziali. Il trauma crea vuoto, discontinuità, perdita di senso; ma proprio attraverso questo processo può nascere una trasformazione. Il dolore, dunque, non è soltanto distruzione: può diventare occasione di crescita e consapevolezza.

Il professore richiama anche le teorie di Eckhart Tolle sul "corpo del dolore", quell'entità psichica composta da sofferenze emotive accumulate nel tempo. Un riferimento che si collega direttamente alla pratica clinica contemporanea, soprattutto in ambiti come la fibromialgia, dove spesso la sofferenza fisica emerge dopo traumi emotivi profondi.

Il dolore come esperienza antropologica

La lectio si amplia poi verso una dimensione antropologica. Coaccioli cita gli studi dell'antropologo francese David Le Breton, secondo il quale il dolore può assumere significati radicalmente diversi: strumento di potere se inflitto, sofferenza se subito, prova iniziatica o esperienza di resistenza in molte culture tradizionali. In questa prospettiva, il dolore smette di essere un semplice fatto clinico e diventa un linguaggio culturale, simbolico, sociale. Ogni civiltà costruisce infatti i propri modi di rappresentare, raccontare e interpretare la sofferenza.

Chirone e il mito del "guaritore ferito"

La figura mitologica di Chirone, il centauro saggio e benevolo della tradizione greca, maestro di Asclepio è il simbolo archetipico del "guaritore ferito". Secondo Jung, spiega Coaccioli, il vero terapeuta non è colui che

resta distante dalla sofferenza, ma chi ha attraversato la propria ferita ed è riuscito a integrarla. Chirone, pur essendo immortale, porta dentro di sé una ferita insanabile: proprio questa sofferenza lo rende capace di comprendere e curare il dolore altrui.

È una metafora potentissima della professione medica. Il terapeuta autentico non si nasconde dietro una neutralità fredda o burocratica, ma entra in risonanza con il paziente. La sua fragilità non rappresenta debolezza, bensì una possibilità di empatia profonda. Stefano Coaccioli insiste molto su questo passaggio: la medicina contemporanea deve abbandonare definitivamente il modello paternalistico. Il paziente non può più essere un soggetto passivo chiamato semplicemente ad "aderire" alle prescrizioni; deve diventare alleato del medico, compartecipe del percorso terapeutico.

Medicina narrativa e medicina della complessità

L'ultima parte della relazione affronta uno dei temi più attuali della medicina contemporanea: la medicina narrativa e la scienza della complessità. La malattia non può essere compresa attraverso una visione riduzionista. L'essere umano è un sistema dinamico complesso nel quale fattori biologici, psicologici, sociali e relazionali interagiscono continuamente. Per spiegare questo concetto il professore cita l'immagine dello stormo di storni: un sistema nel quale il comportamento collettivo non è semplicemente la somma dei singoli individui, ma qualcosa di nuovo e irriducibile.

Allo stesso modo, il dolore di un paziente non può essere interpretato soltanto attraverso esami diagnostici o parametri biologici. È

necessario ascoltare la storia della persona, le sue paure, le sue aspettative, il suo linguaggio emotivo. Qui entra in gioco la medicina narrativa, definita non come alternativa alla medicina scientifica, ma come ampliamento dei suoi confini umani.

La relazione medico-paziente diventa allora il luogo fondamentale della cura. Comunicare, ascoltare, comprendere il racconto della sofferenza: sono questi gli strumenti che permettono di costruire una vera alleanza terapeutica.

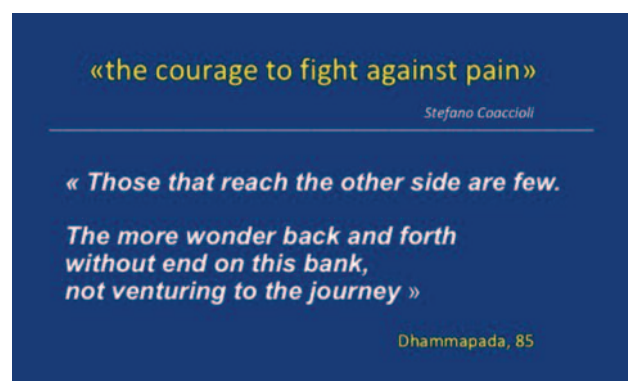


Il coraggio di attraversare il dolore

Nel finale della lectio, Coaccioli richiama una frase del Dhammapada, il testo sacro della tradizione buddhista: pochi riescono davvero a raggiungere "l'altra sponda", mentre la maggior parte resta sulla riva senza affrontare il viaggio. E quindi non cercano di comprendere cosa c'è al di là della riva, al di là del fiume o al di là del mare, che come dice la preghiera del marinaio, che il mare che le nazioni unisce e non divide.

