

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

TITOLO DELLA TESI

**L'efficacia della fisioterapia rispetto all'utilizzo di iniezioni
intra articolari nella riabilitazione di pazienti con
gonartrosi: una Revisione Sistemática della Letteratura**

Tesi di Laurea in Fisioterapia in Geriatria e Reumatologia

Presentata da:

Giulia Simoni

Relatore:

Chiar.mo Prof.
Antonio Culcasi

I^a Sessione

Anno accademico 2021/2022

ABSTRACT

Background: La gonartrosi è una patologia degenerativa che colpisce l'articolazione del ginocchio. Rappresenta un grave problema di salute pubblica mondiale e comporta dolore e riduzione della funzionalità.

Sono presenti studi che confrontano l'uso di iniezioni intra articolari con la fisioterapia per ridurre il dolore, ma ad oggi non vi è ancora un gold standard per la gestione della malattia.

Scopo della ricerca: Valutare l'efficacia della fisioterapia rispetto all'uso di iniezioni intra articolari in pazienti affetti da gonartrosi, sul dolore e sulla qualità di vita.

Disegno dello studio: Revisione Sistemica della Letteratura effettuata seguendo il *PRISMA Statement*.

Metodi: La ricerca è stata condotta nelle banche dati *PubMed*, *PEdro*, *Cochrane Library*.

Sono stati inclusi trial randomizzati controllati (RCT) in lingua inglese e italiana, che confrontavano l'efficacia del trattamento fisioterapico rispetto all'utilizzo di iniezioni intra articolari, con outcome relativi a riduzione del dolore e al miglioramento della qualità di vita.

La qualità metodologica e il rischio di bias sono stati valutati utilizzando la *PEdro Scale*.

Risultati: Cinque studi sono stati inclusi in questa Revisione Sistemica. Ci sono stati due studi che hanno dimostrato la maggiore efficacia di altri trattamenti rispetto alla fisioterapia. Altri due trials hanno confrontato il trattamento fisioterapico con l'uso di iniezioni di acido ialuronico e si sono osservati risultati pressoché uguali tra i gruppi. Solo uno studio ha dimostrato la superiorità del trattamento combinato di iniezioni e programma riabilitativo nella gestione della gonartrosi, rispetto al solo utilizzo di iniezioni intra articolari.

Conclusioni: I risultati contrastanti che si sono osservati non permettono di affermare con certezza la superiorità della fisioterapia rispetto all'utilizzo di iniezioni intra articolari, sebbene rappresenti una valida scelta terapeutica grazie al suo basso costo e alla sua ridotta invasività.

ABSTRACT

Background: *Knee osteoarthritis is a joint disease that affects the knee joint. It represents a major global public health problem and it involves pain and reduced functionality. There are studies comparing the use of intra-articular injections with physiotherapy to reduce pain, but to date there is still no gold standard for disease management.*

Aim: *The aim of this systematic review is to assess the effectiveness of physiotherapy compared to the use of intra-articular injections in patients suffering from gonarthrosis, on pain and quality of life.*

Study design: *Systematic Literature Review carried out following the PRISMA Statement.*

Methods: *The research was conducted in the Pubmed, PEDro and Cochrane Library databases.*

Randomized controlled trials (RCTs) in English and Italian were included, comparing the effectiveness of physiotherapy treatment to intra-articular injections, with outcomes related to pain reduction and improvement of quality of life.

Methodological quality and risk of bias have been evaluated using PEDro Scale.

Research sources: *The databases consulted were PubMed, PEDro, Cochrane Library.*

Results: *Five studies were included in this Systematic Review. There have been two studies that have shown the greater effectiveness of other treatments compared to physiotherapy. Two other trials compared physiotherapy treatment with the use of hyaluronic acid injections and observed almost equal results between the groups. Only one study has demonstrated the superiority of the combined treatment of injections and rehabilitation program in the management of gonarthrosis, compared to the sole use of intra-articular injections.*

Conclusions: *The contrasting results that have been observed do not allow to affirm with certainty the superiority of physiotherapy compared to the use of intra-articular injections, although it represents a valid therapeutic choice thanks to its low cost and its reduced invasiveness.*

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	pag.6
1.1 L'osteoartrosi, definizione ed epidemiologia	pag.6
1.2 Sintomi	pag.6
1.3 Fattori di rischio	pag.7
1.4 L'artrosi di ginocchio	pag.8
1.5 Diagnosi di gonartrosi	pag.9
1.6 Classificazione gonartrosi	pag.9
1.7 Trattamento	pag.9
1.8 Obiettivi	pag.10
CAPITOLO 2: METODI	pag.12
2.1 Criteri di eleggibilità degli studi	pag.12
2.2 Fonti di informazione	pag.12
2.3 Strategie di ricerca	pag.12
2.4 Processo di selezione	pag.13
2.5 Processo di raccolta dati	pag.14
2.6 Valutazione del risk of bias	pag.14
2.7 Metodi di sintesi	pag.15
CAPITOLO 3: RISULTATI	pag.16
3.1 Selezione degli studi	pag.16
3.2 Caratteristiche degli studi	pag.16
3.3 Valutazione del rischio di bias	pag.19
3.4 Risultati dei singoli studi	pag.20
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	pag.26
4.1 Sintesi delle evidenze	pag.26
4.2 Limiti della revisione	pag.29
4.3 Conclusioni	pag.29
BIBLIOGRAFIA	pag.30

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 L'osteoartrite, definizione ed epidemiologia

L'osteoartrite è un'artropatia degenerativa ad evoluzione cronica che colpisce le articolazioni. Le sedi più colpite sono il ginocchio, l'anca, la colonna vertebrale, le dita delle mani e dei piedi.

L'osteoartrite può essere definita come una condizione patologica caratterizzata da aree focali di perdita di cartilagine articolare all'interno delle articolazioni sinoviali, associata a ipertrofia dell'osso (osteofiti e sclerosi ossea subcondrale) e ispessimento della capsula¹. Vengono colpite anche le strutture dei tessuti molli che si trovano in prossimità dell'articolazione, come la sinovia, che può presentare infiltrati infiammatori, i legamenti, che spesso appaiono lassi, e la muscolatura, che diventa più debole². Secondo l'American Rheumatism Association (ARA) l'osteoartrite può essere classificata in 2 categorie: OA idiopatica (primaria), che interessa pazienti privi di altre malattie e OA secondaria ad una condizione morbosa preesistente. A sua volta, l'OA idiopatica si distingue in localizzata, se colpisce una singola articolazione, e in generalizzata, se colpisce almeno 3 articolazioni contemporaneamente³. L'OA sembra essere prevalente nei paesi con un più alto tenore socio-economico e con un'aspettativa di vita più elevata. La maggior parte degli studi di prevalenza si basa su dati provenienti da indagini radiografiche fatte sulla popolazione. Le radiografie, però, sono insensibili alle fasi precoci della malattia e, pertanto, questi studi tendono a sottostimare la reale prevalenza della patologia⁴. In Italia sono 4 milioni i soggetti interessati da artrosi sintomatica e secondo i dati ISTAT 2019 l'osteoartrite è la patologia più diffusa nella popolazione over 75⁵. Prima dei 50 anni coinvolge maggiormente il sesso maschile, dopo i 50 anni con la menopausa il sesso femminile.

