UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021
Campus Universitario di Savona

Gestione clinica del paziente con Acute Vestibular Syndrome (AVS): una revisione narrativa

Patient Management with Acute Vestibular Syndrome (AVS): a Narrative Review

Candidato:
Dott. Ft. Giacomo Fiacca

Relatore:
Dott. Ft, OMPT Simone De Luca

Abstract

Background: Nell'arco della vita la prevalenza del sintomo vertiginoso si aggira intorno al 30% con maggiore frequenza all'interno dei reparti di medicina d'emergenza.
L'impatto della vertigine sulla qualità di vita del paziente risulta essere significativo, essa determina una limitazione delle attività della vita quotidiana nell'80% dei pazienti e un assenza lavorativa nel 41% dei casi.
In particolare, l'Acute Vestibular Syndrome (AVS) è una delle sindromi vestibolari caratterizzata da un senso di vertigine continua con esordio acuto e improvviso, che può durare da giorni a settimane.
L'eziologia più comune è imputabile alla neurite vestibolare, patologia di natura periferica, tuttavia può sottendere altre cause gravi tra cui l'ictus del circolo vascolare posteriore e la sclerosi multipla.
Gli esami strumentali come risonanza magnetica (RMN), tomografia computerizzata (TAC) e l'angiografia non forniscono informazioni rilevanti in questa popolazione di pazienti nella fase acuta d'insorgenza dei sintomi.
Nonostante i seguenti dati, il 12% dei costi del pronto soccorso è rappresentato proprio dall'utilizzo di esami strumentali, di cui la TAC ne rappresenta il 75%.

Obiettivi: L'obiettivo di questa Tesi è quello di revisionare la letteratura in merito alle proposte d'intervento di riabilitazione vestibolare applicata ai pazienti affetti da sindromi vestibolari in fase acuta, al fine di formulare delle raccomandazioni per la pratica clinica.
Il secondo scopo è quello di indagare l'utilizzo del cluster diagnostico HINTS, valutarne l'applicabilità, la riproducibilità e l'accuratezza nella fase di triage per i pazienti affetti da AVS.

Metodi: La ricerca è stata condotta esclusivamente dall'autore coadiuvato dal Relatore di Tesi nei database biomedici Medline, Cochrane library e PEDro, al fine di individuare studi che:
1) includessero adulti con AVS; 2) indagassero l'utilizzo del cluster HINTS confrontato con la RMN.
Inoltre, anche studi che: 1) includessero pazienti con età>18 aa; 2) affetti da sindromi vestibolari in fase acuta; 3) indagassero l'efficacia degli interventi della riabilitazione vestibolare confrontata con il trattamento farmacologico e/o altre tipologie di trattamento.
La stringa di ricerca è stata costruita utilizzando i seguenti termini MeSH e parole libere correlati a "Acute Vestibular Syndrome", "Vestibular Neuritis", "Rehabilitation" combinati con gli operatori booleani AND e OR.
La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata attraverso l'utilizzo della *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)* e la *A MeaSurement Tool to Assess systematic Review (AMSTAR 2).* La sintesi dei risultati è stata di carattere qualitativo.

Risultati: Tra i 1033 studi identificati, 28 corrispondevano ai criteri d'inclusione definiti dallo studio in essere. La qualità metodologica degli studi era variabile, ma in tutti è stato individuato un certo rischio di bias.
La popolazione degli studi di intervento presi in esame risulta disomogenea.
Gli interventi dei sette studi analizzati vanno dalla terapia farmacologica confrontata con la riabilitazione vestibolare alla riabilitazione vestibolare virtuale confrontata con la standard.

Conclusioni: I risultati evidenziano come la riabilitazione vestibolare non presenti differenze se paragonata alla terapia farmacologica con corticosteroidi.
Inoltre, risultati preliminari emergono nei confronti dalla riabilitazione vestibolare virtuale, la quale risulta maggiormente efficace della riabilitazione vestibolare standard.
Infine, il cluster HINTS rappresenta lo strumento con maggiore accuratezza diagnostica nel differenziare l'eziologia dei pazienti affetti da AVS, tuttavia risulta essere uno strumento operatore-dipendente pertanto l'accuratezza dei risultati dipende dell'operatore sanitario che lo somministra.
Futuri studi sono raccomandati per indagare con l'efficacia della riabilitazione vestibolare utilizzando una popolazione omogenea e ben definita.
Inoltre, sono raccomandati studi che indaghino la possibilità di una formazione dell'operatore sanitario che somministra HINTS valutando se è possibile raggiungere l'accuratezza necessaria per generalizzare l'applicabilità di quest'ultimo.

Keywords: *Acute Vestibular Syndrome; Vestibular Neuritis; HINTS; Rehabilitation.*

Indice

1. Introduzione 6

1.1 Vertigo o Dizziness 6

1.2 Epidemiologia Sindromi Vestibolari 7

1.2 Classificazione 8

1.2.1 Trigged Episodic Vestibular Syndrome 9

1.2.2 Spontaneus Episodic Vestibular Syndrome 10

1.2.3 Acute Vestibular Syndrome 11

1.3 Pronto Soccorso e Acute Vestibulare Syndrome 12

1.4 Razionale 13

2. Materiali e Metodi 14

2.1 Premessa 14

2.2 Quesito Clinico 14

2.3 Stringa di Ricerca 15

2.4 Criteri di Eleggibilità degli studi 16

2.5 Processo di selezione degli studi 18

2.6 Critical Appraisal degli studi selezionati 18

2.7 Sintesi degli studi 20

3. Risultati 21

3.1 Selezione degli studi 21

3.2 Caratteristiche degli studi 22

3.4 Interventi Diagnostici 23

3.5 Interventi Terapeutici 24

3.6 Misure di Outcome e follow-up 24

3.7 Risultati dei singoli studi 37

4. Discussione *41*

4.1 Sintesi delle evidenze 41

4.2 Implicazioni cliniche 43

4.3 Limiti della Revisione Sistematica 45

4.4 Indicazioni per la ricerca futura 46

5. Conclusioni *47*

6. Finanziamento: *48*

7. Bibliografia *49*

Appendice: *52*

1. Protocollo di Revisione Sistematica 52

1.1 Razionale 52

1.2 Quesito Clinico 52

1.3 Stringa di Ricerca 53

2. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 56

Indice Figure

Figura 1: " Frequenza epidemiologica delle sindromi vestibolari" (Strupp et al) 8

Figura 2: Classificazione su parametri temporali, sintomatologici e fattori scatenanti delle sindromi vestibolari (Strupp et al) 10

Figura 3: Valutazione dell'affidabilità del singolo studio attraverso lo strumento AMSTAR 2 (Shea et al) 19

Figura 4: Items critici dello strumento di critical appraisal AMSTAR 2 (Shea et al) 20

Figura 5: Reporting della strategia di ricerca secondo il "Prisma Flow Diagram 2009", in cui sono riportati gli studi inclusi e scartati e le relative motivazioni. 22

Figura 6: Algoritmo per escludere cause centrali nel paziente affetto da AVS. (Eldow et al) 44

Figura 7: Algoritmo diagnostico prodotto per differenziare il paziente affetto da AVS (Venhovens et al) 45

Indice Tabelle

Tabella 1: Termini e stringhe di ricerca attraverso il metodo PICO 15
Tabella 2: Criteri d'inclusione ed esclusione della revisione sistematica 17
Tabella 3: Sintesi degli studi RCT inclusi nello studio 25
Tabella 4: Sintesi delle revisioni incluse nello studio 26
Tabella 5: Sintesi degli studi osservazionali inclusi nello studio 28
Tabella 6: Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi tramite il Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomzied trial (Rob2). 33
Tabella 7: Riassunto del Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 35
Tabella 8: Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi tramite lo strumento "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews" – AMSTAR 2) 35
Tabella 9: Sintesi del "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews" – AMSTAR 2 37

1. Introduzione

1.1 Vertigo o Dizziness

L'orientamento spaziale e quindi l'equilibrio sono garantiti da un insieme complesso di multi-componenti: le informazioni fornite da ciascun componente, centrale o periferico, vengono integrate, processate nel sistema nervoso centrale (SNC) e confrontate con gli input provenienti dagli sotto-componenti di questo sistema integrato.

I sottosistemi in questione sono: il subsistema vestibolare (labirinto, organi vestibolari, utricul, sacculo e canali semicircolari); il subsistema visivo e il subsistema somatosensoriale.

Se gli input ricevuti dalle componenti elencate risultano coerenti con le altre informazioni ricevute verrà garantita la funzione richiesta, se invece uno dei subsistemi risulta alterato il risultato sarà un'incoerenza informativa a livello del sistema nervoso centrale (SNC) che se mantenuta può generare sintomi come la vertigine [(1)].

Il termine vertigine unico nella lingua italiana viene distinto in due termini nella lingua inglese: vertigo e dizziness che hanno un'accezione leggermente diversa in base alla percezione soggettiva del paziente. La prima, infatti, viene descritta come una sensazione di movimento della testa o del corpo, includendo una falsa sensazione di rotazione e una sensazione di caduta, mentre la seconda viene definita come la sensazione di un orientamento spaziale disturbato/alterato in assenza di movimento, spesso riferita dal paziente come sensazione di stordimento, di testa leggera, ma non una vera e propria "vertigine" [(2)].

Tuttavia diversi studi [(2)- (3)] evidenziano la difficoltà del paziente nel descrivere la qualità del sintomo vertiginoso, in particolare nello studio in esame è stato chiesto al paziente di descrivere la qualità della propria vertigine più volte nell'arco di dieci minuti, in questo lasso di tempo il paziente ha cambiato descrizione nel 50% dei casi [(4)].

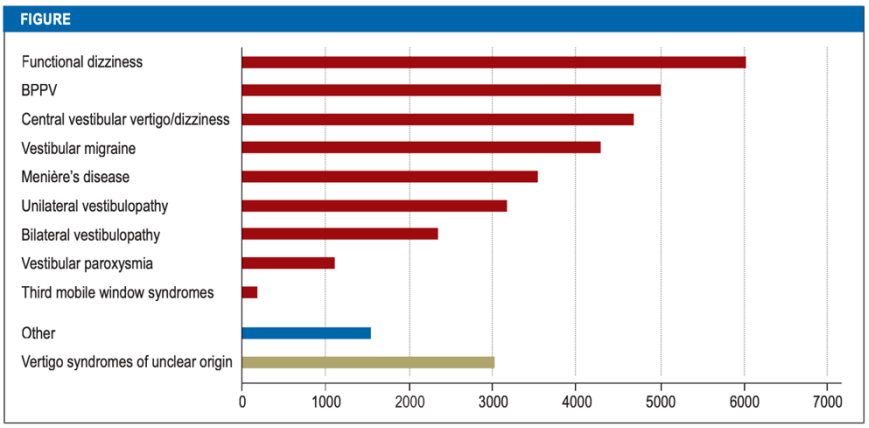
Quindi, è possibile ipotizzare che la differenziazione tra vertigo e dizziness ha solamente un valore terminologico e non clinico, pertanto all'interno di questo

elaborato verrà utlizzata la parola vertigine come termine unico comprendente sia l'accezione di "vertigo" che di "dizziness".

1.2 Epidemiologia Sindromi Vestibolari

Nell'arco della vita la prevalenza del sintomo vertigine si aggira intorno al 30% [5] e tale sintomo si presenta con più frequenza all'interno dei reparti di medicina d'emergenza.
Dalla tabella sottostante (Figura 1) è possibile evincere nel dettaglio la prevalenza delle singole sindromi vertiginose.
Annulamente, l'incidenza del sintomo vertigine è del 5% nella popolazione modiale con un coinvolgimento annulae di tre milioni di persone annue solo nel Regno Unito.
Infatti, le sindromi vertiginose presentano un'incidenza tra i 3,5-15 % ogni 100 000 abitanti, non vi sono differenze di genere e la fascia di età maggiormente colpita compresa è tra i 30-60 anni [6].
In particolare, si evidenizano variazioni dell'incidenza con l'aumentare dell'età, la fascia tra 50-65 anni presenta un incidenza del 20-30% fino a raggiungere oltre il 40% d'incidenza superati i 70 anni d'età.
Infine, sopra i 75 anni, la vertigine rappresenta uno dei maggiori sintomi per i quali viene richiesta consulenza medica [1].
L'impatto della vertigine sulla qualità di vita del paziente risulta essere significativo, essa determina una limitazione delle attività della vita quotidiana nel 80% dei pazienti e un assenza lavorativa nel 41% dei casi [1].

Figura 1: " Frequenza epidemiologica delle sindromi vestibolari" (Strupp et al)



The frequency of various vestibular syndromes among 34 860 patients in a specialized outpatient clinic
Absolute frequencies of various vertigo/dizziness syndromes in the supraregional specialized outpatient clinic of the German Center for Vertigo and Balance Disorders and the Department of Neurology, LMU, Munich, Germany (1998–2019). BPPV, Benign paroxysmal positional vertigo.

1.2 Classificazione

Il primo paradigma che ha classificato le sindromi vestibolari si basava sulla qualità del sintomo vertigine, tuttavia come già citato risulta molto complesso per il paziente descrivere la qualità del proprio sintomo e tale descrizione varia anche nel giro di pochi minuti [(3).]

Attualmente è stato introdotto un nuovo paradigma che presenta la finalità clinica di differenziare le sindromi vertiginose, visto che possono essere determinate da quadri patologici anche gravi [(4)]: infatti il 20% degli stroke del circolo cerebellare presenta vertigine come sintomo isolato [(2).]

Il nuovo paradigma [(3)-(4)], si basa su due aspetti principali, il primo è il *timing* (tempo), questo parametro comprende le caratteristiche temporali del disordine vestibolare quali: l'insorgenza, la durata, l'evoluzione.

Così da poter dividere le vertigini con esordio acuto e continue dalle vertigini con insorgenza episodica e durata intermittente.

Un altro parametro da considerare sono i fattori scatenanti il sintomo vertigine definiti *trigger*, quindi è possibile dividere le sindromi vertiginose episodiche in due sottoclassificazioni: le sindromi episodiche con fattori scatenanti (Trigged Episodic Vestibular Syndrome) come ad esempio la BPPV, e le sindromi

episodiche non triggered (Spontaneus Episodic Vestibular Syndrome) come l'emicrania vestibolare [3].

La classificazione per timing e trigger è bene rappresentata dalla tabella sottostante (Figura 2).

1.2.1 Trigged Episodic Vestibular Syndrome

Le sindromi vestibolari episodiche triggered più comuni sono rappresentate dalle BPPV (Vertigine Parossistica Benigna) e dall'Ipotensione Ortostatica [1].

La prima è caratterizzata da dei fattori trigger bene evidenti e riconoscibili clinicamente, la vertigine viene scatenata da movimenti del capo in particolare quando il paziente si rotola nel letto generando spesso il risveglio del paziente.

Gli attacchi vertiginosi nella Vertigine parossistica benigna (BPPV) hanno una durata variabile che va da alcuni secondi ad un massimo di un minuto.

La causa principale è denominata canalolitiasi ovvero la presenza di detriti provenienti dal sacculo e/o l'utricolo che muovendosi all'interno dei tre canali semicircolari (deputati alla trasduzione del segnale generato dalle accelerazioni angolari) generando un movimento falsa sensazione di movimento continuo, determinando in tal modo la vertigine[1], [3] .

Nella seguente sindrome vestibolare viene effettuato il test di Dix-Hallpike il quale va valutare l'evocazione di nistagmo orizzontale e/o del sintomo vertigine [3] .

L'Ipotensione Ortostatica, invece, è caratterizzata con più frequenza da una sensazione di testa leggera o sensazioni riconducibili alla sincope. La sensazione di vertigine si verifica frequentemente, ma spesso rimane in secondo piano rispetto ai sintomi principali.

Essa può essere causata da numerose condizioni cliniche: ipovolemia; disfunzioni cardiache o riduzione del tono dei vasi sanguini.

Infine, siccome l'ipovolemia rappresenta la principale causa d'ipotensione ortostatica è sempre bene indagare se sono presenti sintomi associati quali dolore al petto o all'addome che potrebbero sottendere un quadro di emergenza intra-toracica o intra-addominale.

1.2.2 Spontaneus Episodic Vestibular Syndrome

All'interno di tale classificazione le sindromi più comuni sono rappresentate dalla sindrome di Menière e dall'emicrania vestibolare. [1], [3]

La sindrome di Menière è caratterizzata da attacchi vertiginosi che presentano una durata da minuti ad ore (in genere 20 minuti fino a 12 h), oltre alla vertigine si può manifestare ipoacusia, tintinnio, sensazione di pressione all'orecchio.

L'emicrania vestibolare si manifesta con episodi di vertigine stereotipati e ricorrenti associati ad attacchi cefalgici con caratteristiche tipiche dell'emicrania secondo la International Headcache Society (ICHD).