È una conclusione profondamente simbolica. Curare il dolore significa avere il coraggio di

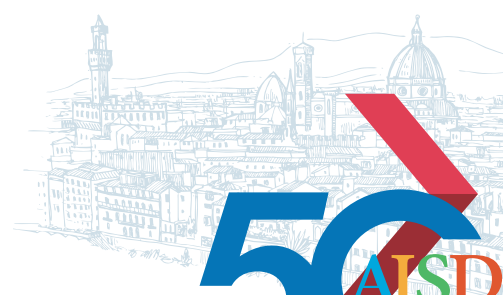
attraversarlo, di comprenderne il significato più profondo, di riconoscerne la dimensione umana e trasformativa. La medicina non può limitarsi a combattere i sintomi: deve prendersi cura della persona nella sua interezza. Ridurre la sofferenza, migliorare la qualità della vita, proteggere la dignità del paziente e costruire relazioni autentiche diventano così gli obiettivi più alti dell'arte medica.



La lectio magistralis si conclude con un auspicio semplice ma potente: essere sempre più uniti, medici e pazienti, nella comune battaglia contro il dolore. Un messaggio che restituisce alla medicina la sua dimensione più autentica: quella di un incontro umano fondato sull'empatia, sull'ascolto e sulla condivisione della fragilità.



Stefano Coaccioli, già professore associato presso la Facoltà di Medicina, sede di Terni, dell'Università degli Studi di Perugia, è stato Direttore del Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche, Direttore di Medicina Interna, Reumatologia e Medicina del Dolore, Ospedale "Santa Maria", Terni. Presidente dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore dal 2018 al 2020. Attualmente membro del Consiglio dei past president, nel Direttivo AISD





Il dolore e l'evoluzione del cervello umano

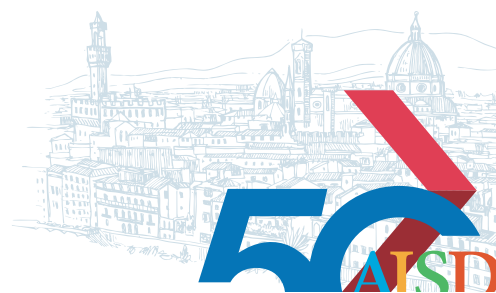


La lectio magistralis di Telmo Pievani tra biologia, imperfezione e storia evolutiva



Che cos'è davvero il dolore? Un semplice sintomo biologico? Un meccanismo di difesa selezionato dall'evoluzione? Oppure il risultato complesso di milioni di anni di compromessi, adattamenti e imperfezioni che hanno plasmato il corpo e il cervello umano?

È attorno a queste domande che si è sviluppata la lectio magistralis del professor Telmo Pievani, filosofo della scienza ed evoluzionista, Università di Padova. Una relazione rigorosa e affascinante, capace di attraversare biologia evolutiva, neuroscienze, antropologia e filosofia della scienza per proporre una lettura radicalmente nuova del dolore umano. Come ha spiegato il presidente AISD, Diego Fornasari, introducendo Pievani, si è voluto dare inizio al convegno per festeggiare i 50 anni di AISD con una lettura del professor Pievani, un filosofo della scienza e personalità nel campo dell'evoluzione, perché è proprio nello spirito dell'AISD l'idea di interdisciplinarietà che va anche al di là dei confini della clinica, che riguarda il sapere.



Fin dall'inizio del suo intervento, Pievani chiarisce il punto di vista da cui intende affrontare il tema: quello delle "cause remote", tipico dell'approccio evoluzionistico. La medicina studia cosa accade nel corpo e nel cervello quando si prova dolore; l'evoluzionista, invece, si chiede perché il dolore si sia evoluto, quale funzione abbia avuto nella storia naturale e quali compromessi biologici lo abbiano reso possibile.

Il dolore oltre il funzionalismo

Per decenni, spiega Pievani, l'interpretazione dominante del dolore in ambito evoluzionistico è stata essenzialmente funzionalista: il dolore sarebbe un sistema di allarme sviluppato per difendere l'organismo da pericoli e danni potenziali. Ma oggi questa visione appare insufficiente. Esistono infatti profonde discrepanze tra intensità del dolore e gravità della malattia; esiste una differenza cruciale tra percezione dolorosa e coscienza del dolore; esiste un'enorme variabilità individuale. Tutti elementi che rendono difficile ridurre il dolore a una semplice funzione adattativa. Per questo motivo, sostiene Pievani, la biologia evolutiva contemporanea sta progressivamente abbandonando le spiegazioni lineari e semplicistiche, aprendosi invece a una concezione della natura umana fatta di vincoli, compromessi e imperfezioni.