1.2 Sintomi

I sintomi riportati dagli individui affetti da artrosi sono numerosi; primo fra tutti è il dolore, che solitamente compare all'inizio del movimento o a seguito di un'attività fisica intensa, per poi ridursi durante il riposo. Generalmente non è presente di notte, a meno che non sia

¹ Pereira et al., «The Effect of Osteoarthritis Definition on Prevalence and Incidence Estimates».

² Felson, «Osteoarthritis».

³ Altman et al., «Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis».

⁴ O'Neill, McCabe, e McBeth, «Update on the Epidemiology, Risk Factors and Disease Outcomes of Osteoarthritis».

⁵ «Report-anziani-2019.pdf».

associato ad un processo infiammatorio. La rigidità mattutina è un altro sintomo molto frequente ed è caratterizzata da una durata non superiore ai 30 minuti. Con la cronicizzazione della patologia compare limitazione funzionale, che può essere più o meno invalidante a seconda dell'articolazione colpita. L'artrosi di anca e di ginocchio ostacolano il cammino, l'artrosi della mano porta ad una riduzione della forza e della capacità di esecuzione di movimenti fini. È frequente la comparsa di deformazioni articolari, che risultano molto evidenti in caso di artrosi delle mani a livello delle articolazioni inter-falangee. Spesso, sebbene non vi sia una chiara correlazione tra sintomatologia e clima, i pazienti riferiscono un aumento del dolore durante i cambiamenti climatici e in presenza di umidità ⁶.

1.3 Fattori di rischio

Vengono riportati in letteratura diversi fattori di rischio per lo sviluppo dell'artrosi, questi possono essere suddivisi in genetici e meccanici.

I principali fattori di rischio genetici sono:

1. L'età rappresenta uno dei principali fattori di rischio correlato all'insorgenza dell'artrosi; tuttavia, l'esatto meccanismo alla base dell'aumento della prevalenza e dell'incidenza della patologia con l'età non è del tutto chiaro. Una combinazione di cambiamenti tra cui la capacità dei tessuti articolari di adattarsi agli insulti biomeccanici, cambiamenti biologici e una ridotta capacità di adattamento, legata alla sarcopenia e all'aumento del turnover osseo, sono probabilmente fattori che contribuiscono ⁷.
2. Il sesso femminile, dopo la menopausa, la popolazione femminile è maggiormente predisposta all'artrosi, soprattutto in sedi come il ginocchio e la mano.
3. La genetica, in quanto numerosi geni sembrano giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'artrosi e si stima che rappresentino oltre il 40% del rischio di gonartrosi.

I principali fattori meccanici sono:

1. L'obesità è uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di artrosi. Uno studio ha dimostrato come una perdita di 5 kg porti ad una riduzione del 50% del rischio di sviluppare gonartrosi ⁸.

⁶ «Balboni Andrea.pdf».

⁷ Johnson e Hunter, «The Epidemiology of Osteoarthritis».

⁸ Felson, «Weight Loss Reduces the Risk for Symptomatic Knee Osteoarthritis in Women».

2. Le alterazioni meccaniche, che determinano una scorretta distribuzione dei carichi all'interno dell'articolazione, con conseguente predisposizione all'insorgenza di artrosi.
3. Gli infortuni portano ad aumento dell'instabilità dell'articolazione e incrementano lo stress di contatto a carico di alcune superfici articolari; ciò determina un'usura precoce e un più alto rischio di sviluppare artrosi.
4. Occupazione e attività fisica, in particolar modo quando viene fatto un uso ripetitivo dell'articolazione: diversi studi ⁹ hanno dimostrato come chi svolge attività che richiedono una mantenuta postura in squat o in ginocchio, o lo spostamento di carichi pesanti abbia un rischio 2 volte maggiore di sviluppare artrosi di ginocchio, rispetto a chi svolge occupazioni che non richiedono tali sforzi.

1.4 L'artrosi di ginocchio

L'artrosi del ginocchio, o gonartrosi, è la patologia più comune nella popolazione anziana. Si stima che 250 milioni di individui nel mondo ne siano affetti. Negli Stati Uniti interessa il 10% degli uomini e il 13% delle donne con età superiore a 60 anni ¹⁰. È caratterizzata da una perdita progressiva di cartilagine che normalmente riveste i condili femorali e i piatti tibiali. L'osso sottostante reagisce addensandosi e producendo escrescenze, dette osteofiti. Non è raro che anche la rotula possa venire coinvolta.

Questo processo comporta la produzione di liquido, che si può accumulare a livello del cavo popliteo (la parte posteriore del ginocchio) formando una massa palpabile e dolorosa, nota come "cisti di Baker".

Il ginocchio artrosico è caratterizzato, innanzitutto, dalla presenza di dolore (gonalgia), che nelle prime fasi di malattia sarà più lieve e meno frequente, per poi aumentare progressivamente fino ad essere presente anche durante il riposo o di notte. Tipicamente compare dopo uno sforzo fisico intenso o dopo il mantenimento di una postura per un lungo periodo (ad esempio posizione seduta). Il ginocchio artrosico presenta un range di movimento (ROM) ridotto, debolezza muscolare e sensazione di crepitio all'interno dell'articolazione durante la mobilizzazione. Nelle fasi avanzate si possono osservare deformità in varo o in valgo, dovute al fatto che spesso l'usura dell'articolazione avviene in modo asimmetrico. Il dolore indotto dal carico determina una zoppia di fuga: ovvero il paziente tende a caricare il meno possibile sull'arto dolente, riducendo così la durata della fase di appoggio sul piede

⁹ Messier et al., «The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) Trial».

¹⁰ Zhang e Jordan, «Epidemiology of Osteoarthritis».

corrispondente. L'insieme di queste condizioni comportano una maggiore difficoltà in varie attività quali il cammino, il salire e scendere le scale e lo svolgere le faccende domestiche, portando inevitabilmente ad una diminuzione della qualità della vita.

1.5 Diagnosi di gonartrosi

La diagnosi di gonartrosi viene fatta tramite indagine radiografica, con la quale si va ad indagare la presenza di riduzione dello spazio articolare, deformità dell'osso, nuove formazioni ossee (osteofiti). Altre indagini diagnostiche effettuate con risonanza magnetica (RMN) o tomografia computerizzata (TC), possono essere utilizzate per valutare i tessuti molli dell'articolazione.

È complicato fare una diagnosi precoce in quanto i sintomi si manifestano quando le lesioni degenerative sono già presenti e in fase avanzata.