Figura 2: Classificazione su parametri temporali, sintomatologici e fattori scatenanti delle sindromi vestibolari (Strupp et al)

The differential diagnosis of frequent vestibular syndromes

Temporal course

- Attacks
  - seconds to minutes: BPPV (< 1 min*), vestibular paroxysmia (< 1 min*), third mobile window syndromes
  - minutes to hours: vestibular migraine (5 min to 72 h*), Menière's disease (20 min to 12 h*), rarely episodic ataxia type 2
- Acute onset, duration of days to a few weeks
  - acute unilateral vestibulopathy, brainstem or cerebellar stroke
- Persistent symptoms: > 3 months
  - bilateral vestibulopathy, functional dizziness, neurodegenerative diseases (cerebellar vertigo, extrapyramidal disorders)

Accompanying symptoms

- Hypacusis, tinnitus, pressure sensation in the ear
  - Menière's disease
- Double vision, ataxia, dysarthria, hemiparesis, hemihypesthesia
  - central vertigo, e.g., acute central vestibular syndrome or cerebellar vertigo
- Headache attacks, migraine, photophobia, phonophobia, aura
  - vestibular migraine
- Oscillopsia even at rest
  - acute unilateral vestibulopathy, Menière's disease (during attacks), vestibular migraine, patients with spontaneous nystagmus, e.g., downbeat nystagmus
- Oscillopsia on movement
  - bilateral vestibulopathy

Precipitating and modulating factors

- Symptoms are present even at rest
  - attack of Menière's disease or vestibular migraine, acute unilateral vestibulopathy, vestibular paroxysmia, acute central vestibular syndrome
- Evoked by changes in body position
  - BPPV, central positional vertigo, orthostatic dizziness
- Evoked by changes in pressure or loud noises
  - third mobile window syndromes (semicircular canal dehiscence, perilymph fistula)
- On standing, walking, and running
  - bilateral vestibulopathy (with exacerbation in the dark and no symptoms when lying or sitting)
- Certain situations (crowds, wide open spaces)
  - functional dizziness

1.2.3 Acute Vestibular Syndrome

Acute Vestibular Syndrome (AVS) è una sindrome caratterizzata da un senso di vertigine continua con esordio acuto e improvviso, che può durare da giorni a settimane. La vertigine può essere associata a sintomi come nausea e/o vomito, intolleranza a muovere il capo e sintomi neurologici come disartria, nistagmo, emiparesi o emiplegia.

La storia clinica di tali pazienti può evidenziare la presenza di fattori di rischio cardiovascolari e neuro-vascolari come l'ipertensione arteriosa [(1)- (3), (7)].

L'eziologia più comune è periferica la neurite vestibolare, patologia di natura periferica, tuttavia nel momento in cui siamo di fronte ad un paziente con tale presentazione il primo obiettivo clinico è quello di effettuare un corretto e adeguato processo screen for referral al fine di escludere altre cause che possono generare Acute Vestibular Syndrome, come ad esempio l'ictus del circolo posteriore o la sclerosi multipla (SM) [(8)].

La Neurite vestibolare è caratterizzata da vertigine anch'essa con esordio rapido e improvviso in assenza di fattori trigger, si associa a vomito e nausea e intolleranza a muovere la testa e disequilibrio, è importante sottolineare che il muovere la testa rappresenta un movimento esacerbante la vertigine e non scatenante.

L'eziologia della Neurite vestibolare è complessa, può avere un origine virale in particolare l'Herpes Virus, un origine infiammatoria che a sua volta può determinare delle alterazioni del microcircolo causando eventi trombo-embolici ed infine può avere cause immunologiche, quest'ultime ancora poco studiate [(9)].

Un'altra causa di AVS è rappresentata dalla demielinizzazione, la quale ha una prevalenza in termini eziologici del 10%, infatti il 15 % dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla presenta vertigine e un interessamento dei nuclei vestibolari o dell'ottavo nervo cranico. [(8)]

Infine il 25% delle AVS che si presentano in pronto soccorso sottendono uno stroke del circolo cerebellare posteriore [(9)].

La presentazione clinica dell'AVS è l'unico aspetto che permette di escludere e differenziare cause periferiche da cause centrali, in particolare l'esame obiettivo e

ancora più nel dettaglio l'esame oculomotorio hanno maggiore accuratezza nella fase acuta rispetto al gold standard rappresentato dalla risonanza magnetica [8]-[9].

1.3 Pronto Soccorso e Acute Vestibulare Syndrome

Sono circa 4,3 miolini i pazienti che si presentano annulamente al pronto soccorso lamentando vertigine, rappresentando il 3-4% di tutte le visite all'interno del dipartimento di emergenza [4] [7].

Gli ictus cerebellari rappresentanto il 20% della totalità degli eventi celebrovascolari, l'eziologia più comune è rappresentata dall'ostruzione vasale determinata da placche arterosclerotiche e dalla dissecazione arteriorsa.

Qualora si manifestasse un ictus posteriore i sintomi comuni sono: vertigine; disfagia; diplopia; atassia, perdita di equilibrio, perdita di udito; emiparesi e locked syndrome.

Particolare attenzione va data al sintomo vertigine, il quale si presenta nel 47-75% degli ictus cerebellari [2], tuttavia il rischio di misconoscere tale condizione si genera quando essa si manifesta in maniera isolata, nel 15-20% dei casi [2], [4].

Proprio per tale presentazione clinica, un terzo dei pazienti affetti da ischemia del circolo posteriore vengono misconosciuti alla prima diagnosi del pronto soccorso, si stima che solo in America sono circa 200 gli ictus che annualmente vengono misconosciuti all'interno del dipartimento di emergenza sanitaria [2].

Ogni anno il 9% degli eventi cerebrovascolari viene misconosciuto e gli ictus del circolo posteriore presentano una percentuale più alta rispetto all'ictus del ciricolo anteriore, rispettivamente 37% e 16% [10].

I pazienti a maggior rischio sono giovani, che spesso lamentano solamente vertigine in assenza di fattori di rischio cardio-neuro-vascolari, tanto che si stima che il rischio di stroke nei soggetti sotto i 50 anni di età con AVS si aggiri intorno al 10-20% [4].

A fronte dei dati citati, la prima sfida all'interno del pronto soccorso è differenziare se la vertigine che il paziente riferisce abbia un origine di natura centrale o periferica.

Gli esami strumentali come risonanza magnetica (RMN), tomografia computerizzata (TAC) e l'angiografia non forniscono informazioni rilevanti in questa popolazione di pazienti nella fase acuta d'insorgenza dei sintomi [(2)].

La TAC, in fase acuta, presenta il 60% di falsi negativi, con una sensibilità (SN) dal 7-42%. la RMN risulta maggiormente accurata, ma misconosce il 10-20% degli ictus posteriori nelle prime 48 h e negli ictus lacunari nelle prime 24 h presenta una sensibilità del 50% [(1), (3), (4), (8), (11)].

Nonostante i seguenti dati, il 12% dei costi del pronto soccorso è rappresentato dall'utilizzo di esami strumentali e la TAC ne rappresenta il 75%.

Ogni anno, solo negli Stati Uniti d'America si spendono circa 5 miliardi di dollari all'interno degli ospedali per diagnosticare e differnziale le sindromi veritiginose. [(1)- (2)]

1.4 Razionale

Vista l'incidenza e la prevalenza delle sindromi vestibolari e l'impatto economico di quest'ultime all'interno del sistema sanitario mondiale, l'elaborato si pone l'obiettivo d'indagare in quale sindrome vestibolare vi è maggiore contributo da parte della figura del fisioterapista e quali terapie riabilitative sono maggiormente indicate dalla letteratura biomedica.

Inoltre, si pone l'obiettivo di analizzare quali strumenti clinici sono presenti in letteratura per differenziare i pazienti affetti da AVS in fase acuta e se vi è un applicabilità fisioterapica dei seguenti strumenti.

2. Materiali e Metodi

2.1 Premessa

La Revisione è stata condotta secondo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting item Systematic reviews and Meta-Analyses) [12] del 2009, che delineano le metodologie di conduzione della revisione e ne garantiscono la chiarezza di reporting.

2.2 Quesito Clinico

Il quesito clinico preso in esame consta nella riabilitazione dei pazienti affetti da "Acute Vestibular Syndrome" con il fine di ridurre la vertigine, la disabilità migliorare l'equilibrio e la sicurezza durante il cammino.
Tale quesito clinico è stato trasformato in quesito schematico secondo il metodo PICO, dopo l'individuazione delle parole chiave. Queste sono state combinate tra loro per formare la stringa di ricerca con la quale sono stati esplorati diversi database biomedici.

POPULATION (P)	**INTERVENTION (I)**	**CONFRONTO (C)**	**OUTCOME (O)**
Pazienti affetti da Acute Vestibular Syndrome	Rehabilitation	Drug therapy or another treatment	Loss vertigo, walking balance, postural control, improve disability

Tuttavia, al fine di aumentare la sensibilità della stringa di ricerca e ridurne la specificità in modo da includere quanti più record possibili sull'argomento oggetto di studio, sono stati inseriti all'interno della stringa di ricerca solamente la popolazione (P) e l'intervento (I), mentre seguito gli outcome sono stati utilizzati come criterio di eligibilità degli studi nella seguente fase di selezione degli articoli.

Tabella 1: Termini e stringhe di ricerca attraverso il metodo PICO

P	**Acute Vestibular Syndrome**	*(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides)).*
I	**Rehabilitation**	(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides)) AND rehabilitation.
C	/	/
O	/	/

2.3 Stringa di Ricerca

La ricerca è stata condotta parallelamente su tre diverse banche dati biomediche: Medline, Cochrane Library e Pedro.

Il database **Medline** è stato consultato attraverso il motore di ricerca di PubMed e si è proceduta all'identificazione del termine "Vestibular Neuronitis" all'interno dei termini MeSH.

La corrispondente definizione all'interno del Thesaurus è: *"Idiopathic inflammation of the VESTIBULAR NERVE, characterized clinically by the acute or subacute onset of VERTIGO; NAUSEA; and imbalance. The COCHLEAR NERVE is typically spared and HEARING LOSS and TINNITUS do not usually occur. Symptoms usually resolve over a period of days to weeks. (Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, p304). Year introduced: 2000".*

Lo stesso procedimento è stato effettuato per l'intervento ovvero "Rehabilitation", la cui definizione all'interno del MeSH è: *"Restoration of human functions to the maximum degree possible in a person or persons suffering from disease or injury."*

Procedendo nella strategia metodologica, la stringa di ricerca è stata ottenuta combinando i termini individuati e alcuni dei loro sinonimi attraverso l'operatore booleano OR e mediante la modalità di ricerca avanzata di PubMed è stata generata la seguente stringa:

(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides)).

Successivamente, la stringa finale è stata completata unendo l'operatore boolenano AND e il termine Rehabilitation, che come illustrato in precedenza rappresenta l'intervento che si vuole indagare:

(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides)) AND rehabilitation.

Inoltre alla stringa sono stati applicati dei filtri temporali e linguistici, limitando in tal modo la ricerca ai soli articoli in lingua inglese pubblicati nell'ultimo decennio.

All'interno del database Cochrane Library la ricerca è stata effettuata utilizzando la modalità di ricerca semplice con la seguente stringa: ***"((Vestibular Neuronitis [Title/Abstract]) AND Rehabilitation)".***

All'interno dei criteri di esclusione non è stata presa in considerazione la tipologia dello studio, tuttavia gli studi RCT selezionati sono stati valutati attraverso lo strumento di valutazione metodologica fornito da Cochrane "Risk of Bias" al fine di quantificare in maniera oggettiva la validità interna del singolo studio.

2.4 Criteri di Eleggibilità degli studi

Nella seguente revisione narrativa sono stati selezionati gli studi che rispondevano al quesito clinico sopra esposto, un primo criterio di inclusione si è basato sul parametro linguistico selezionando solo gli studi in lingua inglese, tuttavia non sono state effettuare selezioni in base alla tipologia dello studio.

Nella fase di lettura dell'abstract sono stati esclusi gli studi che includevano soggetti adulti con vertigine di tipo cronico e sono stati inclusi gli studi che trattavano della diagnosi in fase acuta nei soggetti con "Acute vestibular syndrome". Infine, sono

stati selezionati gli studi inerenti al trattamento delle sindromi vestibolari al fine di rispondere al razionale dell'elaborato.
In particolare sono stati inclusi gli studi che incontravano i seguenti criteri:

1) Popolazione: adulti affetti da AVS
2) Test: HINTS o RMN
3) Outcome: stoke posteriore o Neurite

Per rispondere alla seconda parte dell'elaborato sono stati selezionati gli studi che rispondevano a questi criteri:

a) Popolazione: adulta; età > 18 aa
b) Diagnosi: Sindromi Vestibolari
c) Trattamento: Riabilitativo e farmacologico

Tabella 2*: Criteri d'inclusione ed esclusione della revisione sistematica*

	Criteri di inclusione	Criteri di Esclusione
Tipologia di pubblicazione	Studi randomizzati e controllati (RCT), trial non randomizzati, Revisioni, Revisioni sistematiche con o senza metanalisi, Studi osservazionali.	Libri e capitoli di libri, convegni, abstract di riunioni o conferenze.
Periodo Pubblicazione	Pubblicati fino a Febbraio 2021	Nessuno
Lingua di Pubblicazione	Inglese	Escluse altre lingue
Popolazione in studio	Paziente adulto affetto da vertigine acuta continua nelle ultime 24 h, associata a nausea e/o vomito e incapacità a muovere il capo.	Paziente con età inferiore a 18 aa; abuso di alcol o droghe. Studi su animali.
Tipo di intervento	Studi che prevedono una gestione clinica del paziente acuto con AVS, prevendono un'esecuzione di un esame oculomotorio e/o l'utilizzo di una RMN.	Studi che non attuano un esame oculomotorio sul paziente.
Outcome	Differenziazione tra neurite e stroke del circolo posteriore	

Tabella 2: Criteri d'inclusione ed esclusione della revisione sistematica

	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Tipologia di studio	Studi randomizzati e controllati (RCT), trial non randomizzati, Revisioni, Revisioni sistematiche con o senza metanalisi, Studi osservazionali.	Libri e capitoli di libri, convegni, abstract di riunioni o conferenze.
Periodo Pubblicazione	Pubblicati fino a Febbraio 2021	Nessuno
Lingua di Pubblicazione	Inglese	Escluse altre lingue
Popolazione in studio	Popolazione adulta affetta da vertigine acuta o cronica.	Paziente con età inferiore a 18 aa; abuso di alcol o droghe. Studi su animali.

Tipo di intervento	Studi che prevedono qualsiasi modalità di intervento di pertinenza fisioterapica (es: educazione, counseling, esercizio terapeutico, terapia manuale). Studi che prevedono terapia mediche/farmacologiche.	Studi che prevedono trattamenti conservativi non di pertinenza fisioterapica
Outcome clinici	Misure di outcome rilevanti come stabilità nel cammino, aumento del controllo posturale, riduzione della vertigine e della disabilità.	Valutazione soggettive o non standardizzate da parte di professionisti sanitari.

2.5 Processo di selezione degli studi

Lo screening, la valutazione dell'eleggibilità e la selezione degli studi sono stati effettuata interamente dall'autore della revisione. In caso d'incertezza in ogni singola fase di selezione è stato consultato il Relatore della Tesi e i disaccordi sono stati risolti attraverso il confronto tra i due che non erano in cieco rispetto agli studi selezionati e analizzati.

L'autore ha esaminato il full text degli studi selezionati ed ha estratto autonomamente i dati.

Da ogni studio incluso sono state estratte le seguenti informazioni: 1) disegno dello studio e obiettivi, 2) numero e caratteristiche dei partecipanti allo studio, 3) tipo di intervento somministrato o tipo di esame diagnostico effettuato (tipologia, frequenza, durata, modalità etc), 4) Misure di outcome, 5) Follow up, 6) Risultati, 7) Finanziamenti o conflitti d'interesse.

2.6 Critical Appraisal degli studi selezionati

La validità interna dei singoli studi è stata valutata dall'autore in modo indipendente e non cieco avvalendosi di strumenti differenti in base al disegno di studio analizzato.

I trial clinici sono stati analizzati attraverso lo strumento di clinical appraisal: "Risk of Bias tool - (RoB-2)".

Attraverso tale strumento fornito da Cochrane è possibile valutare la qualità metodologica degli studi sperimentali andando ad analizzare il (1) selection bias ovvero se vi è differenza nelle caratteristiche di base dei gruppi a confronto, (2)

performance bias se vi è una differenza tra gli interventi sanitari somministrati ai due gruppi, (3) detection bias che va a valutare se sono presenti differenze sistematiche nella valutazione degli outcome nei gruppi a confronto, (5) attrition bias se vi sono differenze tra i gruppi a confronto nell'analisi dei risultati (persi al follow up, crossover etc) ed infine (6) outcome reporting bias cioè un reporting selettivo di alcuni dati influenzato dalla direzione dello studio.

Per ogni dominio sono presenti delle "signalling question" le cui risposte (tra: si; probabilmente si; probabilmente no; no; nessuna informazione; non applicabile) permettono di attribuire a ciascun dominio un giudizio di "alto rischio di bias", "basso rischio di bias", "alcuni dubbi".

Per le revisioni sistematiche, invece, è stata utilizzata la scala "AMSTAR 2" [13], quest'ultima è stata ideata per valutare le revisioni sistematiche sia di studi randomizzati controllati (RCT) che di studi non randomizzati.