L'evoluzione umana non è stata un progresso lineare

Uno dei passaggi più affascinanti della lectio riguarda la ricostruzione dell'evoluzione umana. Pievani demolisce immediatamente l'idea tradizionale di un'evoluzione lineare e progressiva culminata nell'Homo sapiens. La storia umana, spiega, è stata invece un

"cespuglio evolutivo": una ramificazione complessa di oltre venticinque specie umane differenti sviluppatesi nel corso di circa sei milioni di anni.

L'Homo sapiens non rappresenta il punto finale di una scala ascendente, ma soltanto "l'ultimo ramoscello recente" di questa enorme diversificazione biologica. Nato in Africa circa 300 mila anni fa, l'uomo moderno è una specie evolutivamente giovanissima.

Questa prospettiva cambia radicalmente il modo di guardare al cervello umano e al dolore: entrambi non sono il risultato di una progettazione perfetta, ma l'esito contingente di una lunga storia di adattamenti spesso incompleti.

Il "dilemma ostetrico": il prezzo evolutivo del cervello umano

Uno dei temi centrali della relazione è il cosiddetto "dilemma ostetrico", cioè il problema evolutivo legato al parto umano. Secondo Pievani, la storia del dolore del parto è uno degli esempi più chiari di compromesso evolutivo. Circa 2,5 milioni di anni fa, nel genere Homo iniziano ad agire contemporaneamente due grandi pressioni selettive: il bipedismo e l'aumento delle dimensioni cerebrali.

Da un lato, la postura eretta richiede una riorganizzazione radicale del corpo: il bacino deve sostenere il peso verticale e non può allargarsi oltre una certa misura senza compromettere la locomozione. Dall'altro lato, il cervello umano comincia a crescere rapidamente, triplicando il proprio volume nel giro di un milione di anni.

Nasce così un conflitto anatomico straordinario: come far passare attraverso un canale del parto relativamente stretto neonati con teste sempre più grandi?

La soluzione evolutiva, spiega Pievani, è stata

un compromesso imperfetto e doloroso: la nascita precoce dei cuccioli umani, il cui cervello continua a svilupparsi per gran parte dopo il parto. Il neonato umano nasce quindi in una condizione di estrema fragilità rispetto ad altri mammiferi. È un adattamento costosissimo dal punto di vista biologico e sociale, perché richiede lunghissime cure parentali e una complessa organizzazione cooperativa del gruppo. Eppure proprio da questa “imperfezione” è derivato uno dei più grandi vantaggi evolutivi della nostra specie: un cervello estremamente plastico, capace di apprendere, imitare e sviluppare cultura.

Il cervello umano come “accrocco evolutivo”

Rita Levi-Montalcini definiva il cervello umano un “accrocco”. Pievani utilizza questa immagine per spiegare come il cervello non sia una macchina perfetta progettata in modo razionale, ma il risultato di continui rimaneggiamenti evolutivi.

Le strutture cerebrali più antiche convivono e interagiscono con quelle più recenti. Parti nate per funzioni primitive vengono progressivamente riadattate a compiti nuovi. L’evoluzione, sottolinea il professore, non lavora come un ingegnere che costruisce da zero: opera modificando materiali preesistenti, con tutti i vincoli e le imperfezioni che ne derivano. Ed è proprio questa imperfezione ad aver reso possibile la straordinaria creatività umana.

Cooperazione, paura e neuroscienze sociali

Pievani affronta poi un altro grande tema dell’evoluzione umana: la cooperazione. Dal punto di vista darwiniano, osserva, la coope-

razione rappresenta apparentemente un paradosso, perché la selezione naturale sembrerebbe favorire comportamenti egoistici. Eppure la natura è piena di altruismo e collaborazione.

La spiegazione moderna risiede nella cosiddetta “selezione multilivello”: gruppi capaci di cooperare hanno avuto un vantaggio evolutivo rispetto a gruppi composti prevalentemente da individui egoisti. Ma anche qui emerge un compromesso doloroso.

Pievani racconta un celebre esperimento neuroscientifico nel quale soggetti sottoposti a risonanza magnetica funzionale osservavano volti appartenenti a gruppi etnici differenti dal proprio. In una prima frazione di secondo si attivava immediatamente l’amigdala, struttura cerebrale associata alla percezione del pericolo; solo successivamente intervenivano le aree corticali deputate all’interpretazione razionale del contesto. Questo fenomeno, spiega Pievani, mostra la coesistenza di due livelli evolutivi: uno antico, rapido e istintivo; l’altro più recente, culturale e razionale.

Ma la scoperta più importante riguarda il ruolo della cultura: quando ai soggetti venivano mostrati volti di persone celebri e amate appartenenti ad altri gruppi etnici, l’amigdala non si attivava. È la dimostrazione neuroscientifica che l’esperienza culturale può modulare le reazioni istintive più profonde del cervello umano.