1.6 Classificazione gonartrosi

La gonartrosi viene classificata tramite il Sistema Kellgren e Lawrence ¹¹, che permette di quantificare la gravità dell'artrosi di ginocchio. La valutazione si basa sull'osservazione radiografica dell'articolazione, in antero-posteriore con appoggio bipodalico. Prevede 5 gradi di gravità:

- Grado 0: non visibili modificazioni artrosiche;
- Grado 1: dubbio restringimento dello spazio articolare ed eventuale formazione di osteofiti;
- Grado 2: osteofiti definiti e possibile restringimento dello spazio articolare;
- Grado 3: moderate multiple formazioni osteofitosiche, restringimento visibile e limitato dello spazio articolare e sclerosi ossea iniziale non marcata;
- Grado 4: severo restringimento dello spazio articolare con marcata sclerosi ossea, deformazione ossea visibile, ampia formazione di osteofiti.

1.7 Trattamento

Il trattamento della gonartrosi può essere di due tipi: conservativo e chirurgico. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato e in accordo con la severità della patologia, con le

¹¹ Lespasio et al., «Knee Osteoarthritis».

condizioni funzionali e con le preferenze del paziente. Il primo tipo prevede vari tipi di approccio ¹²:

- Fisioterapia riabilitativa, che comprende programmi di esercizi terapeutici e terapie fisiche, come ultrasuoni, elettroterapia, applicazione di caldo-freddo, stimolazione muscolare, stretching e terapie manuali.
- Educazione terapeutica, che prevede la modifica dello stile di vita e in particolare la perdita di peso, se necessaria. Si consiglia, laddove possibile, l'eliminazione degli stress eccessivi a carico del ginocchio e l'utilizzo di calzature adatte ad assorbire l'impatto.
- Ausili ortopedici e ortesi, con lo scopo di ridurre le sollecitazioni meccaniche sulla porzione più colpita dell'articolazione.
- Farmacoterapia, con analgesici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), oppioidi e symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA).
- Iniezioni intra articolari di sostanze quali corticosteroidi, acido ialuronico (HA) e plasma ricco di piastrine (PRP).

Il trattamento chirurgico è indicato nei casi in cui nessun tipo di trattamento conservativo possibile abbia avuto efficacia, in pazienti in stadi avanzati della patologia e con una grave compromissione della sintomatologia. Gli obiettivi sono il miglioramento della qualità di vita, la riduzione del dolore e della disabilità. La chirurgia prevede l'innesto di una protesi, che può essere ¹³:

- Protesi totale, in cui vengono sostituite con parti metalliche le superfici di cartilagine danneggiate e una piccola quantità di osso sottostante alle estremità del femore e della tibia di tutto il ginocchio. Un inserto di polietilene viene inserito tra le componenti metalliche per creare una superficie di scorrimento liscia.
- Protesi mono compartimentale, in cui vengono sostituite con parti metalliche le superfici di cartilagine danneggiate e una piccola quantità di osso sottostante alle estremità del femore e della tibia solo di un compartimento (mediale o laterale) del ginocchio.

1.8 Obiettivi

¹² Michael, Schlüter-Brust, e Eysel, «The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee».

¹³ «Protesi di ginocchio | ior».

L'impatto dell'artrosi di ginocchio sulla disabilità è sostanziale. La presenza di questa patologia è correlata ad un aumento del rischio di perdita di autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane. Rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo e si prevede un rapido aumento dei casi dovuto all'invecchiamento progressivo della popolazione e al costante aumento dei tassi di obesità ¹⁴. Al momento non vi è una cura specifica per l'OA, poiché il meccanismo con cui insorge e progredisce non è ancora del tutto compreso. Pertanto, l'obiettivo del trattamento consiste nell' alleviare i segni e i sintomi della malattia e, se possibile, rallentarne la progressione. In letteratura sono state proposte numerose tipologie di trattamento conservativo, in particolare la fisioterapia riabilitativa e l'uso di iniezioni intra articolari. Nonostante ciò, rimane ancora notevole confusione su quale possa essere il trattamento più efficace da utilizzare.

A tal proposito, questa revisione sistematica ha l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento fisioterapico, rispetto all'uso di iniezioni intra articolari, nella gestione dell'artrosi di ginocchio.

¹⁴ Bennell, Hunter, e Paterson, «Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis».

CAPITOLO 2: METODI

2.1 Criteri di eleggibilità degli studi

La ricerca e la selezione degli studi è stata eseguita secondo specifici criteri di inclusione e di esclusione stabiliti a priori.

Nella revisione sistematica sono stati inclusi studi che avevano come partecipanti individui adulti con diagnosi radiografica di gonartrosi.

Gli articoli dovevano indagare l'efficacia del trattamento fisioterapico rispetto all'uso di iniezioni intra articolari, mentre sono stati esclusi tutti gli studi in cui vi era un confronto tra trattamenti infiltrativi differenti, senza la riabilitazione.

Gli outcome di interesse erano il dolore e la qualità di vita. Sono stati inclusi solo RCT (randomized controlled trial) in lingua inglese e italiana. Non sono state poste restrizioni rispetto all'anno di pubblicazione.

2.2 Fonti di informazione

La ricerca è stata eseguita consultando le banche dati biomediche *PubMed*, *PEDro* e *Cochrane Library*, attraverso il Sistema Bibliotecario di Ateneo tramite connessione da remoto. La ricerca è stata svolta nel periodo compreso tra Maggio 2022 e Settembre 2022.

2.3 Strategie di ricerca

Per condurre la ricerca nelle banche dati, è stato formulato il seguente quesito clinico attraverso il metodo PICOS:

P = Population	Pazienti con diagnosi radiografica di gonartrosi
I = Intervention	Trattamento fisioterapico
C = Comparison	Iniezioni intra articolari
O = Outcome	Riduzione del dolore, Miglioramento della qualità di vita
S = Study	RCT

PubMed

La ricerca è stata condotta partendo dalla costruzione di una stringa di ricerca. Dopo aver individuato le parole chiave e i relativi termini Mesh, sono stati collegate tra loro tramite gli operatori booleani. La stringa finale utilizzata per la ricerca avanzata è stata sottoposta a peer review da parte del relatore ed è la seguente:

((("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) OR "knee osteoarthritis") AND "Hyaluronic Acid"[Mesh] AND (("Rehabilitation"[Mesh]) OR rehabilitation) AND (("Pain"[Mesh]) OR pain OR "quality of life" OR "Quality of Life"[Mesh])).

Sono stati applicati i filtri: “randomized controled trial”, “full text”, “english language”, “italian language”. Non sono state poste restrizioni relative all’anno di pubblicazione.

Cochrane Library

È stata eseguita una ricerca avanzata combinando tra loro i termini “knee osteoarthritis”, “intra articular injections”, “therapeutic exercise” e “pain” mediante l’operatore booleano AND.

PEDro

Su *PEDro* è stata effettuata una ricerca avanzata compilando i seguenti campi:

- Abstract & Title: knee osteoarthritis intra articular injections
- Problem: pain
- Body part: lower leg or knee
- Method: clinical trial
- Match all search terms (AND)

2.4 Processo di selezione

La selezione degli studi è stata eseguita da un solo revisore indipendente e si è svolta in quattro fasi:

- Identificazione: fase in cui si riporta il numero totale di studi prodotti con la stringa di ricerca.
- Screening: fase che prevede l’eliminazione degli articoli non inerenti al quesito di ricerca tramite la lettura dei titoli e l’eliminazione dei duplicati individuati nelle banche dati utilizzate.