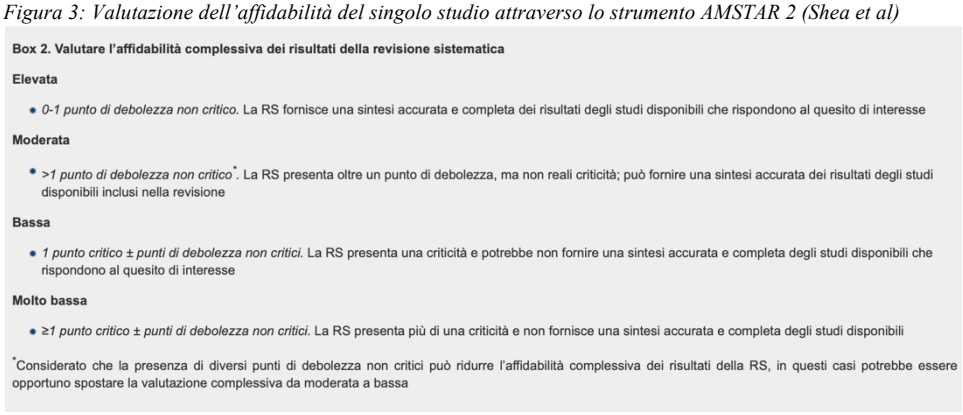
Il seguente strumento di critical appraisal delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi prevede un'analisi di 16 items, ciascuno dei quali indaga un eventuale rischio di bias all'interno della metodologia della revisione.

Per ogni items è assegnato un punteggio di affidabilità da "elevata a molto bassa" (Figura 3) [13], tuttavia non vi è un punteggio complessivo dello strumento che porta ad indicare una scarsa qualità metodologica ma piuttosto il peso del singolo item indagato.

A tale proposito sono stati individuati degli item critici (Figura 4) [13], che hanno un "peso" maggiore nella qualità metodologica della revisione.

Per eseguire la compilazione dello strumento AMSTAR 2 l'autore si avvalso della "Guida alla compilazione di AMSTAR 2-Appendice 1) del seguente studio. [13]

Figura 3: Valutazione dell'affidabilità del singolo studio attraverso lo strumento AMSTAR 2 (Shea et al)



Box 2. Valutare l'affidabilità complessiva dei risultati della revisione sistematica

Elevata

- *0-1 punto di debolezza non critico.* La RS fornisce una sintesi accurata e completa dei risultati degli studi disponibili che rispondono al quesito di interesse

Moderata

- *>1 punto di debolezza non critico**. La RS presenta oltre un punto di debolezza, ma non reali criticità; può fornire una sintesi accurata dei risultati degli studi disponibili inclusi nella revisione

Bassa

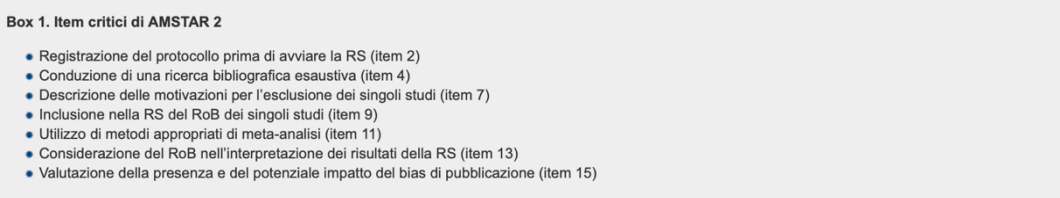
- *1 punto critico ± punti di debolezza non critici.* La RS presenta una criticità e potrebbe non fornire una sintesi accurata e completa degli studi disponibili che rispondono al quesito di interesse

Molto bassa

- *≥1 punto critico ± punti di debolezza non critici.* La RS presenta più di una criticità e non fornisce una sintesi accurata e completa degli studi disponibili

*Considerato che la presenza di diversi punti di debolezza non critici può ridurre l'affidabilità complessiva dei risultati della RS, in questi casi potrebbe essere opportuno spostare la valutazione complessiva da moderata a bassa

Figura 4: Items critici dello strumento di critical appraisal AMSTAR 2 (Shea et al)



Successivamente, è stata effettuata anche una analisi della validità esterna dei singoli studi analizzando se la popolazione presa in esame corrisponde al contesto assistenziale reale, se esistono degli ostacoli per applicare i risultati dei singoli studi nel contesto reale e se le procedure tecniche e operative per l'erogazione degli interventi sanitari sono ben descritte e riproducibili.
Infine, è stata valutata l'integrità dei singoli studi analizzando eventuali conflitti d'interessi, sponsor o mancate registrazione dei singoli studi.

2.7 Sintesi degli studi

A causa della disomogeneità metodologica degli studi selezionati non è stato possibile effettuare una meta-analisi per cui si è privilegiato una modalità qualitativa.
I risultati degli studi eleggibili sono stati presentati in forma narrativa e tramite tabelle sinottiche.
La sintesi è stata organizzata in paragrafi all'interno dei quali sono riportati i dati rilevanti degli studi inclusi, inoltre, sono riportati anche i punti in comune o le divergenze emerse.

3. Risultati

3.1 Selezione degli studi

La ricerca condotta nei database biomedici Medline, Cochrane, PEDro ha prodotto **1033 risultati**, una prima scrematura è stata condotta attraverso la lettura del titolo e dell'abstract del singolo studio, al termine di questa prima selezione sono stati selezionati **65 studi.**

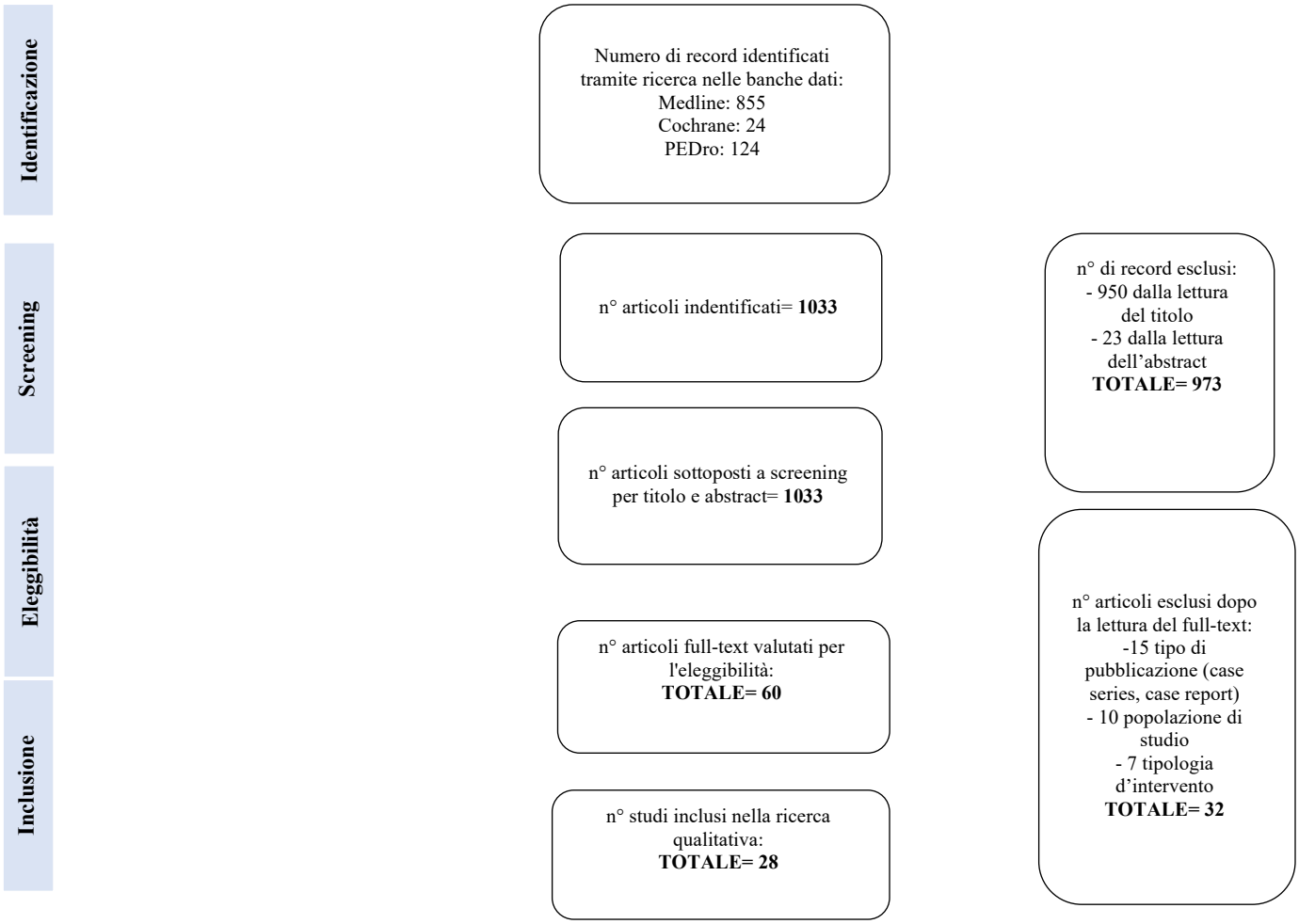
Gli studi sono stati raggruppati utilizzando il software Rayyan, e **3** di essi sonostati esclusi in quanto duplicati, per cui al termine di questa fase sono stati ottenuti **62 articoli**.

Due studi sono stati scartati per mancata reperibilità del full-text, anche dopo aver contattato i singoli autori via e-mail.

Il testo completo dei restanti 60 articoli è stato esaminato in modo più dettagliato ed è emerso che 32 articoli sono stati esclusi poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione descritti, pertanto al termine del processo di selezione sono stati inclusi nella revisione 28 articoli.

La Figura 5 illustra il processo di selezione degli studi.

Figura 5: Reporting della strategia di ricerca secondo il "Prisma Flow Diagram 2009", in cui sono riportati gli studi inclusi e scartati e le relative motivazioni.



3.2 Caratteristiche degli studi

Nella presente revisione sistematica al termine del processo di selezione sono stati inclusi 28 studi (7 RCT, 14 revisioni e 7 studi osservazionali). Nelle tabelle 3-4-5 è riportata la sintesi degli studi analizzati divisi per disegno di studio.

3.3 *Caratteristiche della popolazione*

La popolazione degli studi presi in esame è fortemente eterogena, la dimensione del campione nei singoli studi è moderata: il numero dei soggetti varia da 25 [15] fino ad un massimo di 322 partecipanti [16].
Inoltre anche le caratteristiche cliniche della popolazione analizzata nei diversi studi risultano eterogenee: 6[17],[18],[19],[20],[21],[22] studi analizzano pazienti affetti da Neurite Vestibolare/periferica acuta; altri studi[16], [24] esaminano pazienti affetti da sindromi vestibolari i quali presentano vertigine insorta nell'ultimo mese ed esacerbata da movimento del capo.
Nello studio randomizzato di Balci et al. la popolazione è composta da pazienti post stroke del circolo posteriore ed infine tre [8],[11],[25] degli studi analizzati prendono in esame pazienti affetti da AVS (Acute Vestibular Syndrome).
La popolazione di studio dei 7 RCT sono state reclutate in un contesto ospedaliero, mentre solamente nelle revisioni di Krishnan et al. e Ohle et al. la popolazione è reclutata nei reparti di pronto soccorso.

3.4 Interventi Diagnostici

La revisione sistematica di Ohle et al. ha preso in esame 5 studi che indagano l'utilizzo dell'HINTS (Head Impulse test, Nistagmo, Skew deviation test) in pazienti affetti da Acute Vestibular Syndrome (AVS).
In quattro di questi l'intervento era erogato dal medico neuro-otorino,mentre in un uno soltanto il cluster di test diagnostici veniva eseguito dal medico del pronto soccorso.
Anche lo studio di Eldow et al. valuta l'accuratezza diagnostica dell'esame HINTS quando effettuato da medici del pronto soccorso.
Due studi [11],[26] analizzano l'accuratezza diagnostica del HINTS e dei singoli test che lo compongono eseguiti dal neuro-otorino in pazienti con AVS.
Infine, Venhovens et al. e Newman et al. propongono due modelli di inquadramento e classificazione del paziente affetto da vertigine.

3.5 Interventi Terapeutici

Rispetto agli studi sui test diagnostici, tra quelli che analizzano gli interventi terapeutici analizzati nei pazienti affetti da sindromi vestibolari vi è una maggiore omogeneità.

Tutti gli studi analizzati hanno in comune l'intervento sperimentale preso in esame ovvero gli esercizi vestibolari, questi ultimi sono stati confrontati con la terapia farmacologica, rappresentata dall'utilizzo di corticosteroidi e/o con l'esercizio vestibolare eseguito in autonomia al domicilio del paziente.

In particolare, lo studio di Meldrum et al. e lo studio di Van Vught el al. confrontano la riabilitazione vestibolare eseguita tramite realtà virtuale in confronto con l'usual care.

Nella quasi totalità degli studi presi in esame, l'esercizio vestibolare veniva effettuato con un rapporto 1:1 tra fisioterapista e paziente, solamente nello studio di Tokle et al. vengono eseguite terapie fisioterapiche di gruppo con un massimo di 5 pazienti per ogni gruppo.

Anche in merito alla tipologia di esercizio vestibolare vi è una coerenza tra gli studi analizzati: in tutti vengono eseguiti esercizi di sostituzione, abituazione, e adattamento per quanto riguarda la componente oculomotoria associati ad esercizi per il cammino e per l'equilibrio.

La posologia dell'esercizio varia dalle 2-3 volte al die, da un minimo di 3 settimane[23] ad un massimo di 6 settimane. [15],[16],[18]

3.6 Misure di Outcome e follow-up

La misura di outcome maggiormente utilizzata dagli autori è la "Dizziness Handicap Invetory" (DHI) che si ritrova come outcome primario negli studi di Ismail et al. e nello studio di Gaudakos et al. e come outcome secondario negli studi di Tokle et al. e Balci et al.

Altre misure di outcome sono rappresentate dalla "Berg Balance scale" (BBS) [15], dalla "European Evalutation of Vertigo Scale) [23] e dalla "Vertigo Symptom scale" sia in forma contratta [16] che in forma estesa.

I tempi di follow-up presenti negli studi analizzati sono omogeni con un range che va dalla baseline fino ad un massimo di 12 mesi, ad eccezione dello studio di Balci et al. che individua un follow-up di 6 settimane.