Il “mismatch evolutivo”: quando il corpo non è più adatto al mondo che ha creato

Uno dei concetti più potenti della lectio è quello di “mismatch evolutivo”, definito da Pievani come una sorta di “jet lag biologico”. Il corpo umano si è evoluto in ambienti com-

pletamente diversi da quelli attuali. Ma la specie umana, a differenza delle altre, ha modificato radicalmente il proprio ambiente attraverso tecnologia, urbanizzazione, alimentazione e cultura. Nasce così uno scarto tra biologia ed ecosistema contemporaneo.

Pievani porta l'esempio del metabolismo umano: per milioni di anni accumulare rapidamente zuccheri e grassi era un vantaggio fondamentale in contesti caratterizzati da scarsità alimentare. Oggi, immersi nell'abbondanza calorica, lo stesso adattamento produce obesità, diabete e malattie metaboliche. Anche molte forme di disagio contemporaneo, suggerisce implicitamente il professore, potrebbero essere interpretate come conseguenze di questa profonda asincronia tra evoluzione biologica e ambiente moderno.

I tumori come sistemi evolutivi

Nella parte finale della relazione, Pievani affronta uno dei campi innovativi della biologia contemporanea: lo studio dei tumori come sistemi evolutivi. Le cellule tumorali, spiega, si comportano come popolazioni darwiniane: accumulano mutazioni, si diversificano, competono tra loro e si adattano persino alle terapie. Ma il problema più interessante è un altro: perché il cancro esiste dal punto di vista evolutivo?

Secondo la prospettiva illustrata il tumore rappresenterebbe una sorta di "ritorno all'egoismo cellulare primitivo". Le cellule multicellulari del nostro organismo vivono normalmente dentro un sistema cooperativo estremamente sofisticato; quando alcuni meccanismi di controllo falliscono, certe cellule tornano a comportarsi come organismi unicellulari interessati esclusivamente alla propria proliferazione.

Anche qui, dunque, il dolore e la malattia

emergono da un conflitto tra livelli evolutivi differenti: quello della singola cellula e quello dell'organismo nel suo insieme.

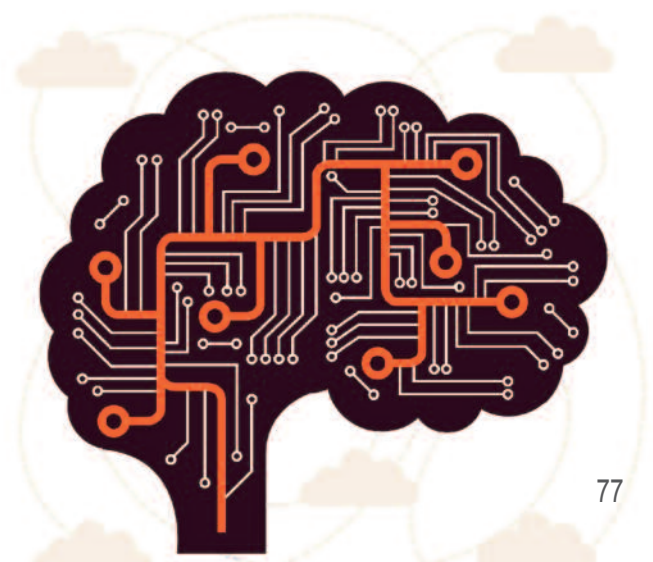
Una nuova idea di dolore

L'essere umano non è una macchina perfetta. È il risultato di una lunga storia di compromessi evolutivi, di adattamenti parziali, di soluzioni imperfette ma sufficientemente efficaci da permettere la sopravvivenza. Anche il dolore, dunque, non può essere compreso soltanto come sintomo o errore biologico. È parte integrante di questa storia complessa, inscritta nei vincoli stessi dell'evoluzione.

Il cervello umano, il parto, la cooperazione sociale, le paure istintive, i tumori: tutto racconta la stessa verità fondamentale. La vita non costruisce perfezione; costruisce equilibri provvisori. Ed è forse proprio da questa imperfezione strutturale, fragile, dolorosa e creativa, che nasce l'umanità stessa.



Telmo Pievani è professore Ordinario presso il Dipartimento di Biologia dell'Università degli studi di Padova, dove ricopre la prima cattedra italiana di Filosofia delle Scienze Biologiche. Presso lo stesso Dipartimento dal 2012 insegna anche Bioetica e Divulgazione naturalistica. Dal 2016 al 2023 è stato Delegato del Rettore per la Comunicazione Istituzionale e la Divulgazione scientifica dell'Università degli studi di Padova. Dal 2017 al 2019 è stato Presidente della Società Italiana di Biologia Evoluzionistica, il primo filosofo della scienza a ricoprire questa carica. Dal 2024 è visiting scientist presso l'American Museum of Natural History di New York



www.aisd.it