- Eleggibilità: fase che prevede la lettura degli abstract e l'esclusione degli studi indentificati come non rispondenti ai criteri di ricerca.
- Inclusione: fase che prevede l'inclusione degli studi nella revisione sistematica, dopo la lettura completa del testo.

Il processo di selezione degli studi è avvenuto manualmente senza l'aiuto di un software.

Il processo di selezione è stato riportato nel Capitolo 3, sezione 3.1 e schematizzato tramite il *PRISMA Flow Diagram*.

2.5 Processo di raccolta dati

La raccolta dei dati è stata eseguita da un solo revisore. I dati estratti sono stati riportati nella tabella presente nel Capitolo 3, sezione 3.2. Le informazioni che sono state rilevate sono: autore, anno di pubblicazione, titolo, numerosità del campione e caratteristiche dei partecipanti, disegno di studio, intervento, outcome primario e secondario e scala di valutazione usata, follow up.

2.6 Valutazione del risk of bias

La valutazione della qualità metodologica e del rischio di bias degli studi inclusi è stata effettuata tramite la *PEDro Scale*. La scala di PEDro è stata emendata l'ultima volta il 21 giugno 1999 e la traduzione italiana è stata completata 19 maggio 2014.

È composta da 11 items. Il primo item indaga la validità esterna, quindi la possibilità di applicare i risultati alla popolazione generale, gli items dal 2 al 9 indagano la validità interna, ovvero la qualità metodologica dello studio, gli items 10-11 indagano se vi sono informazioni statistiche sufficienti per rendere interpretabili i risultati dello studio.

Il punteggio totale va da 0 a 10 e non tiene conto del primo item. Per ogni item si può dare un punteggio di 1, che corrisponde alla risposta SI, o un punteggio di 0, che corrisponde alla risposta NO.

Si considerano studi di alta qualità metodologica quelli con punteggio totale superiore a 6, studi di buona qualità metodologica quelli con punteggio 4-5, studi di scarsa qualità metodologica quelli con punteggio inferiore o uguale a 3.

La valutazione è stata fatta da due revisori in modo indipendente.

Scala di PEDro - Italiano

1. I criteri di elegibilità sono stati specificati	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento"	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/>	si <input type="checkbox"/>	dove:

2.7 Metodi di sintesi

I risultati sono stati riportati nel Capitolo 3 sia in modalità narrativa che schematica attraverso una tabella sinottica.

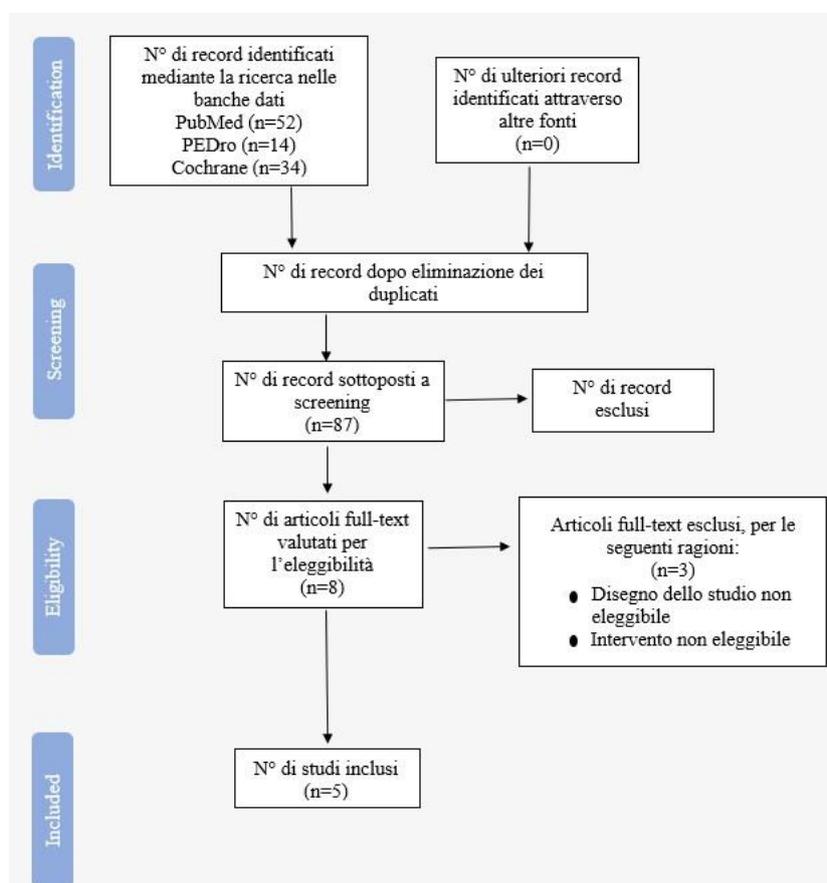
CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

Attraverso la ricerca iniziale nelle banche dati sono stati identificati 100 studi, dai quali ne sono stati eliminati 13 in quanto duplicati. Nella fase di *Screening* sono stati esclusi 79 articoli degli 87 rimanenti. Infine, dopo la lettura dei testi completi nella fase di *Eligibility* sono stati esclusi 2-3 studi perchè non conformi ai criteri di eleggibilità precedentemente dichiarati.

Nel *PRISMA Flow Diagram* in Figura 1 viene rappresentato in modo schematico il processo di selezione degli studi.

Figura 1: Diagramma di flusso



3.2 Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche di ogni trial incluso in questa Revisione Sistemática sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2: Caratteristiche degli studi

Autore e anno	Disegno dello studio	Paese dello studio	Numerosità e caratteristiche dei partecipanti	Intervento e controllo	Outcome e follow up
Rezasoltani Z, 2020 ¹⁵	RCT	Teheran, Iran	N (M/F) = 120 (45/75) Età >=50 anni Gruppo 1 (n=30) Età media 70 (6.3) Gruppo 2 (n=30) Età media 67.7 (7.3) Gruppo 3 (n=30) Età media 66.1 (9.1) Gruppo 4 (n=30) Età media 64.8 (5.8) Diagnosi di gonartrosi secondo criteri ACR (3-4 grado scala Kellgren e Lawrence.).	Tutti i partecipanti hanno un programma di esercizi quotidiano di 30 minuti; gruppo 1 (G1) terapie fisiche (20 minuti calore superficiale, stimolazione nervosa transcutanea, 5 minuti ultrasuoni), gruppo 2 (G2) singola iniezione di tossina botulinica tipo A, gruppo 3 (G3) tre iniezioni di acido ialuronico (una a settimana), gruppo 4 (G4) tre iniezioni di destrosio (una al mese).	VAS (dolore), KOOS (sintomi, rigidità, dolore, funzionalità nelle ADL e negli sport, qualità di vita QOF). 3 mesi (T1: 1 settimana, T2: 4 settimane, T3: 3 mesi)
Saccomanno MF, 2016 ¹⁶	RCT	Roma, Italia	N (M/F) = 165 (44/121) Età >=18 anni Gruppo 1 (n=55) Età media 62.8 (13.2) Gruppo 2 (n=55) Età media 61.2 (10.1) Gruppo 3 (n=55) Età media 61.4 (9.7) Diagnosi	Gruppo 1 (G1) riceve tre iniezioni di acido ialuronico (una ogni due settimane), gruppo 2 (G2) programma di esercizi (EBR) per il ginocchio (20 sedute in	WOMAC (dolore, rigidità, funzione), ROM attivo (flessione e estensione). 6 mesi (T1: 1 mese, T2: 3 mesi, T3: 6 mesi)

¹⁵ Rezasoltani et al., «Physical Therapy, Intra-Articular Dextrose Prolotherapy, Botulinum Neurotoxin, and Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis».