Tabella 3: Sintesi degli studi RCT inclusi nello studio

Autore/i (anno)	Disegno di studio e Obiettivi principali	Partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Outcome	Follow up	Altri outcome	Risultati
Tokle et al (2020)	Not-blindend randomized trial (2 gruppi)	18-70 aa con neurite acuta confermata da videonistagmografia	Esercizi vestibolari di gruppi (massimo 5 per gruppo). Ogni sessione è supervisionata dal fisioterapista. I primi 10 giorni 2 sessioni a settimana, una volta a settimana dal 3-6 mese, 1 volta al mese dal 6 al 12 mese. + Esercizi domiciliari. Esercizi di Habituation, di "gaze stability", cammino ed equilbrio. Come ad esempio camminare mentre si ruota il capo a destra e a sinistra.	Standard care: Prednisone (60 mg d 1 – 5, 50 mg d 6, 40 mg d 7, 30 mg d 8, 20 mg d 9, 10 mg d 10). Educazione che consisteva nell'incoraggiare il paziente a riprendere uno stile di vita attivo il prima possibile.	Percezione di vertigine durante i movimenti della testa per 15 secondi sia occhi aperti che occhi chiusi, sia in posizione statica che durante il cammino	3 mesi – 12 mesi	Secondari: Velocità di cammino Equilibrio in posizione ortostatica Visual Analog scale (VAS) Dizziness Handicap inventory (DHI)	Sperimentale: 27 Controllo: 29 Miglioramento maggiore del senso di vertigine rispetto al gruppo di controllo a 3 mesi (p= 0,07) e a 12 mesi (p=0,01). Miglioramento della DHI a 12 mesi (p= 0,04).
Ismail et al (2018)	RCT (3 gruppi) L'obiettivo è stabilire se il trattamento farmacologico con corticosteroidi, il trattamento fisioterapico o la combinazione di quest'ultimi determinano dei miglioramenti soggetti e/o oggettivi nel paziente con Neurite vestibolare.	20-50 aa affetti da neurite vestibolare. Criteri: Presenza di un episodio acuto/sub acuto di vertigine, nausea e disequilibrio posturale. Assenza di segni centrali. Presenza di nistagmo orizzontale spontaneo verso il lato non affetto. Assenza di sintomi all'orecchio interno	Esercizi vestibolari per 6 settimane non supervisionati dal fisioterapista. Il programma consisteva in esercizi di gaze stability: come fissare un oggetto mentre si muove il capo; oppure mantenere lo sguardo fisso verso un target che si muove in direzione opposta della testa. Inoltre erano presenti esercizi per il cammino e per l'equilibrio.	Farmacologico: Metilprednisone 20 mg 3 volte al giorno per una settimana. Combinato: Gli stessi esercizi del gruppo sperimentale + lo stesso protocollo del gruppo farmacologico.	Valutazione medica in cieco, esami di laboratorio: Riduzione di 6 punti della DHI e del 20% della lateralizzazione calorica	1-3-6-12 mesi	Valutazione generale testa e collo Esame audiologico di base Head shaking test Head impulse test (HIT) Dix-Hallpike manuvre Romberg test Fukuda Stepping test Dizziness Handicap Inventory (DHI) versione Araba Potenziali evocati, lateralizzazione calorica	Non vi sono differenze statisticamente significative tra i tre gruppi
Meldrum et al (2015)	RCT, valutatori in cieco. L'obiettivo è confrontare la riabilitazione vestibolare convenzionale rispetto a quella virtuale nei soggetti affetti da perdita dell'udito unilaterale	71 pazienti con vertigine, alterazione del controllo posturale e dell'equilibrio durante il cammino	Esercizi vestibolari attraverso un sistema video di realtà aumentata. Gli esercizi prevedevano un incontro con il fisioterapista a settimana e l'utilizzo della realtà aumentata a domicilio. Per una durata di 6 settimane.	Esercizi vestibolari, al paziente è stato dato un "foam mat" per eseguire gli esercizi a domicilio. La posologia e la frequenza di trattamento erano le stesse dello sperimentale. Gli esercizi utilizzati erano: "gaze stabilization exercise" Esercizi per l'equilibrio ed esercizi per il cammino".	Velocità di cammino riferita dal paziente	Baseline – 3 – 6 mesi	Altri parametri del cammino Hospital anxiety and depression scale Activities balance confidence questionnaire	Non vi sono differenze tra i due gruppi rispetto alla velocità di cammino. (P>0,05)
Sharma et al (2020)	RCT (4 gruppi) Studiare l'effetto e la comparazione della riabilitazione vestibolare nella qualità di vita del paziente affetto da sindromi vertiginose.	120 soggetti divisi in quattro gruppi che presentavano: Neuroma acustico Neurite vestibolare Labirintite Sindrome di Menière Vestibulopatia Età media 49 anni.	Quattro gruppi: 1. Esercizi di adattamento Come "Gaze stability" ed esercizi di controllo oculare. (come guardare a destra sinsitra prima lento e poi veloce, oppure seguire un dito che si muove a tre piedi di distanza). 2. Esercizi di "Habituation" Esercizi di equilibrio o esercizi per il cammino, ad esempio camminare prima ad occhi aperti e poi ad occhi chiusi o ripetere gradualmente i movimenti che generano vertigine. 3. Esercizi di sostituzione Passarsi una palla velocemente da una mano all'altra all'altezza degli occhi. 4. Esercizi a modalità combinata	/	Vestibular activities Partecipation scale (VAP) somministrata prima e dopo l'assegnazione degli esercizi.	Dopo 15 giorni di esercizi	/	Tutti i gruppi hanno mostrato un aumento della qualità della vita. Il gruppo quattro (esercizi combinati) ha ottenuto il massimo miglioramento.
Balci et al (2013)	RCT. Confrontare due possibili programmi riabilitativi in soggetti con vestibulopatia acuta centrale dopo un ictus del circolo posteriore.	25 pazienti con disequilibrio conseguente ad un ictus del circolo posteriore. La diagnosi di stroke veniva definita da un evento celebrovascolare confermato dal neurologo e dalla Risonanza magnetica (RMN).	Riabilitazione vestibolare supervisionata dal fisioterapista. Programma di esercizi che comprendevano: Esercizi di coordinazione oculomotoria (fissare un oggetto mentre si muove il capo, oppure seguire un oggetto mentre si muove)	Esercizi domiciliari Esercizi di mobilità e di equilibrio per 6 settimane. Come il sit to stand, esercizi per il cammino come la marcia sul posto. Eseguiti 2 volte al giorno per 10 minuti.	Berg Balance Scale (BBS) (Punteggio di 45 o inferiore indica un grande rischio di caduta)	6 settimane	Time up and go Dynamic gait index Dizziness handicap inventory	BBS score è aumentato in entrambi i gruppi in maniera significativa. (P<0,05). 8 pazienti su 12 nel gruppo della riabilitazione hanno superato il cut off di 45 rispetto ai 5 di 13 del gruppo di controllo.

		Tutti i soggetti che presentavano uno score 45/56 della Berg Balance Scale (BBS) venivano inclusi nello studio. (Soggetti con difficoltà nella deambulazione autonoma sicura)	Esercizi di equilibrio Esercizi per il cammino Per 2-3 volte al giorno per 6 settimane. La singola sessione aveva una durata di 20-30 minuti. Gli esercizi sono stati somministrati con una difficoltà crescente, ad esempio pima in posizione seduta, poi in piedi ed infine camminando.					
Goudakos et al (2014)	RCT (a singolo cieco). Confrontare gli esercizi vestibolari con la terapia farmacologica nei soggetti con neurite vestibolare acuta.	18-80 aa. Criteri d'inclusione: Storia acuta o prolungata di neurite vestibolare caratterizzata da vertigine, nausea, vomito e disequilibrio. Criteri di esclusione: glaucoma, recenti infezioni, segni centrali, perdita d'udito	(Tutti i pazienti sono stati in reparto per 10 gg, prima di essere divisi nei due gruppi è stato somministrato un antiemetico per 3 gg). Programma di esercizi vestibolari per 3 settimane. La tipologia di esercizi svolti prevede: Esercizi di adattamento e sostituzione oculare, esercizi per l'equilibrio e per il cammino. Durante la prima settimana il paziente ha eseguito gli esercizi con la supervisione del fisioterapista. Una volta dimesso ha continuato il programma di esercizi a casa con infografica descrittiva di tutti gli esercizi svolti.	Dexametosone in vena 24 mg al giorno per la prima settimana. Una volta dimesso 2 mg di dexametosone per uso orale.	European Evaluation of Vertigo Scale (EEV), Dizziness handicap inventory (DHI)	1-6-12 mesi	Visita neuro-otorinica valutazione del collo e della testa: Head shaking test Head impulse test Valutazione del nistagmo Babinski test Romberg test Caloric test Potenziali evocati	Ad un mese di follow-up vi è una differenza alla EEV scale ma non è statisticamente significativa (P> 0,05). A 12 mesi il gruppo trattato con esercizi vestibolari ha un punteggio alla DHI maggiore rispetto al gruppo farmacologico, tuttavia non è una differenza significativa (P>0,05).
Van Vugt et al (2019)	RCT (3 braccia, gruppi paralleli) Investigare l'efficacia e la sicurezza della riabilitazione vestibolare tramite internet nei pazienti con sindromi vestibolari croniche	322 adulti con sindromi vestibolari Età >= 50 aa Criteri di inclusione: Sintomi vestibolari presenti nell'ultimo mese e scatenati dai movimenti del capo.	1 Gruppo: Riabilitazione vestibolare online È stato utilizzato un software utilizzare per effettuare un retraning dell'equilibrio. L'intervento è durato 6 settimane, il trattamento consisteva in una sessione online settimanale + esercizi domiciliari (insegnati tramite video e descrizioni grafiche). Gli esercizi venivano eseguiti 2 volte al giorno per 10 minuti. Gli esercizi specifici per il paziente presentavano una difficoltà crescente. Dalla posizione seduta a quella eretta etc. Infine vengono fornite anche consigli e strategie per gestire i sintomi. 2: Riabilitazione vestibolare online + supporto fisioterapico La stessa tipologia d'intervento del primo gruppo + intervento fisioterapico domiciliare nella prima e nella terza settimana delle 6 totali, con sessioni di 45 minuti. La prima sessione era mirata ad insegnare gli esercizi vestibolari la seconda a verificare l'aderenza al trattamento.	Usual care: trattamento in accordo con le Linee guida "Dutch College of General Practioners"	Vertigo symptom scale short-form (VSS-SF) Un punteggio >=12 rappresenta un grave disturbo vestibolare MCID: 3 punti	Baseline-3-6 mesi	Dizziness Handicap Inventory (DHI) Patient Health Questionarie (PHQ)	3 mesi: 1 Gruppo 4,3 punti alla VSS-SF rispetto al usual care (95% confidence interval −5.9 to −2.6) 2 Gruppo 3,9 punti in meno alla VSS-SF rispetto al Usual Care (-5,5 to 2,3) 6 mesi: 1 Gruppo 4,1 punti alla VSS-SF rispetto al usual care (95% confidence interval −5.8 to −2.5) 2 Gruppo 3,5 punti in meno alla VSS-SF rispetto al Usual Care (-5,1 to 3,9)

RCT= Randomized controlled trial, HINTS= Head impulse test, nistagmo, skew deviation test, DHI= Dizziness Handicap Invetory, BBS= Berg Balance Scale, VVS-SF= Vertigo symptom scale short form (VSS-SF), MCDI=Minimal clinical importance difference, EEV= European Evalutation of Vertigo Scale, VAP= Vestibular activities partecipation scale, HIT= Head Impulse test, AVS= Acute Vestibular Syndrome.

Tabella 4: *Sintesi delle revisioni incluse nello studio*

Autore/i (anno)	Disegno di studio	Obiettivi principali	Metodologia di ricerca	Risultati e Conclusioni
Strupp et al (2020)	Revisione	Ricerca della letteratura con maggiore enfasi sulla classificazione e sul trattamento delle sindromi vestibolari	/	Sono presenti dei criteri di classificazione internazionali per diagnosticare la Vertigine Parossistica Benigna (BPPV), la sindrome di Meniere, vestibolopatia bilaterale. Inoltre, per differenziare i pazienti affetti da AVS è possibile farlo grazie alla storia clinica del paziente e all'esame obiettivo. Trattamento: Per la vestibolopatia bilaterale gli esercizi sull'equilibrio risultato un trattamento efficace.
Trung et al (2019)	Revisione	Ricerca della letteratura riguardo alla diagnosi e trattamento della neurite vestibolare	/	Esame oculomotorio a letto del paziente costituito dalla valutazione del Nistagmo, Head impulse test, Skew deviation viene denominato HINTS. Se tutti e tre sono anormali hanno la seguente accuratezza SN=98% e SP=85%. L'utilizzo della riabilitazione vestibolare e dell'equilibrio migliora la compensazione centrale.
Whitney et al (2015)	Revisione	Ruolo del fisioterapista nella gestione delle sindromi vestibolari sia centrali che periferiche	/	Pazienti affetti da sindromi vestibolari, periferiche o centrali, beneficiano dell'intervento fisioterapico
Sealy (2014)	Revisione	Approccio Evidence-based nella gestione e nel trattamento dei pazienti affetti da vertigine	/	Il trattamento farmacologico deve essere limitato nella fase acuta dell'episodio vestibolare. La riabilitazione vestibolare rappresenta il miglior trattamento sia nelle sindromi acute che nelle sindromi croniche.

Kerber et al (2020)	Revisione	Considerazione diagnostiche e management dei pazienti affetti da AVS	/	Le cause eziologiche più comuni dell'AVS sono la neurite periferica o lo stroke del circolo posteriore. HINTS rappresenta lo strumento diagnostico con maggiore accuratezza, tuttavia la generalizzazione nell'esecuzione di tale esame non è molto chiara. Il trattamento fisioterapico rappresenta un trattamento Evidence-based
Kattah (2018)	Revisione	Valutazione del paziente affetto da AVS attraverso il nistagmo, il test di HIT manuale e video e il test di skew.	Pubblicazioni dal 2009 al 2017. 25 articoli selezionati	HINTS: HIT (Head impulse test) negative + Skew deviation positive + Nistagmo con cambiamento di direzione confrontati con la RMN nelle prime 48 dall'insorgenza dei sintomi presentano i seguenti valori di accuratezza diagnostica (SN= 100%; SP=96%) nel determinare la presenza di un ictus del circolo posteriore in un paziente con AVS. Negli stroke lacunari che coinvolgono la parte anteriore dell'arteria cerebellare posteriore si può verificare una positività all'HIT test per cui, il singolo test non è affidabile per definire se l'AVS è di origine centrale o periferica. HINTS plus: la perdita di udito può rappresentare un segno che aumenta l'accuratezza di diagnosi di stroke nei pazienti affetti da AVS, essa può essere determinata da un ictus cocleare o del tronco encefalo.
Krishnan et al (2019)	Revisione sistematica di studi prospettici osservazionali	Esaminare l'accuratezza del HINTS nell'identificare un ictus del circolo posteriore nei pazienti affetti da AVS.	È stata effettuata una ricerca sui seguenti database: - MEDLINE (1999 to 21 Dicembre 2017) - EMBASE (1980 to 21 Dicembre 2017) - Web of Science Due autori in modalità indipendente hanno estratto i dati. Criteri di inclusione: Sono stati selezionati gli studi in cui l'HINTS veniva utilizzato per diagnosticare un ictus del circolo posteriore e confrontato con la risonanza magnetica. Sono stati identificati 6 studi (644 partecipanti)	Su 644 partecipanti allo studio affetti da AVS lo stroke acuto è stato identificato in 200 (31,1%). HINTS ha mostrato un pool di sensibilità del 95% (95% CI: 92,6-98,4%) e una specificità del 71,2% (95% CI: 67,0-75,4%). La revisione ha evidenziato che l'HINTS può essere utilizzato per differenziare lo stroke posteriore da una neurite nei pazienti con AVS, tuttavia sono necessari maggiori studi per validare l'HINTS come strumento di predizione clinica in pronto soccorso per determinare precocemente i pazienti che devono essere sottoposti a trombolisi.
Choi et al (2017)	Revisione	Presentazione clinica e diagnosi dei pazienti con vertigine centrale	/	Per una corretta diagnosi di vertigine centrale è necessaria una attenta anamnesi del paziente, l'esecuzione di un esame obiettivo (neurologico di base + HINTS) e un appropriato esame diagnostico.
Venhovens et al (2016)	Revisione	Proporre un algoritmo diagnostico per differenziare la causa centrale o periferica dei pazienti affetti da AVS	/	La prima parte dell'algoritmo prevede l'utilizzo di un attento esame obiettivo a letto del paziente il quale comprende anche l'HINTS. Eseguire l'HINTS in un paziente che presenta forte nausea e nistagmo importante è molto complesso, in particolare eseguire l'HIT ed individuare i movimenti saccadici correttivi soprattutto quando meno elicitabili. Pertanto, l'accuratezza del risultato dipende da chi esegue il test, consigliato neuro-otorino esperto. È consigliato l'utilizzo di una video registrazione durante l'esecuzione dell' HIT (v-HIT). La RMN ha una sensibilità ridotta nelle prime 72 h dall'insorgenza dei sintomi. Il sintomo perdita di udito è molto importante per differenziare gli ictus lacunari AICA. Anche il parametro temporale è molto importante, in genere un soggetto affetto da stroke raggiunge la massima intensità dei sintomi in pochi minuti rispetto ad un paziente affetto da neurite periferica.
Newman-Toker et al (2015)	Revisione	Nuovo approccio diagnostico basato sul "timing" e sui fattori "trigger" nei pazienti con AVS in pronto soccorso	/	Il nuovo approccio prevede: 1) TRIAGE: esclusione di malattie con carattere di emergenza (alterazione dello stato di coscienza o dei segni vitali) 2) TIMING: in base al pattern del sintomo vertigine (durata, episodi, acuto, cronico etc). 3) TRIGGERS: se sono presenti dei fattori scatenanti la vertigine 4) TARGET EXAMINATION: utilizzo dell'esame neurologico di base e dell'esame oculomotorio a letto del paziente 5) TEST: utilizzo dell'esame strumentale per confermare la diagnosi Il nuovo modello presenta offre un approccio diagnostico migliore rispetto al precedente, ma sono necessari studi prospettici per individuarne l'accuratezza, l'efficienza in termini di impatto di salute ed economici
Eldow et al (2015)	Revisione	Il Medico di Medicina d'Emergenza può avvalersi dell'esame obiettivo per differenziare i pazienti affetti da AVS in pronto soccorso	/	Le attuali evidenze evidenziano lacune nell'esecuzione dell'esame oculomotorio a letto del paziente da parte dei medici del pronto soccorso, con conseguente diagnosi errata di ictus posteriore. Queste lacune possono essere migliorate attraverso un percorso di formazione specifico.
Ohle et al (2020)	Revisione sistematica con Meta-analisi	Un medico del pronto soccorso può escludere con accuratezza uno stroke posteriore utilizzando l'esame oculomotorio HINTS	La ricerca è stata eseguita in tre database biomedici: - Medline - Cochrane - Emabase Dal 2009 a Settembre 2019 No vi sono state restrizioni linguistiche. Criteri d'inclusione: Sono selezionati gli studi di accuratezza diagnostica che utilizzavano l'HINTS e il gold standard come TAC e/o RMN. I dati sono stati selezionati e raccolti da due esaminatori indipendenti. La qualità metodologica degli studi è stata valutata attraverso lo strumento QUADAS 2 ed è stata valutata l'eterogeneità attraverso strumenti statistici.	Un totale di 5 studi con 617 partecipanti sono stati analizzati poiché hanno incontrato i criteri di inclusione stabiliti. HINTS eseguito dal Neuro-otorino ha una SN= 96,7% (95% IC; 93,1-98%) e una SP= 94,8% (95% IC; 91-97,1%). Un HINTS eseguito da un medico d'emergenza (pronto soccorso) ha una SN=83% (95% IC; 63-95%) e una SP=44% (95% IC; 36-51). Conclusione: l'esame HINTS utilizzato dal medico del pronto soccorso non presenta una sufficiente accuratezza diagnostica per escludere uno stroke posteriore nei pazienti con AVS
Deveze et al (2014)	Revisione	Dimostrare come la riabilitazione vestibolare può migliorare il deficit di equilibrio		La riabilitazione vestibolare permette di migliorare i deficit di equilibrio, sono consigliate le seguenti modalità di trattamento: Adattamento o stimolazione del riflesso oculo-vestibolare come mantenere lo sguardo su un oggetto mentre si muove attivamente o passivamente il capo. Esercizi di sostituzione: aumentare la componente visiva e somatosensoriale, eseguire diverse attività di equilibrio con la visione disturbata o in assenza di visione. Esercizi di "Habituation": ripetere i movimenti del capo per generare un adattamento, dal meno provocativo al più provocativo. Utilizzo della Realtà aumentata (Wii balance) può essere una modalità di trattamento efficace nei pazienti con vertigine. Viene anche consegnata idrokinesiterapia per i pazienti con sindromi vestibolari.
Kundakci (2018)	Revisione Sistematica con meta-analisi	Efficacia degli esercizi vestibolari in pazienti con vertigine	Banche dati utilizzate: - Medline - Cochrane Central registrer of controlled trials	Tra 304 articoli selezionati, quattro hanno incontrato i criteri d'inclusione della revisione.