¹⁶ Saccomanno et al., «Efficacy of Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections and Exercise-Based Rehabilitation Programme, Administered as Isolated or Integrated Therapeutic Regimens for the Treatment of Knee Osteoarthritis».

			radiografica di gonartrosi (esclusi IV grado scala Kellgren e L. e Sistema Iwano), condizioni di salute generali buone.	un mese), gruppo 3 (G3) riceve entrambi i trattamenti.	
Bao X, 2018 ¹⁷	RCT	Shao-Guan, Cina	N (M/F) = 60 (26/34) Età tra 59-72 anni Gruppo 1 (n=20) Età media 65.3 (3.52) Gruppo 2 (n=20) Età media 66.4 (3.49) Gruppo 3 (n=20) Età media 66.0 (2.09) Diagnosi radiografica di gonartrosi (II grado o più scala Kellgren e L.), punteggio della scala VAS del dolore ≥ 6 dopo aver camminato per una distanza di 100 m ininterrottamente su un terreno pianeggiante.	Tutti i partecipanti eseguono lo stesso protocollo di esercizi (5 sedute a settimana per 8 settimane); il gruppo 1 (G1) di controllo riceve iniezione di soluzione salina, gruppo 2 (G2) iniezione di tossina botulinica tipo A (una singola iniezione), gruppo 3(G3) iniezione di ialuronato (una a settimana per 5 settimane).	WOMAC, VAS (dolore), SF-36. 2 mesi (T1: 4 settimane, T2: 8 settimane)
Karatosun V, 2009 ¹⁸	Prospective RT	Izmir, Turkey	N (M/F) = 105 (15/90) Età media 56 anni Gruppo 1 (n=52) Età media 57.8 (12.1) Gruppo 2 (n=53) Età media 55.3 (13.6) Diagnosi di gonartrosi secondo i criteri ACR e III grado scala Kellgren e L.	Gruppo 1 (G1) riceve tre iniezioni di acido ialuronico (una a settimana), gruppo 2 (G2) riceve un programma di esercizi progressivi per il ginocchio di 6 settimane.	HSS knee score (dolore, funzione, rom, forza, deformità in flessione, instabilità, retrazioni). Dolore a riposo, dolore durante le scale, dolore durante l'attività di trasferimento, distanza percorsa, ROM. 18 mesi (T1: 1 settimana, T2: 2 settimane, T3: 3 settimane, T4: 6 settimane, T5: 3 mesi, T6: 6 mesi, T7: 12 mesi, T8: 18 mesi)

¹⁷ Bao et al., «Effect of Therapeutic Exercise on Knee Osteoarthritis after Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin Type A, Hyaluronate or Saline».

¹⁸ Karatosun et al., «Intra-Articular Hyaluronic Acid Compared with Progressive Knee Exercises in Osteoarthritis of the Knee».

Kawasaki T, 2009 ¹⁹	Prospective RT	Giappone	N (M/F) = 102 (0/102) Età >50 anni dopo la menopausa Gruppo 1 (n=52) Età media 71.2 (7.1) Gruppo 2 (n=50) Età media 69.5 (8.4) Diagnosi di gonartrosi del compartimento femoro tibiale mediale secondo i criteri ACR.	Gruppo 1 (G1) riceve programma di esercizi per il ginocchio (esercizi isometrici e esercizi per ROM, gruppo 2 (G2) riceve una iniezione a settimana (per 5 settimane) di acido ialuronico.	VAS, JKOM, OMERACT-OARSI (dolore/funzione), ROM, gonfiore, spazio articolare (JSW), marcatori biochimici. 6 mesi (T1: 4 settimane, T2: 8 settimane, T3: 12 settimane, T4: 16 settimane, T5: 20 settimane, T6: 24 settimane)
--------------------------------	----------------	----------	---	--	--

3.3 Valutazione del rischio di bias

La valutazione del rischio di bias in questa Revisione Sistemática è stata effettuata tramite la *PEDro Scale*. I sei studi inclusi hanno ottenuto un punteggio superiore o uguale a 6/10. Ciò indica che tutti gli studi sono stati considerati di alta qualità metodologica.

I punteggi dei singoli trial sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Valutazione del rischio di bias tramite *PEDro Scale*

	Rezasoltani Z, 2020¹⁵	Saccomanno MF, 2016¹⁶	Bao X, 2018¹⁷	Karatosun V, 2009¹⁸	Kawasaki T, 2009¹⁹
Criteri di eleggibilità specificati	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Assegnazione Randomizzata	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Assegnazione Nascosta	No	Sì	No	No	No
Gruppi simili alla baseline	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Cecità dei partecipanti	No	No	No	No	No
Cecità dei terapisti	No	No	No	No	No
Cecità dei valutatori	No	Sì	Sì	Sì	No
Follow-up adeguato	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

¹⁹ Kawasaki et al., «Therapeutic Home Exercise versus Intraarticular Hyaluronate Injection for Osteoarthritis of the Knee».

Analisi per “intention-to-treat”	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Comparazione statistica tra i gruppi	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Misure di grandezza e di variabilità	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Punteggio totale	6/10	8/10	7/10	7/10	6/10

3.4 Risultati dei singoli studi

*Rezasoltani et al.*¹⁵

L'analisi statistica ha mostrato che l'effetto complessivo del gruppo 1 (terapia fisica), del gruppo 2 (tossina botulinica), del gruppo 3 (iniezioni di acido ialuronico) e del gruppo 4 (destrosio) sul punteggio VAS è stato significativo ($P < 0.001$). È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo 3 e tutti gli altri gruppi ($P < 0,05$). Vi è inoltre, differenza significativa tra gruppo 1 e gruppo 2 ($P = 0,015$ a favore del gruppo 2). Nel complesso, le iniezioni di tossina botulinica e di destrosio sono state le più efficaci, mentre l'acido ialuronico si è rivelato il trattamento meno efficace per controllare il dolore nei partecipanti.