			- The Physioterapist Evidence Database (PEDro) - Scopus La revision sistematica è stata redatta seguendo lo strumento PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Gli articoli sono stati selezionati da due autori in maniera indipendente. Criteri d'inclusione: 1) RCT 2) Persone affette da vertigine cronica 3) Adulti con età superiore a 18 aa 4) Esercizi basati sulla riabilitazione vestibolare 5) Esercizi confrontati con la terapia sham o usual care, no trattamento o placebo 6) Solo studi pubblicati in full text ed in inglese	Tutti gli studi presi in esame utilizzavano esercizi di adattamento, sostituzione e habituation, tre studi paragonavano gli esercizi all'usual care e uno al placebo (esercizi oculari). La Vertigo Symptom Scale è l'outcome più utilizzato (3/4). La qualità metodologica è stata valutata attraverso la PEDro scale, tre sono risultati di alta qualità metodologica Conclusioni: La riabilitazione basata sugli esercizi vestibolari è efficace nei pazienti affetti da vertigine cronica migliorando il rischio di caduta, l'equilibrio, la Vertigo symptom scale e lo stato emozionale del paziente

RCT= Randomised controlled trial, AVS= Acute Vestibular syndrome, PEDro= The Physiotherapist Evidence Database Scopus, PRISMA= Preferred Reporting items for Systematic Review and Meta-Analyses. VSS= Vertigo Symptom Scale.

Tabella 5: Sintesi degli studi osservazionali inclusi nello studio

Autore/i (anno)	Disegno di studio	Obiettivi principali	Materiali e Metodi	Esposizione	Outcome	Follow-up	Risultati e Conclusioni
Tao Yan (2020)	Studio prospettico	Confrontare le diverse caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da Neurite rispetto all'età	70 pazienti affetti da Neurite periferica sono stati inclusi dal Gennaio 2017 a Dicembre 2018. I criteri d'inclusione prevedevano: 1) singolo episodio di vertigine 2) Nistagmo spontaneo orizzontale 3) riduzione della risposta calorica (paresi del canale > 25%) 4) Assenza di perdita d'udito e di sintomi centrali È stata effettuata una valutazione clinica (potenziali evocati, HIT test etc) e sono stati somministrati dei questionari quali Dizziness Handicap Invetory (DHI) e Hospistal Anxiety and Depression scale (HADS). I pazienti sono stati divisi in quattro gruppi in base all'età: 1) Adolescenti: 10-29 aa 2) Giovani adulti: 30-45 aa 3) Adulti: 46-64 4) Senior: 65-76	Hanno effettuato degli esercizi oculari (fissazione del target mentre si muove la testa), esercizi per il cammino (cammino prolungato o in tandem) ed esercizi per l'equilibrio (5 minuti mantenere la posizione in tandem).	Dizziness Handicap Invetory (DHI) HADS	1-4 mesi	La media dell'età dei pazienti è 47,2+-17.1. La prevalenza dell'ipertensione è maggiore nel gruppo senior 42,1% (p<0,05). La presenza di diabete aumenta sensibilmente dal gruppo adolescenti (0%) al gruppo senior (31%; p<0,05). DHI score inziale non mostra differenze tra i quattro gruppi. HADS è inferiore negli adolescenti rispetto al gruppo senior. Conclusioni: i pz affetti da VN presentano diverse caratteristiche. Fattori psicosociali giocano un ruolo minore nei pazienti adolescenti.
Han et al (2018)	Studio Retrospettivo	Correlazione tra fattori cardiovascolari, incluse le placche arteriosclerotiche carotidee e neuriti periferiche	Sono stati selezionati 90 pazienti affetti da Neurite vestibolare tra il Gennaio 2016 e Dicembre 2017. I criteri d'inclusione comprendono: 1) Attacco di vertigine, nessun attacco entro le 72 h 2) Nistagmo spontaneo orizzontale che batte dal lato sano 3) HIT positivo 4) Assenza di segni centrali	Di tutti i pazienti analizzati sono stati analizzati e comparati i seguenti dati: - Fattori di rischio celebrovascolari - Età, sesso, peso - Abitudini di vita - Creatinina e albumina - Emoglobina - Risultato dell'Eco doppler carotideo	/	/	L'unica differenza riscontrata è nella presenza di placche carotidee rispetto al gruppo di controllo di pazienti sani. (36,67% vs 16,22%; p=0,03)
Sparrer et al (2013)	Studio di Coorte	Investigare l'impatto che la Wii balance board nei pazienti con neurite vestibolare	I pazienti sono stati assegnati in modalità randomizzata in uno dei due gruppi di trattamento. Criteri d'inclusione: 1) Diagnosi clinica di neurite vestibolare 2) età 18-85 aa 10 sedute totale di riabilitazione	Gruppo A: esercizi con la Wii balance board cuciti sul paziente di durata 45 minuti. Un insieme di 15 esercizi (es: ski slalom, ski jumping etc) Inoltre entrambi gruppi effettuavano intravenosi a dosaggio decrescente da 250 mg a 25 mg in 10 gg.	Sensory Organization test (STO) Dizziness Handicap Inventory (DHI) Vertigo Symptom Scale (VSS) Tinetti questionarie	Baseline-dopo 5 gg-dopo 10 settimane	Il Gruppo A ha mostrato un miglioramento in tutti gli outcome utilizzati (p<0,05)
Mohwald et al (2020)	Studio prospettico	La Qualità della vita e gli impairments funzionali sono stati indagati in maniera prospettiva nei pazienti con sindromi centrali e periferiche al	175 pazienti con diagnosi neuro-otorinica sono stati divisi in tre gruppi: 1) Disordini Vestibolari centrali – CV	/	Generic HRQoL con 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L)	/	Caratteristiche dei pazienti

		fine di individuare i fattori più rilevanti	(basato sull'HINTS e sulla RMN) 2) Disordini vestibolari periferici -VP (HINTS + caloric test) 3) Disordini vestibolari episodici – EP (basato sulle rispettive linee guida diagnostiche)		HRQoL specifica tramite la Dizziness Handicap invetory (DHI)		I pazienti affetti da CV erano i più anziani (64.1±12.2 aa) Rispetto ai PV (55.6±14.6aa) e EV (5 8.4±16.1aa) Inoltre, i pazienti con CV presentavano maggiori fattori di rischio cardiovascolari: Diabete Mellito (10%), Ipertensione (72%), fibrillazione atriale (15%) rispetto ai pazienti con PV diabete (2,9%), ipertensione arteriosa (64,7%). Tutti i pazienti hanno evidenziato una riduzione della qualità della vita, in particolare nel dominio attività e mobilità. La qualità di vita malattia specifica è ridotta nella quasi totalità dei pazienti. I pazienti con PV hanno una ridotta qualità di vita rispetto ai pazienti con CV. (EQ-5D-5L: 0.53±0.31; subscore activity: 3.6±1.4, mobility: 3.2±1.3) (EQ-5D-5L: 0.66±0.28; subscore activity: 2.9±1.7, mobility: 2.3±1.2; EQ-VAS: 57.2±18.9)
Pula et al (2013)	Studio prospettico osservazionale		Dati raccolti dal 1999-2011 Pazienti con AVS che presentano nausea, vertigine etc con sospetto di una patologia centrale evidenziata. Sono stati individuati 170 pazienti analizzati	/	/	/	Di 170 pazienti con AVS 7 di essi presentano demielinizzazione centrale (4%). L'età media è di 38 anni, sia maschi che femmine, quattro di loro era il primo attacco. In tre invece si era già verificato un attacco demielinizzante. 5 presentavano sintomi ocolo-motori centrali senza altri sintomi neurologici. 4 presentavano nistagmo centrale con caratteristiche di directional changing. Due avevano un nistagmo che mimava sintomi periferici ma con un test di HIT negativo. Alla RMN di 6 pazienti è stata individuata una lesione della fossa posteriore, in un paziente la RMN risultava negativa.
Lacour et al (2019)	Prospettico (3 gruppi)	Se l'efficacia della riabilitazione vestibolare dipende o meno dal momento in cui viene applicata nei pazienti con ipofunzione vestibolare periferica acuta	28 partecipanti. Criteri di inclusione: Esordio di vertigine acuto Nausea Instabilità posturale Nistagmo orizzontale che batte dal lato controlaterale alla lesione Positività all'Head impulse test Criteri di esclusione: Segni di lesione vestibolare centrale	1 Gruppo (10 partecipanti) hanno ricevuto la riabilitazione vestibolare dopo 2 settimane dell'evento acuto. 2 Gruppo (9 partecipanti) hanno ricevuto la riabilitazione vestibolare dopo 3 settimane dall'evento acuto. 3 Gruppo (9 pazienti) dal 1-4 mese dopo l'evento acuto. La riabilitazione vestibolare prevedeva degli esercizi di rotazione con feedback visivo e acustico, l'esercizio prevedeva di ruotare il capo ad un'alta velocità lo schermo che avevano davanti gli dava un feedback sonoro ogni qualvolta che questa velocità veniva rispettata. Gli esercizi venivano svolti 2 volte alla settimana per 4 settimane	Dizziness Handicap Inventory (DHI)		DHI si è ridotto in tutti i tre gruppi, con differenze statisticamente significative tra l'inizio e il termine del trattamento (P<0,05). Tuttavia si ha un miglioramento minore nel terzo gruppo (late group) per cui è consigliato iniziare la riabilitazione vestibolare il prima possibile.

Patarapak et al (2015)		L'obiettivo è valutare l'efficacia degli esercizi di Chulalongkorn in differenti patologie vestibolari.	58 pazienti con differenti sindromi vestibolari. 6 Neuriti Vestibolari 5 Neuroma Acustico 4 Riduzione cocleo-vestibolare 3 alterazione del movimento 2 atrofie cerebellari 4 post meningite 3 Ototossicità	I pazienti sono stati istruiti nell'esecuzione degli esercizi di Chulalongkorn, dopo un periodo di pratica gli è stato consegnato un CD in cui erano presenti gli esercizi. Inizialmente hanno eseguito gli esercizi 10 minuti al giorno. Dopo la prima settimana sono passati a 30 minuti al giorno, infine dopo un mese dovevano eseguire gli esercizi più volte al giorno.	Balance Bedside Test (esecuzione di 10 passi in tandem prima ad occhi chiusi e poi ad occhi aperti).	1-3 mesi	Riduzione del senso di vertigine sia ad 1 mese che a 3 mesi (P=0,03; P=0,01). Balance Bed side test miglioramento a 3 mesi (P=0,03).

HINTS: Head Impulse Test, nistagmo, Skew deviation, RMN= Risonanza magnetica, HIT=Head Impulse test, DHI= Dizziness Handicap Invetory, AVS= Acute Vestibular Syndrome

3.*6 Risk of bias nei singoli studi*

Nella Tabella 6 sono riportati i risultati della valutazione della qualità metodologica dei singoli studi inclusi ricavati tramite gli algoritmi forniti da un apposito strumento di critical appraisal, il Revised Cochrane Risk of Bias tool randomized trials (RoB 2). [14]

Essendo lo scopo di tutti i report quello di valutare "l'effetto assegnazione all'intervento" (effetto intention-to-treat), è stata completata esclusivamente la sezione dedicata al Dominio 2 ("Rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti") e si è soprasseduto nella compilazione del segmento atto a verificare "l'effetto dell'adesione all'intervento".

La valutazione tramite il sopracitato tool ha rivelato che tutti gli studi inclusi avevano un determinato rischio di bias, in particolare i partecipanti erano a conoscenza del gruppo in cui erano stati allocati (errore sistematico che nella versione precedente dello strumento RoB veniva definito come "performance bias") e il personale che somministrava l'intervento era stato a sua volta reso partecipe del gruppo di appartenenza dei pazienti trattati (distorsione che veniva definita "detection bias"). Tuttavia, va evidenziato come il contesto e la tipologia di trattamenti erogati negli studi clinici analizzati non rendevano possibile il cieco degli operatori e il cieco dei pazienti.

Colore che erano addetti alla rivelazione degli outcome erano in cieco rispetto all'assegnazione al gruppo sperimentale o di confronto dei partecipanti in 4/7 [16],[18],[23],[27] dei studi clinici analizzati.

Nel complesso, è possibile affermare che gli studi con una pianificazione e una qualità metodologica maggiore sono lo studio di Van Voght et al. e di Goudakos et

al.tanto è vero che il rischio di bias è stato indicato come basso in 4/5 domini analizzati.
Lo studio con una qualità metodologica dubbia è lo studio di Sharma et al. il quale non specifica la randomizzazione utilizzata e se quest'ultima è rimasta nascosta ai pazienti e agli operatori (errore sistematico definito selection bias), non è stata eseguita un "intention-to-treat analysis" non considerando così i pazienti persi al follow up e/o i drops out (quest'ultimo viene definito Attrition Bias).
Perciò, il rischio di bias in questo studio è stato considerato elevato in 4 dei 5 domini presi in esame.
Nei report di Tokle et al. e Meldrum et al. è stato ritenuto inappropriato il tipo di outcome primario considerato visto che in entrambi gli studi viene preso in considerazione un parametro soggettivo per il paziente senza l'utilizzo di un PROM (Patient Reported Outcome) standardizzato.
Per quanto riguarda la validità esterna dei singoli studi la popolazione d'intervento è bene descritta con criteri d'inclusione ed esclusione sufficientemente chiari e conformi al contesto assistenziale quotidiano.
Il setting terapeutico non presenta barriere se non in due studi Meldrum et al. e di Van Vught et al. in cui viene utilizzato un software per la realtà virtuale, una tecnologia sanitaria non sempre disponibile all'interno del contesto clinico quotidiano.
Nel complesso, le tecniche e l'erogazione degli interventi sono ben descritti e riproducibili.
In Appendice 1 è possibile consultare lo strumento completo, così come è stato applicato ad ogni singolo studio.

La valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata eseguita tramite lo strumento "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews – AMSTAR 2" [13] i cui risultati sono presenti all'interno della Tabella 8.
L'applicazione dello strumento preso in esame è stata possibile solo per 3/14 revisioni analizzati poiché il tool utilizzato può essere applicato solamente alle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi.

Tra le 3 revisioni, solo la revisione sistematica di Ohle et al presenta elevata affidabilità, con un solo punto "non critico" rappresentato dalla mancata ricerca in letteratura all'interno del database PROSPERO (database of registered clinical trials) condizione necessaria affinché quest'item non critico venga descritto come affidabile.

Mentre le restanti revisioni analizzate presentano diversi errori critici e nel complesso un'affidabilità bassa.

Infatti, entrambe le revisioni [11],[24] non presentano un protocollo e/o non discutono eventuali deviazioni da quest'ultimo.

Inoltre, nella revisione di Krishnan et al. non è stato considerato il rischio di bias dei singoli studi durante il report dei risultati e nello studio di Kundakci et al. è stato utilizzato un tool incompleto (PEDro Scale) per l'analisi del rischio di bias degli studi inclusi nella revisione.

Infine, in nessuna revisione analizzata sono riportate le fonti di finanziamento dei singoli studi inclusi.

Tabella 6: Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi tramite il Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomzied trial (Rob2).

Legenda: S= Si; PS=Probabilmente Si;N=No; PN=Probabilmente No;NI=Nessuna Informazione; NA=Non Applicabile.