Per quanto riguarda il punteggio KOOS, l'analisi statistica ha mostrato che l'effetto complessivo di ogni gruppo è stato significativo ($P < 0,001$). Anche in questo caso, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo 3 e tutti gli altri gruppi ($P < 0,05$). Sebbene il gruppo 2 e il gruppo 4 (destrosio) abbiano ridotto il punteggio KOOS più della terapia fisica, le differenze non sono statisticamente significative ($P = 0,254$ e $0,097$, rispettivamente). Nel complesso, il trattamento con acido ialuronico è stato quello meno efficace nella riduzione del punteggio KOOS.

I risultati relativi ai sottogruppi KOOS hanno indicato che il gruppo 2 era migliore nell'alleviare i sintomi e il dolore, nel miglioramento dello sport e nella qualità della vita rispetto alla fisioterapia ($P < 0,001$). Inoltre, il gruppo 2 ha prodotto risultati migliori rispetto al gruppo 4 nell'attenuazione dei sintomi ($P = 0,004$).

Il limite principale dello studio riguarda la durata del follow up (3 mesi), che risulta essere molto breve e non ha permesso di valutare gli effetti a lungo termine degli interventi. Inoltre, sono stati reclutati partecipanti con grado moderato-severo (III-IV) di gonartrosi secondo la

classificazione Kellgren e Lawrence, per cui i risultati non possono essere applicati alla restante popolazione con gonartrosi meno severa.

Saccomanno et al.¹⁶

Nel complesso, l'analisi dei dati ha rivelato che tutti i gruppi di trattamento hanno sperimentato miglioramenti precoci nel sollievo dal dolore, nella rigidità e nella funzione rispetto ai valori iniziali. Tuttavia, dopo 1 mese, è stato possibile rilevare un peggioramento dei risultati all'interno dei gruppi, sebbene si siano mantenuti miglioramenti significativi al termine del follow up.

L'analisi della WOMAC (dolore) ha rivelato che a 1 mese, il gruppo 3 (EBR+ acido ialuronico) aveva un punteggio significativamente migliore rispetto al gruppo 1 (acido ialuronico) ($P=0.043$). L'analisi all'interno del gruppo 1 non ha rivelato cambiamenti significativi nel corso dello studio, mentre i gruppi 2 e 3 hanno mostrato un significativo deterioramento dei risultati tra T1 e T3 ($P<0.004$, $P=0.001$ rispettivamente).

L'analisi della WOMAC (rigidità) non ha mostrato differenze significative tra i gruppi. Il gruppo 2 è peggiorato significativamente tra T1 e T3 ($P=0.026$).

L'analisi della WOMAC (funzione) non ha mostrato differenze significative tra i gruppi nel corso dello studio. L'analisi all'interno del gruppo 2 ha rivelato un peggioramento significativo tra T1 e T3 ($P=0.025$).

L'analisi dell'AROM non ha rivelato differenze significative tra e all'interno dei gruppi nel tempo.

La limitazione principale dello studio è l'assenza di un gruppo placebo, che non ha consentito di escludere la possibilità che i miglioramenti rilevati fossero dovuti a un effetto placebo. In secondo luogo, sebbene sia stata eseguita una stadiazione radiografica dell'OA del ginocchio come criterio di inclusione nello studio, non sono stati richiesti ulteriori esami di imaging durante le visite di follow-up; pertanto, non è stato possibile dedurre gli effetti dei trattamenti sulla progressione della malattia dal punto di vista radiografico. Infine, sono stati inclusi solo i pazienti con osteoartrosi moderata (III) di ginocchio e, quindi, i risultati non possono essere estesi ai pazienti con grado più grave di gonartrosi.

Bao et al.¹⁷

Secondo l'analisi statistica all'interno dei gruppi entrambi i punteggi WOMAC e VAS sono diminuiti nel gruppo 2 (tossina botulinica) e nel gruppo 3 (ialuronato), ma non nel gruppo 1 (soluzione salina) in T1 e T2. Ci sono stati miglioramenti significativi tra T1 e T2 nel gruppo

2 nei punteggi WOMAC e VAS ($P < 0.05$). I punteggi SF-36 sono migliorati nei pazienti del gruppo 2 e del gruppo 3 a T1 e T2 rispetto ai valori iniziali ($P < 0.05$), ma non nel gruppo 1 ($P > 0.05$). Anche nei punteggi SF-36 sono stati riscontrati miglioramenti significativi tra T1 e T2 nel gruppo 2 e nel gruppo 3 ($P < 0.05$), ma non nel gruppo 1 ($P > 0.05$).

Secondo l'analisi tra i gruppi, invece, il gruppo 2 si è mostrato più efficace nei punteggi WOMAC e VAS rispetto al gruppo 2 e al gruppo 3 a T1 ($P < 0.05$) e a T2 ($P < 0.05$). Non vi è stata alcuna differenza significativa tra il gruppo 1 e il gruppo 3 a T1 ($P > 0.05$). Per quanto riguarda i punteggi SF-36, il gruppo 2 ha mostrato miglioramenti significativi a T1 rispetto al gruppo 1 e al gruppo 3 ($P < 0.01$, $P < 0.05$ rispettivamente), e a T2 rispetto al gruppo 1 e al gruppo 2 ($P < 0.01$). Tra il gruppo 1 e il gruppo 3 non vi è stata nessuna differenza significativa a T1 ($P = 0.029$).

Il principale limite è legato alla breve durata del follow up (8 settimane), per cui lo studio non ha valutato l'effettiva efficacia di ciascun intervento dopo l'ottava settimana. Un altro limite importante sono le diverse dosi e frequenze di iniezioni dei tre trattamenti, che possono aver influenzato i risultati dello studio (ialuronato 5 iniezioni, tossina tipo A e soluzione salina una singola iniezione). La dimensione del campione, inoltre, è abbastanza scarsa e sono stati inclusi solo partecipanti con età compresa tra i 59 e i 72 anni, motivo per cui risulta essere poco rappresentativo della popolazione generale.

Karatosun et al. ¹⁸

Entrambi i gruppi hanno avuto dei miglioramenti nei primi sei mesi, ma sono state rilevate alcune differenze. A T1, T2, T3 e T4, il gruppo 2 (esercizi) si è rivelato statisticamente più efficace rispetto al gruppo 1 (acido ialuronico) nella riduzione del dolore durante i trasferimenti ($P = 0,042$, $0,000$, $0,010$ e $0,024$, rispettivamente). A T4 e T5 il gruppo 1 ha avuto dei miglioramenti significativi rispetto al gruppo 2 riguardo al dolore durante le attività ($P = 0.039$, $P = 0.001$ rispettivamente). Anche per quanto concerne la distanza percorsa, il gruppo 1 è stato più efficace a T5 ($P = 0.012$). Vi è, inoltre, una differenza significativa a favore del gruppo 1 nel punteggio HSS totale a T5 ($P = 0,023$). Sebbene tutti i pazienti siano migliorati rispetto ai valori iniziali, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi a sei mesi T6. A T7 quando i gruppi sono stati confrontati il gruppo 2 era significativamente migliore nello svolgimento dell'attività di trasferimento con un punteggio HSS totale migliore.