	Tokle et al. (2020)	Ismail et al (2018)	Meldrum et al (2015)	Sharma et al (2020)	Balci et al (2013)	Goudakos et al (2014)	Van Vugt et al (2019)
Dominio 1: Rischio di bias derivante dal processo di randomizzazione							
1.1 La sequenza di allocazione era randomizzata?	S	PS	S	PS	S	S	S
1.2 la sequenza di allocazione è stata nascosta fino a quando i partecipanti non sono stati assegnati agli interventi?	PS	PS	S	NI	PS	S	S
1.3 Le differenze tra i gruppi alla baseline indicavano un problema nel processo di randomizzazione?	N	N	N	PS	N	N	N
Rischio di bias	BASSO	BASSO	BASSO	ALTO	BASSO	BASSO	BASSO
Dominio 2: Rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti (effetto assegnazione dell'intervento)							
2.1 i partecipanti erano a conoscenza dell'intervento a loro assegnato?	PS	S	S	NI	S	S	S
2.2 il personale che erogava l'intervento era a conoscenza del gruppo a cui erano assegnati i partecipanti?	S	PS	S	S	S	S	S
2.3 Se S/PS/NI a 2.1 o 2.2: Ci sono state deviazioni rispetto all'intervento previsto che sono insorte a causa del contesto di studio?	S	PN	PN	N	PS	PN	PN
2.4 Se S/PS/NI a 2.3: È possibile che queste deviazioni hanno influenzato l'outcome?	PN	NA	NA	NA	PN	NA	NA
2.5 Se S/PS/NI a 2.4: Queste deviazioni dall'intervento previsto erano bilanciate tra i gruppi?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2.6 È stata utilizzata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnazione dell'intervento?	S	S	S	NI	PN	S	S
2.7 Se N/PN/NI a 2.6: C'era potenziale per un impatto sostanziale (nel risultato) del fallimento nell'analizzare i partecipanti del gruppo in cui erano stati randomizzati?	NA	NA	NA	NA	PS	NA	NA
Rischio di Bias	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	ALTO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO
Dominio 3: Rischio di bias dovuto a dati di outcome mancanti							

3.1 i dati per questo outcome erano disponibili per tutti o quasi tutti i partecipanti randomizzati?	S	PN	S	PN	PS	S	S
3.2 Se N/PN/NI a 3.1: C'è evidenza che il risultato non si affetto da bias dalla mancanza di dati di outcome?	NA	PN	NA	PN	NA	NA	NA
3.3 Se N/PN a 3.2: La mancanza di outcome potrebbe essere dipesa dal suo valore vero?	NA	PN	NA	PN	NA	NA	NA
3.4 Se S/PS/NI a 3.3: È possibile che la manca nell'outcome sia dipesa dal suo valore vero?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rischio di Bias	BASSO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	ALTO	BASSO	BASSO	BASSO
Dominio 4: Rischio di bias nella misurazione dell'outcome							
4.1 il metodo di misurazione dell'outcome era inappropriato?	PS	N	PS	N	N	N	N
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero aver differito tra i due gruppi di intervento?	PN	N	N	N	PN	N	N
4.3 Se N/PN/NI a 4.1 e 4.2: Coloro che rilevavano l'outcome erano a conoscenza dell'intervento ricevuto dai partecipanti?	S	N	N	PS	S	N	N
4.4 Se S/PS/NI a 4.3: La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influnezata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	PN	NA	NA	PN	PS	NA	NA
4.5 Se S/PS/NI a 4.4: È possibile che la valutazione dell'outcome possa essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	NA	NA	NA	NA	PS	NA	NA
Rischio di bias	QUALCHE DUBBIO	BASSO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	BASSO
Dominio 5: Rischio di bias nella selezione del risultato							
5.1 I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato?	S	PS	S	PN	PS	S	S
Il risultato numerico che è stato valutato potrebbe essere stato selezionato, sulla base dei risultati da…							
5.2 Molteplici misurazioni possibili dell'outcome (es: scale, definizioni, punti di tempo) all'interno del dominio outcome?	N	N	N	N	N	N	N
Molteplici possibili analisi dei dati?	N	N	N	N	N	N	N
Rischio di Bias	BASSO	BASSO	BASSO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	BASSO	BASSO
Rischio di Bias complessivo	BASSO	BASSO	BASSO	ALTO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	BASSO
Opzionale: qual è la direzione di bias							

complessiva prevista per questo outcome?							

Tabella 7: Riassunto del Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	RoB Complessivo
Tolke et al (2020)						
Ismail et al (2018)						
Meldrum et al (2015)						
Sharma et al (2020)						
Balci et al (2013)						
Goudakos et al (2013)						
Van Vugt et al (2019)						

*Tabella 8: Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi tramite lo strumento "*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews" – AMSTAR 2)

Legenda: S= Si; N=No; Sp= Si in parte; inclusi solo NRSI (Non-randomized studies of intervention); inclusi solo RCT (Randomized controlled trial).

	Krishnan et al (2019)	Ohle et al (2020)	Kundakci et al (2018)
1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?	S	S	S
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?	N	S	N
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?	S	S	S
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?	Sp	Sp	S
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?	S	S	S

6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?	S	S	S
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi inclusi giustificando le motivazioni?	S	S	S
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?	S	S	S
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi?	S	S	N
9.1 RCT	/	/	N
9.2 NRSI	S	S	/
10. Gli autori riportano fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	N	N	N
11. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	La meta-analisi non è stata condotta	S	La meta-analisi non è stata condotta
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?	La meta-analisi non è stata condotta	S	La meta-analisi non è stata condotta
13. Gli autori tengono in considerazioni il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?	N	S	S
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera sufficiente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	S	S	N
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?	N	S	La meta-analisi non è stata condotta
16. Gli autori hanno riportato ogni potenziale fonte di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	S	S	S

Tabella 9: Sintesi del "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews" – AMSTAR 2

	Elevata (0-1 punti non critici)	Moderata (>1 punto di debolezza non critico)	Bassa (1 punto critici +- punti non critici)	Molto bassa (>1 punto critico)
Krishnan et al (2019)				
Ohle et al (2020)				
Kundakci et al (2018)				

3.7 Risultati dei singoli studi

3.7.1 HINTS nel paziente affetto da AVS

Nel complesso, tutti gli studi [9],[26],[11],[2],[3],[25],[10] esaminati sull'argomento sono concordi nell'affermare che l'HINTS, eseguito in un paziente acuto affetto da Acute Vestibular Syndrome, rappresenta l'esame con maggiore accuratezza per differenziare l'eziologia periferica da quella centrale.

Thung et al. definiscono un'accuratezza del HINTS con un parametro di sensibilità (SN)=98% e una specificità (SP)=85%.

La revisione di Kattah et al. confronta HINTS rispetto alla risonanza magnetica (RMN) eseguita nelle prime 48h dall'insorgenza dei sintomi ed evidenzia un'accuratezza con i seguenti valori SN=100% e SP=96%.

Inoltre, aggiungono che in alcuni tipi di stroke, in particolare, quelli che coinvolgono l'arteria cerebellare posteriore (AICA) si può evidenziare un Head Impulse Test (HIT) positivo per cui il singolo test non è affidabile, per raggiungere i valori elencati è necessario che l'HIT (Head impulse test) sia negativo, che il Nistagmo abbia segni centrali e che lo Skew deviation test sia positivo.

Infine, sostengono che la presa di perdita dell'udito è un sintomo che se presente aumenta la specificità dell'HINTS.

La revisione sistematica di Krishnan et al. ha valutato 644 pazienti affetti da AVS ed ha individuato un pool di SN= 95% (95% IC: 92.6-98,6) e una SP=71.,4% (95% IC: 67,0-75,4).

Tuttavia, la revisione di Venhovens et al. afferma come sia complesso eseguire tale strumento in un paziente con nausea e forti vertigini pertanto l'affidabilità riscontrata può essere garantita solo se il test è eseguito da un neuro-otorino.
Infatti, lo studio di Edlow et al. mostra che l'esecuzione del HINTS da parte dei medici del pronto soccorso non ha un'accuratezza sufficiente per differenziare l'eziologia del paziente affetto da AVS.
Ad avvalorare quanto detto lo studio di Ohle et. al analizza 5 studi per un totale di 617 pazienti in cui l'HINTS veniva eseguito dal neuro-otorino e dal medico del pronto soccorso con i seguenti risultati: HINTS neuro-otornio SN=96,7% (95% IC; 93,1-98%), SP= 94,8% (95% IC; 91-97,01%); HINTS medico pronto soccorso SN= 83% (95% IC; 63-95%), SP= 44% (95% IC; 36-51).

3.7.2 Esercizio Vestibolare confrontato con la terapia farmacologica nei pazienti affetti da Neurite vestibolare in fase acuta

Tokle et al. hanno testato l'efficacia degli esercizi vestibolari confrontata con il trattamento farmacologico (prednisone) nei pazienti affetti da Neurite acuta.
Il gruppo sperimentale ha eseguito riabilitazione vestibolare di gruppo (massimo 5 persone per ogni gruppo) sotto la supervisione e la guida del fisioterapista.
Nei primi 10 giorni sono state svolte 2 sessioni a settimana per poi diminuire nel tempo fino ad arrivare una volta al mese tra il 6 e il 12 mese di cure.
Agli esercizi supervisionati si sono aggiunti gli esercizi domiciliari.
La tipologia degli esercizi prevedeva esercizi ocolumotori (abituazione, sostituzione e adattamento) ed esercizi per il cammino e l'equilibrio.
Il prednisone è stato somministrato da 60mg nei primi 5 giorni per poi scalare fino a 10 mg intorno al 10 gg.
In aggiunta veniva consigliato uno stile di vita attivo per il paziente.
A 3 mesi e a 12 mesi si ha un maggiore miglioramento nella percezione della vertigine nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (3 mesi: SD 0,4 vs 0,8; p=0,07), (12 mesi: SD 0,2 vs 0,7; p=0,01).

Ismail et al. hanno valutato l'efficacia degli esercizi vestibolari nei pazienti affetti da neurite acuta confrontata con il trattamento farmacologico.
Il gruppo sperimentale eseguiva esercizi vestibolari per 6 settimane sotto la supervisione del fisioterapista.
Gli esercizi erano incentrati sull'equilibrio, sul cammino e sul sistema oculomotorio.
Essi venivano confrontati con un gruppo di controllo trattato con Metilprednisone 20 mg 3 volte al die per una settimana e con un gruppo di trattamento combinato (cortisone + esercizi vestibolari).
A 12 mesi non vi sono differenze statisticamente significative tra i tre gruppi, l'outcome utilizzato era la riduzione di 6 punti alla Dizziness Handicap Invetory (DHI).

Goudakas et al. hanno testato l'efficacia della riabilitazione vestibolare in confronto alla terapia cortisonica in una fase acuta.
I soggetti ricevevano un programma di esercizi per 3 settimane, la prima settimana venivano svolti con la supervisione del fisioterapista, dopodiché gli venivano assegnati a casa.
Il confronto prevedeva l'utilizzo di dexametosone in vena 24 mg per la prima settimana e poi 2 mg di dexametosone per uso orale.
Né a 3 né a 12 mesi ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p>0,05$).

3.7.3 Esercizi vestibolari attraverso la realtà aumentata vs Esercizi Vestibolari

Meldrum et al. hanno confrontato la riabilitazione vestibolare attraverso la realtà aumentata con la riabilitazione vestibolare standard.
La realtà aumentata era costituita da un software che il paziente poteva utilizzare sul proprio dispositivo a domicilio, il trattamento prevedeva un incontro con il Fisioterapista a settimana integrato con gli esercizi a domicilio per 6 settimane.
Il trattamento del gruppo di controllo era costituito da 1 seduta fisioterapica più esercizi da eseguire a casa con un "foam mat".
La frequenza delle sedute era la stessa.
Né a 3, 6, 12 mesi ci sono differenze nella velocità di cammina (outcome primario) tra i due gruppi ($p>0,05$).

Van Vught et al. analizzato se la riabilitazione vestibolare virtuale ha maggiore efficacia nei pazienti con vertigine.
La riabilitazione vestibolare virtuale viene confrontata con la riabilitazione vestibolare (usual care) e la combinazione delle due (riabilitazione vestibolare virtuale + riabilitazione vestibolare).
Il trattamento del primo gruppo consisteva in una sessione online (virtuale) in aggiunta ad egli esercizi domiciliari spiegati tramite video.
Il terzo gruppo (Riabilitazione virtuale + standard) prevedeva anche due sessioni fisioterapiche della durata di 45 minuti.
La misura di outcome utilizzata è rappresentata dalla Vertigo Symptom Scale Short-form (VSS-SF) la quale presenta una minimal clinical importance differenze (MICD) di 3 punti.
I risultati a 3 mesi sono: 1 Gruppo (Realtà aumentata) 4,3 punti alla VSS-SF rispetto al Usual care (95% confidence interval −5.9 to −2.6); 2 Gruppo (Blended) 3,9 punti alla VSS-SF rispetto al usual care (95% confidence interval −5.8 to −2.5).
I risultati a 6 mesi sono: 1 Gruppo (Realtà aumentata) 4,1 punti alla VSS-SF rispetto al Usual care (95% confidence interval −5.8 to −2.5); 2 Gruppo (Blended) 3,5 punti in meno alla VSS-SF rispetto al Usual Care (95% IC; -5,1 to 3,9).

4. Discussione

4.1 Sintesi delle evidenze

Questa revisione sistematica si pone l'obiettivo di verificare l'efficacia della riabilitazione vestibolare nei pazienti affetti da sindromi vertiginose.
Inoltre, ha l'obiettivo di analizzare quali strumenti sono presenti in letteratura per differenziare l'eziologia di un paziente affetto da Acute Vestibular Syndrome e se questi strumenti possono essere somministrati da un fisioterapista in un contesto riabilitativo.
Prove incoraggianti emergono dalla letteratura biomedica nei confronti della riabilitazione vestibolare nei pazienti affetti da sindromi vertiginose.
Tre degli studi analizzati[17],[18],[23] indagano l'efficacia della riabilitazione vestibolare confrontata con il trattamento farmacologico (corticosteroidi) nei pazienti affetti da Neurite Acuta.
il primo RCT[17] conclude che è presente una differenza statisticamente significativa tra il trattamento riabilitativo e quello farmacologico sia a 3 che a 12 mesi.
Al contrario, i risultati di altri due studi[18,23] non riportano differenze statisticamente significative tra i due trattamenti a confronto né a 3 né a 12 mesi.
Una probabile spiegazione della discrepanza appena descritta potrebbe ritrovarsi nella durata dell'erogazione del trattamento, infatti gli ultimi due studi riportati [18], [23] erogano i trattamenti per un massimo di 1 mese e mezzo, mentre nel primo studio[17] citato la durata di somministrazione del trattamento si protrae fino a 12 mesi.
Tuttavia, va considerata anche la qualità metodologica degli studi analizzati, infatti lo studio[17 presenta un rischio di bias maggiore alla "Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomzied trial" (Rob2) di 3/5 a confronto dello studio di Goudakos et al. che presenta un punteggio di 4/5.
Per quanto concerne il confronto tra la riabilitazione vestibolare virtuale e la riabilitazione standard, lo studio di Meldrum et al. conclude che non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi presi in esame, mentre Van

Vught et al. evidenzia una maggiore efficacia della riabilitazione virtuale rispetto allo standard care.

Analizzando i due studi, è bene sottolineare che il primo studio [27] citato utilizza un outcome primario soggettivo e poco appropriato, come ad esempio la velocità soggettiva del cammino del paziente, invece lo studio di Van Vught et al. utilizza una scala valutativa validata a livello internazionale e più oggettivabile: la Vertigo Symptom Scale Short Form (VSS-SF).

Infine, considerando il rischio di bias [14] lo studio di Van Vught presenta una qualità metodologica maggiore con un punteggio di 4/5 domini [16] rispetto al un 3/5 di Meldrum. [27]

Per quanto riguarda l'analisi del secondo quesito è possibile affermare che l'HINTS risulta essere il cluster con maggiore accuratezza diagnostica al fine di effettuare "rule out" in un paziente affetto da Acute Vestibular Syndrome (AVS).

Ad avvalorare quanto appena descritto l'accuratezza di altri esami diagnostici, come ad esempio la RMN, risulta inadeguata nelle prime 72 h dall'insorgenza dei sintomi, mostrando un elevato numero di falsi negativi. [1],[2],[3],[4],[8],[11]

Seppure l'HINTS presenti buoni valori di accuratezza [11] è bene sottolineare che la generalizzabilità di quest'ultimo sia molto discutibile, infatti i risultati riscontrati dallo strumento risultano strettamente e statisticamente correlati con la competenza dell'operatore che lo somministra. Potremmo quindi definire questo strumento operatore-dipendente.

Infatti, come affermano Ohle et al. interpretare i risultati di alcuni test del cluster come ad esempio l'Head Impulse Test (HIT) risulta molto complesso, soprattutto in un paziente con una forte intolleranza a muovere il capo e vertigine molto intensa. Essi infatti riportano i seguenti valori di sensibilità e specificità differenziando l'operatore sanitario che somministra i test: HINTS neuro-otorino SN=96,7% (95% IC= 93,1-98%), SP= 94,8% (95% IC= 91-97,01%); HINTS medico del pronto soccorso SN= 83% (95% IC= 63-95%), SP= 44% (95% IC= 36-51).

Ohle et al. concludono pertanto che la somministrazione del cluster HINTS da parte del medico del pronto soccorso, a causa di una minore esperienza clinica e una competenza non specifica, determina una riduzione dei valori di accuratezza che non sono sufficienti per escludere uno stroke cerebellare nei pazienti effetti da AVS. Pertanto l'applicazione di tale contesto clinico dovrebbe essere limitata al medico specialista.
È bene sottolineare come la revisione sistematica sopracitata [25] presenti un elevato punteggio di affidabilità alla valutazione della qualità metodologica.

4.2 Implicazioni cliniche

È stato già citato che lo strumento valutativo HINTS necessità di un percorso formativo per poter essere erogato e che non tutti i professionisti sono in grado di erogarlo.
Tuttavia, in questo breve capitolo saranno riportate le implicazioni pratiche che possono aiutare all'interno del contesto clinico ad effettuare screening for referral nel momento in cui si presenta in studio un paziente affetto da vertigine acuta.
Due degli studi analizzati forniscono un algoritmo per poter differenziare o meglio escludere un paziente affetto da AVS con cause centrali.
Lo studio di Eldow et al. ha ideato un algoritmo che prevede un esame neurologico di base in cui in prima istanza si analizza la capacità di stare seduto e in piedi del paziente senza supporto esterno, successivamente si valuta la funzionalità dei nervi cranici e l'eventuale presenza di segni/sintomi cerebellari ed infine si procede con l'esame oculomotorio attraverso l'esecuzione del cluster HINTS.
I criteri per escludere una causa centrale sono i seguenti: abilità nel mantenere la posizione ortostatica e seduta senza supporto esterno; assenza segni dei nervi cranici o cerebellari; la presenza di un nistagmo periferico (orizzontale e unidirezionale controlaterale al lato affetto); un HIT (Head Impulse Test) positivo e un Skew deviation test negativo (no allineamento verticale).
La Figura 6 riporta l'algoritmo appena citato.

Lo studio di Venhovens et al. descrive un algoritmo dalle caratteristiche simili, ma più complesso del precedente il cui scopo però è il medesimo, ovvero escludere cause centrali.

La prima parte dell'algoritmo prevede l'esame oculomotorio del paziente, in cui viene eseguito l'HINTS.

Se uno o più dei test del cluster sono positivi si ha con alta probabilità un paziente con ictus cerebellare.

Se invece tutti i test del cluster sono negativi si procede con la seconda parte dell'algoritmo il quale prevede: l'analisi della perdita dell'udito; la valutazione dell'instabilità posturale (incapacità di sedersi o di stare in piedi senza supporto) e la presenza di esordio acuto con raggiungimento della massima dell'intensità dei sintomi in pochissimi minuti.

Se uno o più di questi parametri sono presenti si può avere con buona probabilità uno stroke vertebrobasilare, mentre diminuisce quella di una labirintite periferica.

Se invece tutti gli items della seconda parte sono negativi si è di fronte con alta probabilità ad una neurite periferica (Figura 7).

Figura 6: Algoritmo per escludere cause centrali nel paziente affetto da AVS. (Eldow et al)

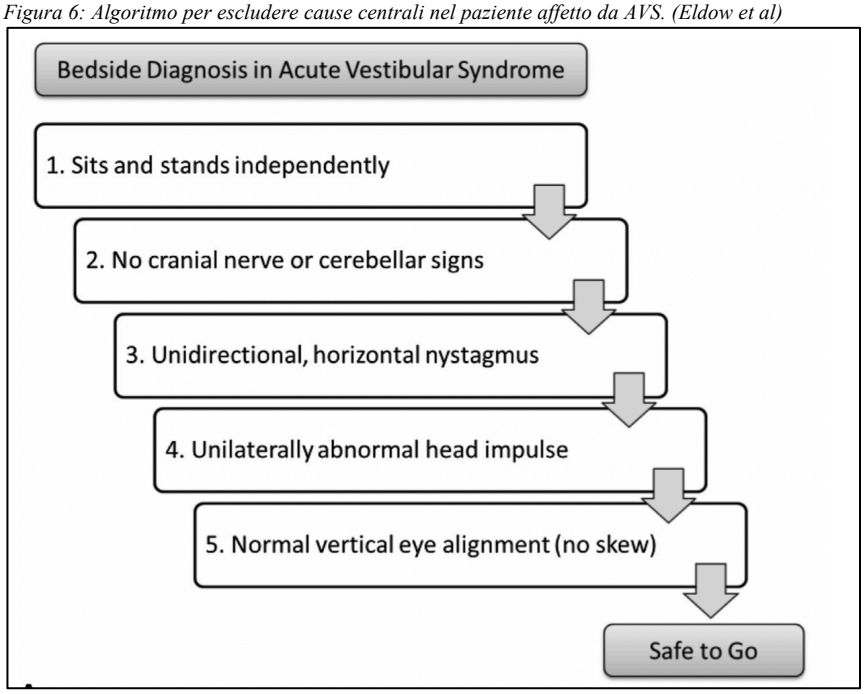


Figura 7: Algoritmo diagnostico prodotto per differenziare il paziente affetto da AVS (Venhovens et al)

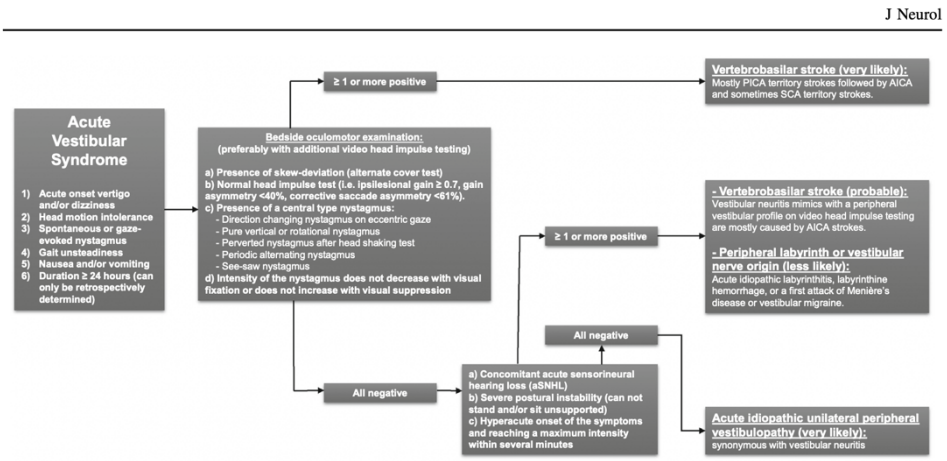


Fig. 1 Diagnostic algorithm concerning the clinical differentiation of AVS patients. We refer to the text for further explanation

4.3 Limiti della Revisione Sistematica

La seguente revisione sistematica presenta numerosi limiti.

Per quanto riguarda il quesito clinico preso in esame il limite maggiore è legato alla popolazione la quale risultata essere piuttosto eterogenea negli studi d'intervento analizzati.

Inoltre, si deve sottolineare come non è stato possibile applicare strumenti di critical appraisal a tutti gli studi presi in esame poiché non presentavano un disegno di studio adeguato per poter essere analizzati con tali strumenti.

In aggiunta, è necessario sottolineare che l'autore della tesi non aveva precedenti esperienze di valutazione del rischio di bias tramite i tool utilizzati, pertanto l'affidabilità dei giudizi dati potrebbe essere considerata non adeguata.

Vi sono poi da considerare alcuni limiti che potrebbero aver generato pubblication bias: tra cui non sono stati considerati studi in altre lingue e non è stato possibile accedere ad alcune banche dati (es: Embase, Cinahl).
Inoltre, la Revisione è stata condotta esclusivamente dall'autore in collaborazione con il Relatore di Tesi, perciò, potrebbero essersi verificati errori nella conduzione della ricerca, con l'esclusione di studi potenzialmente promettenti.
Infine, per l'eterogeneità della tipologia di studi inclusi nella seguente revisione non è stato possibile eseguire una meta-analisi.

4.4 Indicazioni per la ricerca futura

Per quanto riguarda la ricerca futura sono auspicabili studi che prendano in esame una popolazione maggiormente omogena e quindi rappresentativa, in cui venga confrontata la riabilitazione vestibolare con il trattamento farmacologico con un'erogazione di almeno 12 mesi.
Sono, inoltre, necessari studi in cui venga utilizzata una misura di outcome validata e standardizzata a livello internazionale al fine di facilitare studi di sintesi, come ad esempio le revisioni sistematiche che possono essere condotte sull'argomento.
Infine, è consigliato produrre studi in cui venga descritto in maniera appropriata il software utilizzato per la riabilitazione vestibolare migliorandone così la validità esterna ed in particolare la riproducibilità clinica del trattamento applicato.
Per quanto riguarda l'aspetto diagnostico sono consigliati degli studi in cui si indaghi la possibilità di fornire un corso di formazione adeguato ai medici che operano in pronto soccorso, per poi al termine di esso rivalutare l'applicabilità dello strumento HINTS, ed evidenziare se i dati di accuratezza diagnostica riprodotti possano essere sufficienti per raccomandarne l'utilizzo in pazienti affetti da AVS.

5. Conclusioni

La seguente revisione sistematica ha indagato l'efficacia della riabilitazione vestibolare in pazienti affetti da sindromi vestibolari acute.
Ciò che è emerso dal ridotto numero di studi inclusi è che la riabilitazione vestibolare confrontata con il trattamento con corticosteroidi non presenta differenze statisticamente significative, con un miglioramento a favore della riabilitazione rispetto al farmaco dopo i 6 mesi di trattamento.
Vi sono poi prove incoraggianti per quanto riguarda l'utilizzo della riabilitazione vestibolare virtuale, tuttavia sono presenti ancora pochi studi per raccomandarne l'utilizzo all'interno del contesto clinico quotidiano.
Inoltre, questa revisione ha analizzato la letteratura biomedica sull'affidabilità dello strumento diagnostico HINTS nell'escludere cause centrali nei pazienti affetti da AVS, esaminando se questo possa essere utilizzato in contesti di emergenza come il reparto di pronto soccorso.
Ciò che è principalmente emerso è che pochi studi sono stati condotti in questa direzione e pochi presentano una buona qualità metodologica. Pertanto, in maniera preliminare si può affermare che l'HINTS rappresenta lo strumento attualmente più affidabile per escludere cause centrali, tuttavia solo se quest'ultimo viene eseguito da un neuro-otororino esperto.
Pertanto questo strumento può essere somministrato dal medico di medicina d'emergenza solo dopo un percorso formativo adeguato, il quale risulta ancora da definire.
Ovviamente l'applicabilità dello strumento in esame risulta limitata anche per altre figure sanitarie, come ad esempio quella del fisioterapista specializzato in riabilitazione vestibolare.
Vi è necessità che maggiori studi siano condotti a riguardo individuando quale tipologia di formazione possa rendere generalizzabile l'applicabilità di tale strumento, a beneficio del paziente, in termini di diagnosi precoce di un eventuale stroke del circolo cerebellare posteriore e di riduzione del numero di esami strumentali inappropriati con conseguente ricaduta positiva sulla spesa sanitaria.

5.1 Key & Practice points

1. La riabilitazione vestibolare è uno strumento conservativo e sicuro che deve essere applicato in un paziente affetto da sindrome vestibolare acuta.

2. Gli esercizi maggiormente consigliati si concentrano su diversi task motori: esercizi oculomotori (accomodazione, sostituzione, adattamento), esercizi per migliorare il cammino ed esercizi per incrementare l'equilibrio.

3. Il *referral* immediato al pronto soccorso deve essere preso in esame se si presenta un paziente affetto da vertigine acuta e continua nell'ultime 24 h, i cui sintomi si sono acutizzati nel giro di pochi secondi raggiungendo il massimo dei sintomi mai provati.
Inoltre, devono essere considerati altri sintomi quali l'incapacità di mantenere la posizione seduta o eretta senza supporto e la perdita dell'udito.

4. Il Cluster HINTS risulta essere uno strumento accurato nel differenziare un ictus cerebellare da una neurite vestibolare in un paziente affetto da AVS. Tuttavia è opportuno che questo sia eseguito da un neuro-otorino esperto.

6. Finanziamento:

L'autore dichiara che non esistono interessi finanziari concorrenti. La sintesi delle evidenze su cui si basa questa Revisione non è stata finanziata da alcuna fonte.

7. Bibliografia

1. A, Sealy. *Vestibular Assessment: a pratical approach.* Occupational Medicine, 2014, Vol. 64, p. 78-86.

2. J Venhovens, J Meulstee, W M Verhagen. *Acute vestibular syndrome: a critical review and diagnostic algorithm concerning the clinical differentation of peripheral versus central aetiologies in the emergency department* : J Neurol, 2016.

3. A Edlow, Toker Newman. *Using the physical examination to diagnose patients with acute dizziness and vertigo. Elsevier. The journal of Emergency Medicine.* Elsevier, 2016, The journal of Emergency Medicine, p. 1-12.

4. Newman Toker D, J A Edlow.*TirATE: A novel, evidence-based approach to diagnosis acute dizziness and vertigo.* Neurol Clinic, 2015, Vol. 33,, p. 577-599.

5. Strupp M, Dlugaiczyk J, Ertl-Wagner BB, Rujescu D, Westhofen M, Dieterich M. *Vestibular Disorders.* Dtsch Arztebl Int, Vol. 177, p. 300-10.

6. Weiwei Han, Dongliang Wang,Yunqin Wu,Zhenyi Fan,Xu Guo,Qiongfeng Guan. *Correlation between vestibular neuritis and cerebrovascular risk factors.* Yajot, 2018.

7. Kerber, Kevin A. *Acute Vestibular Syndrome.* Seminars in Neurology, Vol. 2020.

8. J H Pula, D E Newman-Toker, J C Kattah *Multiple sclerosis as a cause of acute vestibular syndrome.* J Neurol, 2013.

9. N Thung, B D Westerberg, J Lea. *Vestibular Neuritis: Recent Advances in Etiology Diagnostic Evaluation and Treatment.* Adv Otorhinolaryngol, 2019, Vol. 82, p. 87-92.

10. J Choi, S Lee, J kim. s.l.*Central Vertigo.* Neuro-Otology, 2017, Vol. 30.

11. K Krishnan, K Bassilous, E Eriksen, P Bath et al.*Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome: A systematic review*. European Stroke Journal, 2019.

12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.* PLoS Med, 2009, Vol. 6.
13. B Shea, B Reeves, G Wells. A*MSTAR 2: Strumento per la valutazione critica delle revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari.* BMJ, 2020, Vol. 12.
14. J Sterne, J Savović, Matthew Page et al. *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trial.* BMJ, 2019, Vol. 366.
15. B D Balci, G Akdal et al. Vestibular rehabilitation in acute central vestibulopathy: A randomized controlled trial. Journal of Vestibular Researvh 23 2013; 259-267. DOI 10.3233/VES-13049
16. V A Van Vugt, J C Van Der Wouden et al. Internet based vestibular rehabilitation with and without physiotherapy support for adults aged 50 and older with achronic vestibular syndrome in general practice: three armed randomised controlled tria BMJ. 2019;367:l5922 | doi: 10.1136/bmj.l5922
17. G Tokle, S Morkoved et al. Efficacy of Vestibular Rehabilitation Following Acute Vestibular Neuritis: A Randomized Controlled Trial. Otol Neurotol 41:78 – 85, 2020.
18. E I Ismail, A E Morgan , A M A Rahman. Corticosteroids versus vestibular rehabiliation in long-term outcomes in vestibular neuritis. Journal of Vestibular Research. 2018. DOI:10.3233/VES-180645.
19. Tao Yan, F Zong, X Han et al. Vestibular Neuritis in Patients Among Different Age Groups: Clinical Feature and Outcomes. J Am Acad Audiol 2020; 31(09): 629-635. DOI: 10.1055/s-0040-1717067.
20.W Han, D Wang,Y Wu, et al. Correlation between vestibular neuritis and cerebrovascular risk factors. Yajot (2018), doi: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.08.006.
21. I Sparrer, T A D Dinh, J ilgner et al. Vestibular Rehabilitation using the Nitendo Wii Balance Board-user-friendly for central nervous compensation. Acta Oto-laryngol, 2013; 133:239-245.

22. M Lacour, T Laurent, T Alain. Rehabilitation of dynamic visual acuity in patients with unilateral vestibular hypofunction: ealier is better. Oto-Laryngol. 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/s00405-019-05690-4
23. J K Goudakos, K D Markou, G Psillas et al. Corticosteroids anda Vestibular Exercise in Vestibular Neuritis Single-blind Randomized Clinical Trial. AMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(5):434-440. doi:10.1001/jamaoto.2014.4
24. B Kundakci, A Sultana, A J Taylor, et al. The effectiveness of exercise-based vestibular rehabilitation in adult patients with chronic dizziness: A systematic review- F1000 Research 2018, 7:276. doi: http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14089.1.
25. R Ohle, R Montpellier, V Marchadier et al. Can emergency physicians accurately rule out a central cause of vertigo using HINT exam? A systematic review and meta-analysis. Journal of Emergency Medicine, 2020: 27: 887-889.
26. J C Kattah. Use of HINTS in the acute vestibular syndrome. An Overview. Stroke and Vascular Neurology 2018;0: e000160. doi: 10.1136/svn-2018-000160
27. D Meldrum, S Herdman, R Vance et. Effectiveness of Conventional Versus Virtual Reality-Based Balance Exercise in Vestibular Rehabilitation for Unilateral Peripheral Vestibular Loss: Result of Randomized Controlled Trial. Archives of Physical Medicine Rehabilitation. 2015; 96: 1319-28.
28. KG Sharma, A K Gupta. Efficacy and Comparison of Vestibular Rehabilitation Exercise on Quality of Life in Patients with Vestibular Disorders. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020. doi: https://doi.org/10.1007/s12070-020-01920-y.