In questo studio ci diversi limiti; innanzitutto, sono stati inclusi unicamente partecipanti con grado moderato (III) di gonartrosi, non potendo così generalizzare i risultati ad una

popolazione più ampia. In secondo luogo, il tasso di abbandono dello studio è stato molto alto (42/200 ginocchi) e la maggior parte dei partecipanti che hanno abbandonato il trial facevano parte del gruppo di trattamento con acido ialuronico, che è stato interrotto dopo tre settimane. Infine, un'altra caratteristica di questo studio è che quasi tutti i pazienti (91%) presentavano un coinvolgimento bilaterale ed entrambe le ginocchia sono state sottoposte a valutazione. Fatta eccezione per il ROM, non è logico includere un solo ginocchio se vi è un coinvolgimento bilaterale quando si valutano prestazioni come la distanza percorsa a piedi o il salire le scale, perché il ginocchio non malato può influenzare i risultati positivamente.

Kawasaki et al.¹⁹

Come risultato dell'analisi statistica, sono state osservate differenze significative per quanto riguarda le scale VAS e JKOM, rispettivamente, tra i punteggi iniziali e quelli misurati al termine del follow up in ciascun gruppo ($P = 0,001$ e $P = 0,000$, rispettivamente). Nel confronto degli effetti terapeutici tra i gruppi 1 (esercizi) e 2 (acido ialuronico) a T6 non vi è stata alcuna differenza statistica per quanto riguarda i punteggi VAS, JKOM, OMERACT-OARSI ($P=0,71$, $0,721$, $0,767$ rispettivamente). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda eventuali produttori biochimici a T6.

Per quanto riguarda la misura degli outcome secondari, sono stati fatti dei sottogruppi; ad esempio, lo spazio articolare (JSW) è stato diviso in tre (<0.8 mm, da 0.8 a <3.0 mm, ≥ 3.0 mm, 3.0 mm è stato considerato il limite di risposta al trattamento). Sulla base di ciò, è stata poi distinta l'osteoartrite precoce dall'osteoartrite avanzata. Il tasso di miglioramento del ROM nell'OA precoce è stato pressoché uguale, senza differenza significativa ($P=0.879$), mentre è stato maggiore nel gruppo 1 dell'OA avanzata, ma senza differenza statistica anche in questo caso ($P=0.094$). Il tasso di miglioramento del gonfiore era più alto nel gruppo 1 per l'OA precoce, ed era statisticamente significativo ($P = 0,019$), mentre nessuna differenza è stata osservata nell'OA avanzata ($P=0.571$). Nell'OA avanzata, meno della metà dei soggetti ha indicato un miglioramento della scala OMERACT-OARSI e non vi era una chiara differenza tra i gruppi. Il tasso di miglioramento del ROM era più elevato nel gruppo 1 per l'OA avanzata, sebbene non fosse statisticamente significativo ($P=0,094$).

Il primo limite dello studio è la mancanza di un gruppo di controllo, per poter confermare la vera efficacia di ciascun trattamento. Un'altra limitazione riguarda il periodo di follow-up di 24 settimane, che può essere inadeguato per valutare l'effetto terapeutico degli interventi sull'osteoartrite di ginocchio, per cui potrebbe essere necessario un follow-up a lungo

termine. Infine, il campione è costituito da sole partecipanti donne, escludendo, quindi, tutta la popolazione maschile con gonartrosi.

Tabella 4: Sintesi dei risultati di ogni studio

	Gruppo 1 (G1)	Gruppo 2 (G2)	Gruppo 3 (G3)	Gruppo 4 (G4)	Confronto
Rezasoltani Z, 2020	Terapia fisica VAS + p<0.001 KOOS + p<0.001	Tossina tipo A VAS + p<0.001 KOOS + p<0.001	Acido ialuronico VAS + p<0.001 KOOS + p<0.001	Destrosio VAS + p<0.001 KOOS + p<0.001	VAS: G3<G1, G2, G4 (p<0.05) G2>G1 (p=0.015) KOOS: G3<G1, G2, G4 (p<0.05) G2=G1 (p=0.254) G4=G1 (p=0.097) KOOS sottogruppi: G2>G1 (p<0.001 sintomi, dolore, sport, QOF) G2>G4 (p<0.004 sintomi)
Saccomanno MF, 2016	Acido ialuronico WOMAC dolore + (p<0.0001) WOMAC rigidità + (p=0.05) WOMAC funzione + (p<0.0001) AROM – (p=n.s.)	EBR WOMAC dolore + (p<0.0001) WOMAC rigidità + (p=0.001) WOMAC funzione + (p<0.0001) AROM – (p=n.s.)	EBR+acido ialuronico WOMAC dolore + (p<0.0001) WOMAC rigidità + (p<0.0001) WOMAC funzione + (p<0.0001) AROM – (p=n.s.)		WOMAC dolore: G3>G1 (a T1 p=0.043) G2 a T3<G2 a T1 (p<0.004) G3 a T3<G3 a T1 (p=0.001) WOMAC rigidità: G1=G2=G3 G2 a T3<G2 a T1 (p=0.026) WOMAC funzione: G1=G2=G3 G2 a T3<G2 a T1 (p=0.025) AROM: G1=G2=G3
Bao X, 2018	Soluzione salina WOMAC - VAS - SF-36 -	Tossina tipo A WOMAC + VAS + SF-36 + WOMAC/VAS da T1 a T2 + (p<0.05)	Ialuronato WOMAC + VAS + SF-36 +		WOMAC/VAS: G2>G1, G2>G3 (a T1 p<0.05) G1=G3 (a T1 p>0.05) G2>G1, G3 (a T2 p<0.05) SF-36: G2>G1 (a T1 p<0.01) G2>G3 (a T1 p<0.05) G1=G3 (a T1 p=0.29) G2>G1, G3 (a T2 p<0.01)
Karatosun V, 2009	Acido ialuronico HSS + Dolore a	Esercizi HSS + Dolore a riposo+			Dolore durante i trasferimenti: G2>G1 (a T1 p=0.042, T2 p=0.000, T3 p=0.010,

	riposo+ Dolore durante le scale + Dolore durante i trasferimenti+ Distanza percorsa + ROM + p=0.000	Dolore durante le scale + Dolore durante i trasferimenti+ Distanza percorsa + ROM + p=0.000			T4 p=0.024) G2>G1 (a T7) Dolore durante le attività: G1>G2 (a T4 p=0.039), G1>G2 (a T5 p=0.001) Distanza percorsa: G1>G2 (a T5 p=0.012) HSS: G1>G2 (a T5 p=0.023) G1=G2 (a T6) G2>G1 (a T7)
Kawasaki T, 2009	Esercizi VAS + JKOM +	Acido ialuronico VAS + JKOM +			VAS: G1=G2 (a T6 p=0.171) JKOM: G1=G2 (a T6 p=0.721) OMERACT-OARSI: G1=G2 (a T6 p=0.767) Gonfiore: G1>G2 (p=0.019 OA precoce) G1=G2 (p=0.571 OA avanzata) ROM: G1=G2 (p=0.879 OA precoce) G1=G2 (p=0.094 OA avanzata) Marcatori biochimici: G1=G2 (a T6)

T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7= valutazioni ai follow up; +=outcome positivo statisticamente significativo; -= outcome non statisticamente significativo; == nessuna differenza significativa; <= il trattamento ha dato risultato peggiori; >=il trattamento ha dato risultati migliori.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1 Sintesi delle evidenze

Il fine di questa Revisione Sistemática è stato quello di confrontare l'efficacia della fisioterapia rispetto all'utilizzo di iniezioni intra articolari nel trattamento dell'osteoartrite di ginocchio. Purtroppo, in letteratura non vi è una grande disponibilità di articoli che mettano a confronto queste tipologie di trattamento. Inoltre, dall'analisi degli studi inclusi è emersa la presenza di eterogeneità relativamente ai partecipanti selezionati, agli interventi, agli outcome e ai follow up.