Appendice:

1. Protocollo di Revisione Sistematica

1.1 Razionale

L'elaborato che sarà sviluppato avrà come obiettivo la ricerca delle evidenze attualmente presenti nella letteratura biomedica internazionale al fine di individuare la migliore gestione del paziente affetto da "Acute Vestibular Syndrome", una sindrome caratterizzata da vertigine ad esordio improvviso con andamento continuo nelle ultime 24-72 ore.
A sottendere tale sindrome sono presenti diverse patologie, alcune di pertinenza medica con carattere di emergenza, come ad esempio l'ictus del circolo posteriore. Pertanto l'obiettivo dell'elaborato sarà quello di individuare la corretta gestione del paziente in accesso diretto allo studio fisioterapico, il corretto svolgimento del triage e l'importanza del trattamento fisioterapico per il recupero delle funzioni lese post evento acuto.

1.2 Quesito Clinico

Il quesito clinico preso in esame consta nella riabilitazione dei pazienti affetti da "Acute Vestibular Syndrome" con il fine di ridurre la "vertigo", migliorare l'equilibrio e la sicurezza durante il cammino.
Il questi clinico successivamente è stato trasformato quesito schematico tramite il metodo PICO, al fine di individuare le parole chiavi per la ricerca all'interno dei database biomedici.

POPULATION (P)	**INTERVENTION (I)**	**CONFRONTO (C)**	**OUTCOME (O)**

Pazienti affetti da Acute Vestibular Syndrome	Rehabilitation	Drug therapy or another treatment	Loss vertigo, walking balance, postural control

Le seguenti parole chiave sono state utilizzate per formare la stringa di ricerca all'interno dei diversi database biomedici. Tuttavia, per non perdere studi di rilevanza clinica sull'argomento preso in esame, andremo ad inserire all'interno della stringa di ricerca solamente la popolazione (P) e l'intervento (I), utilizzando in seguito gli outcome come criterio di inclusione degli articoli nella fase di selezione.

1.3 Stringa di Ricerca

La revisione è stata effettuata interrogando tre banche dati biomediche:

1) Medline
2) Cochrane Library
3) PEDro

Per quanto riguarda **Medline,** come prima strategia metodologica ho ricercato il termine corrispondente alla population in esame all'interno del MeSH, tra i termini corrispondenti ho indiduato il seguente: "Vestibular Neuronitis" la cui definizione è:

"Idiopathic inflammation of the VESTIBULAR NERVE, characterized clinically by the acute or subacute onset of VERTIGO; NAUSEA; and imbalance. The COCHLEAR NERVE is typically spared and HEARING LOSS and TINNITUS do not usually occur. Symptoms usually resolve over a period of days to weeks. (Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, p304). Year introduced: 2000".

Lo stesso procedimento è stato effettuato per il termine Rehabilitation, la cui definizione all'interno del MeSH è:

"Restoration of human functions to the maximum degree possible in a person or persons suffering from disease or injury."

Procedendo nella strategia metodologica ho inserito tali termini e alcuni dei loro sinonimi presenti nel "Thesaurus" in una stringa di ricerca avanzata, quest'ultimi sono stati uniti con termini liberi attraverso l'operatore booleano OR formando la seguente stringa:

(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides))

Successivamente la stringa seguente è stata completata unendo ad essa tramite l'operatore boolenano AND il termine Rehabilitation, che come illustrato in precedenza rappresenta l'intervention del quesito clinico, generando la seguente stringa:

(Acute vestibular syndrome OR vestibular neuronitis [title/abstract]) OR (((((((Vestibular Neuronitis) OR (Neuronitides, Vestibular)) OR (Vestibular Neuronitides)) OR (Vestibular Nerve Neuritis)) OR (Vestibular Neuritis)) OR (Vestibular Nerve Inflammation)) OR (Acute Peripheral Vestibulopathy)) OR (Acute Vestibular Neuritides)) AND rehabilitation

Alla ricerca sono stati poi applicati dei filtri, in primo luogo è stato inserito un filtro temporale che ha permesso di limitare la ricerca agli ultimi dieci anni.
Sono poi stati presi in considerazione solamente gli studi in lingua inglese.
L'ultima stringa di ricerca presentata assieme ai filtri appena citati ha portato come risultato un totale di **885 risultati.**
Una prima scrematura di quest'ultimi è stata effettuata tramite la lettura del titolo, per cui sono stati selezionati **55 studi.**

All'interno del database **Cochrane Library** è stata effettuata una ricerca utilizzando la ricerca semplice con la seguente stringa:

"((Vestibular Neuronitis [Title/Abstract]) AND Rehabilitation)"

La seguente ricerca ha permesso di evidenziare **24 studi** totali, di questi sempre tramite la lettura del titolo né sono stati selezionati **3.**

Infine, la ricerca all'interno del database PEDro è stata effettuata tramite la seguente stringa utilizzando la ricerca semplice:

"Vestibular AND Rehabilitation"

È stato sempre applicato un parametro temporale nell'ultimo decennio e i studi ottenuti sono **124.** Attraverso la lettura del titolo né sono stati selezionati **7**.

Pertanto la ricerca all'interno delle tre banche dati biomediche ha prodotto un totale di **65 studi**, tre di essi erano ridondanti tra loro per cui gli stuti totali risultano **62**, essi saranno a sua volta scremati attraverso la lettura dell'abstract.

2. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference	V Van Vugt, J C Van Der Wouden, R Essery et al. Internet based vestibular rehabilitation with and without physiotherapy support for adults aged 50 and older with a chronic vestirubular syndrome in general practice: three arm randomized controlled trial. BMJ 2019; 367:l5922. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5922

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:	1 Gruppo: Riabilitazione vestibolare internet based	Comparator:	2 Gruppo: Riabilitazione Vestibolare internet based + supervisione fisioterapica 3 Gruppo: Usual care

Specify which outcome is being assessed for risk of bias	Vergio Symptom Scale-Short form (VSS-SF range 0-60, rilevanza clinica >= 3 pt.
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Tabella 2. VSS-SF 6 mesi: 1 gruppo vs 3 gruppo = -4 (95% IC; -5,8 to -2,3)

	2 gruppo vs 3 gruppo= -3,5 (95%; -5,1 to -1,8)

Is the review team's aim for this result…?

x to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

☐ occurrence of non-protocol interventions
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

x Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	I partecipanti allo studio dopo aver compilato il consenso informato sono stati allocati dal software di randomizzazione e stratificati tramite algoritmo in base alla severità dei sintomi, cut off VSS-SF >= 12.	Y / ~~PY / PN / N / NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La randomizzazione è avvenuta tramite programma ed è rimasta nascosta al team di ricerca.	Y / ~~PY / PN / N / NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Per la tipologia d'intervento somministrato non è stato possibile rendere i partecipanti, i fisioterapisti, il ricercatore assistente ciechi rispetto all'intervento	Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA~~ / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Sono necessari almeno 80 partecipanti per ogni gruppo per un test bilaterale con una alpha= 0,05 e Beta=0,20. Hanno reclutato almeno 100 partecipanti per ogni gruppo considerando una perdita al follow-up del 20%	~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Eseguita un "intention to treat analysis"	~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Vertigo symptom scale-short form (VSS-SF)	~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		~~NA~~ / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Trial registration: NTR5712	Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / N / ~~NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y~~ / ~~PY~~ / ~~PN~~ / N / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference	J K Goudakos, KD Markon, G Psillas et al. Corticosteroids and Vestibular Exercise in Vestibular Neuritis: Single-blinf Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 140 (5): 434-440. DOI: 10.1001/Jamaoto.2014.48

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:	Esercizi vestibolari (sostituzione, equilibrio, cammino, adattamento)	Comparator:	Dexametosone 2 mg somministrazione orale

Specify which outcome is being assessed for risk of bias	European Evaluatin of Vertigo Scale (EEV)
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Figura 3. Al follow-up dei sei mesi vi è una netta differenza tra il gruppo con corticosterodi rispetto al gruppo di esercizi con una completa risoluzione (P<0,05) a 12 mesi non vi è nessuna differenza tra i due gruppi (P<0,05).

Is the review team's aim for this result…?

x to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

☐ occurrence of non-protocol interventions
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

x Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses <u>underlined in green</u> are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomizzazione a blocchi tramite software	<u>Y / PY</u> ~~/ PN / N~~ ~~/ NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		~~Y /~~ <u>PY</u> ~~/ PN / N / NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabella 2	~~Y / PY~~ ~~/ PN /~~ <u>N</u> ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Gli interventi effettuati non possono essere eseguiti in cieco	~~Y /~~ PY ~~/ PN / N / NI~~
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		~~Y /~~ PY ~~/ PN / N / NI~~
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA / Y /~~ PY ~~/ PN / N / NI~~
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		~~NA / Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA ~~/~~ Y ~~/ PY / PN / N / NI~~
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y ~~/ PY / PN / N / NI~~
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA ~~/ Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y ~~/ PY / PN / N / NI~~
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA ~~/~~ Y ~~/ PY / PN / N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA ~~/ Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA ~~/ Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	European Evalutation of Vertigo Scale (EEV) e Dizziness Handicap Invetory (DHI)	~~Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		~~Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		~~NA / Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA ~~/ Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA ~~/ Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Trial registration: NCTO1231009	Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N ~~/ NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference

B D Balci, G Akdal, E Yaka et al. Vestibular rehabilitation in acute central vestibulopathy: A randomized controlled trial. Journal of Vestibular Research 23(2013); 259-267. DOI 10.3233/VES-130491

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Riabilitazione vestibolare Comparator: Esercizi domiciliari

Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Berg Balance Scale (BBS)

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Tabella 2.

Riabilitazione vestibolare = BBS Pre 17,5 (9,8-37,5), BBS Post 48,0 (40,3-52,8) p=0,02

Esercizi domiciliari: BBS Pre 36,00 (23,5-42,0), BBS Post 49 (41-52) p=0,03

Is the review team's aim for this result…?

x to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

☐ occurrence of non-protocol interventions
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

x Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses <u>underlined in green</u> are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La randomizzazione è stata effettuata utilizzando una tabella numerica	<u>Y / PY</u> / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y / PY</u> / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabella 1	~~Y / PY~~ / <u>PN / N</u> / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / ~~PY~~ / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / ~~PY~~ / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA / Y /~~ PY / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		~~NA / Y / PY /~~ PN / N / ~~NI~~
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / ~~Y / PY~~ / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		~~Y / PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		~~NA / Y /~~ PY / ~~PN / N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		~~Low /~~ High ~~/ Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		~~Y~~ / PY ~~/ PN / N / NI~~
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / ~~Y / PY / PN / N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / ~~Y / PY / PN / N / NI~~
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / ~~Y / PY / PN / N / NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Berg Balance Scale (BBS)	~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N / ~~NI~~
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		~~Y / PY~~ / PN / N / ~~NI~~
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		~~NA /~~ Y / ~~PY / PN / N / NI~~
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		~~NA / Y /~~ PY ~~/ PN / N / NI~~
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		~~NA / Y /~~ PY ~~/ PN / N / NI~~
Risk-of-bias judgement		~~Low / High~~ / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Non viene indicata la presenza di un protocollo di studio registrato	~~Y~~ / PY / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference	D Meldrum, S Herdman, R Vance et al. Effectiveness of Conventional Versus Virtual Reality-Based Balance Exercise in Vestibular Rehabilitation for Unilateral Peripheral Vestibular Loss: Result of a Randomized Controlled Trial. Archive of Physical Medicine and Rehabilitation 2015; 96:1319-28

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:	Riabilitazione vestibolare attraverso la realtà aumentata	Comparator:	Riabilitazione vestibolare convenzionale attraverso l'utilizzo di esercizi mirati al cammino, l'equilibrio e alla gaze stability

Specify which outcome is being assessed for risk of bias	Velocità del cammino auto-riportato dal paziente
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Non vi sono differenze tra I due gruppi nella velocità del cammino dopo l'intervento (Mean difference; .03 m/s; CI 95%, -09 to 02 m/s)

Is the review team's aim for this result…?

x to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	È stata eseguita una randomizzazione a blocchi tramite programma online	Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Solo al termine della randomizzazione è stato annunciato al fisioterapista che eseguiva il trattamento il gruppo di appartenenza del paziente. Le modalità comunicative scelte sono la chiamata telefonica o l'email.	Y / ~~PY~~ / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabella 1	~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Per la tipologia d'intervento erogato mantenere non è possibile mantere il cieco da parte dei terapisti e dei pazienti	~~Y /~~ PY ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		~~Y /~~ PY / PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA /~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ / PN / N ~~/~~ NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA ~~/~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA ~~/~~ Y ~~/~~ PY ~~/~~ ~~PN / N~~ ~~/~~ NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY ~~/~~ ~~PN / N~~ ~~/~~ NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA ~~/~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	A 6 mesi sono stati valuti 87% dei partecipanti, tuttavia è stata eseguita un intention to treat analysis	Y / PY ~~/~~ ~~PN / N~~ ~~/~~ NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA ~~/~~ Y ~~/~~ PY ~~/~~ ~~PN / N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA ~~/~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA ~~/~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Valutazione soggettiva della velocità del cammino	~~Y /~~ PY ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y ~~/~~ PY ~~/~~ PN / N ~~/~~ NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		~~NA /~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN / N ~~/~~ NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA ~~/~~ ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / ~~Y /~~ ~~PY~~ ~~/~~ PN ~~/~~ N ~~/~~ NI
Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY ~~/ PN / N~~ ~~/ NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N ~~/ NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y / PY~~ / ~~PN~~ / N ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference	E Ismail, A E Morgan, et al. Corticosteroids versus vestibular rehabilitation in long term outcomes in vestibular neuritis. Joun of Vest Res. 2018. Doi: 10.3233/VES-180645

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:	Riabilitazione Vestibolare	Comparator:	Corticosteroidi, Corticosteroidi + riabilitazione vestibolare

Specify which outcome is being assessed for risk of bias	Dizziness Handicap Invetory score (DHI)
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Tabella 4 La misurazione della DHI non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i tre gruppi, durante la baseline, 3, 6 e 12 mesi.

Is the review team's aim for this result…?

☐ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Si parla di randomizzazione ma non viene specificata la metodica utilizzata	~~Y~~ / PY ~~/ PN~~ ~~/ N~~ ~~/ NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		~~Y~~ / PY ~~/ PN~~ ~~/ N~~ ~~/ NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	La popolazione presa in esame risulta omogenea sia dal punto di vista demografico che clinico (tabella 1 e 2)	~~Y~~ ~~/ PY~~ ~~/~~ PN / N ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High~~ ~~/ Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		~~Y / PY / PN / N / NI~~
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		~~Y / PY / PN / N / NI~~
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA / Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		~~Y / PY / PN / N / NI~~
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		~~Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Non viene indicata "l'intention to treat-analysis" da parte degli autori	~~NA / Y / PY~~ / PN ~~/ N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		~~NA / Y / PY /~~ PN ~~/ N / NI~~
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		~~Low / High /~~ Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Dizziness Handicap inventory score (DHI)	~~Y / PY /~~ PN / N ~~/ NI~~
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		~~Y / PY /~~ PN / N ~~/ NI~~
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		~~NA / Y / PY /~~ PN / N ~~/ NI~~
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		~~Y~~ / PY ~~/ PN / N / NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y / PY~~ ~~/ PN~~ / N ~~/ NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y / PY~~ ~~/ PN~~ / N ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Study details

Reference

G Tokle, S Morkved, et al. Efficacy of Vestibular Rehabilitation Following Acute Vestibular Neuritis: A Randomized Controlled Trials. rehabilitation. Otol Neurotol, 41:78 – 85, DOI: 10.1097/MAO.0000000000002443

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

☐ Cluster-randomized parallel-group trial

☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Esercizio Terapeutico supervisionato

Comparator: Prendisone ed educazione

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Dizziness Handicap Invetory (DHI)

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Vestibular Rehabilitation (n=28) (3 months)

Media: 8.1
Errore standard: 2,5 p= 0,049

Standard Care (n=27)

Media: 17,6
Errore standard= 3,9 p=0,049

Is the review team's aim for this result…?

x to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

☐ occurrence of non-protocol interventions
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

x Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses <u>underlined in green</u> are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Per garantire la randomizzazione è stato utilizzando un generatore numerico	<u>Y / PY</u> ~~/ PN / N / NI~~
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y / PY</u> ~~/ PN / N / NI~~
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Le caratteristiche sociodemografiche e cliniche sono presenti nella tabella 1	~~Y / PY /~~ <u>PN / N</u> ~~/ NI~~
Risk-of-bias judgement		Low ~~/ High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Vista la tipologia degli interventi il cieco degli operatori non era applicabile	~~Y~~ / PY / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		~~NA~~ / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		~~Low~~ / ~~High~~ / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Drop out determinato da un paziente del gruppo sperimentale e due pazienti del gruppo di controllo al primo follow-up (3 mesi). Tuttavia è stata eseguita un intention-to treat analysis	Y / PY / ~~PN~~ / ~~N~~ / ~~NI~~
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / ~~PN~~ / ~~N~~
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High~~ / ~~Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Dizziness Handicap Inventory (DHI)	~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / N / ~~NI~~
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / N / ~~NI~~
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Lo statista era cieco rispetto all'allocazione dei gruppi	~~NA~~ / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / N / ~~NI~~
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / ~~Y~~ / ~~PY~~ / PN / ~~N~~ / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High~~ / ~~Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / ~~PN / N / NI~~
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		~~Y / PY~~ / PN / N / ~~NI~~
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		~~Y / PY~~ / PN / N / ~~NI~~
Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / ~~High / Some concerns~~
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.