Il numero totale di partecipanti provenienti dagli studi inclusi è 552. Vi è una netta prevalenza del sesso femminile rispetto a quello maschile (422/130). Per ogni gruppo di trattamento dei singoli studi sono indicate la numerosità e l'età media dei partecipanti.

In tutti gli studi, ad eccezione di Kawasaki et al., vengono specificati nei criteri di inclusione dei partecipanti i gradi di severità della gonartrosi secondo la classificazione di Kellgren e Lawrence.

Due dei cinque studi inclusi (^{15,17}) prevedevano l'assegnazione a tutti i partecipanti di un programma di esercizi per il ginocchio; il primo studio aveva un programma di esercizi giornaliero di 30 minuti, con esercizi isometrici per il quadricipite ed esercizi di allungamento per il gastrocnemio e il soleo, mentre il secondo includeva attività di rinforzo ed equilibrio per un totale di 30-45 minuti a sessione, cinque volte a settimana per otto settimane.

Nei restanti tre studi (^{16,18,19}), invece, solo ad uno dei gruppi di trattamento è stato assegnato un programma di esercizi per il ginocchio; nello studio di Saccomanno due gruppi eseguono un programma di esercizi di venti sedute in un mese, uno in modo isolato, l'altro in modo combinato con le iniezioni di acido ialuronico. Nello studio di Karatosun et al. viene proposto un programma di sei settimane di esercizi progressivi per il ginocchio, che comprendono attività in isometria del quadricipite e flessori d'anca, allungamento degli ischio crurali e flessori d'anca, esercizi di resistenza e di propriocezione, attività in catena cinetica chiusa. Kawasaki et al., infine, propone esercizi per il ROM in flessione ed estensione ed esercizi isometrici di abduzione e adduzione d'anca, da eseguire due volte al giorno.

Nello studio di Rezasoltani et al. l'obiettivo è stato confrontare gli effetti terapeutici della terapia fisica e di tre diverse tipologie di iniezioni intra articolari (acido ialuronico, destrosio e

tossina botulinica) nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio. È stato scelto come outcome primario il dolore, misurato tramite la VAS, mentre per l'outcome secondario è stato utilizzato il questionario KOOS. I risultati hanno mostrato che tutte le misure terapeutiche si sono rivelate efficaci per la gestione dell'artrosi di ginocchio. Tuttavia, per il controllo del dolore, sono stati registrati risultati migliori per i gruppi della tossina botulinica e del destrosio. Entrambi i trattamenti sono stati maggiormente efficaci nella rapida riduzione del dolore e nel mantenimento dei risultati almeno per 3 mesi rispetto alla terapia fisica. Quest'ultima, dunque, non viene indicata come prima scelta nel controllo del dolore e nel recupero della funzione.

Nello studio di Saccomanno et al. lo scopo principale era determinare l'efficacia delle iniezioni intra-articolari di acido ialuronico e dei programmi di esercizi individualizzati per il ginocchio, somministrati singolarmente o in combinazione. Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato un miglioramento significativo precoce rispetto al baseline nelle misure di outcome primario WOMAC. Dopo il primo mese T1, i risultati si sono mantenuti stabili o sono peggiorati nel tempo, anche se miglioramenti significativi rispetto ai valori iniziali erano ancora evidenti al follow-up finale in ciascun gruppo. I pazienti trattati con iniezioni di acido ialuronico hanno mostrato il più piccolo effetto di trattamento, ma con un mantenimento dei risultati nel corso dello studio, mentre i pazienti sottoposti al programma di esercizi isolato hanno mostrato un significativo deterioramento dei risultati per dolore, rigidità e funzione tra il primo e l'ultimo follow-up. I pazienti sottoposti al trattamento integrato hanno mostrato il maggiore effetto sulla riduzione del dolore a T1, anche se il risultato è significativamente peggiorato a 6 mesi. Non è stato possibile riscontrare differenze significative tra e all'interno dei gruppi per quanto riguarda l'AROM. Quindi, i risultati ottenuti hanno mostrato che tutti i trattamenti hanno portato ad un sollievo dal dolore e ad un miglioramento della funzione, ma secondo Saccomanno et al. rimane il trattamento integrato quello più efficace nella riduzione del dolore a breve termine.

Bao et al. ha rivelato che l'esercizio terapeutico dopo iniezione intra articolare di tossina botulinica tipo A o ialuronato determina miglioramenti significativi nel dolore e nel funzionamento del ginocchio.

Un miglioramento significativo è stato dimostrato nei punteggi VAS, WOMAC e SF-36 nei gruppi 2 e 3. Il punteggio VAS nel gruppo B è diminuito significativamente da T1 a T2. Secondo Bao et al. sia l'iniezione di tossina tipo A che quella di ialuronato sono in grado di

determinare un miglioramento della funzione del ginocchio e una riduzione del dolore per i seguenti motivi: il trattamento diminuisce il dolore al ginocchio e di conseguenza aumenta la compliance del paziente nello svolgimento degli esercizi dopo l'iniezione; minore è il dolore, maggiore è la fiducia del paziente. Il gruppo della tossina tipo A, in particolare, si è rivelato il trattamento più efficace in termini di dolore, disfunzione e attività della vita quotidiana rispetto agli altri gruppi, al termine del follow up di 8 settimane.

Secondo i risultati di Karatosun et al. i pazienti con gonartrosi moderata (Kellgren Lawrence Grade III) traggono beneficio sia dalle iniezioni intra articolari di acido ialuronico sia da un programma riabilitativo di esercizi di 6 settimane. In entrambi i gruppi i risultati al termine del follow up hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai valori iniziali. Sebbene ci fossero alcune differenze tra i gruppi, specialmente a breve termine, i risultati a lungo termine (18 mesi) hanno mostrato che il miglioramento era quasi uguale. Di conseguenza, Karatosun et al. concludono che l'uso di iniezioni di acido ialuronico o di un programma di esercizi progressivi per il ginocchio sono efficaci nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrosi, aumentando inoltre i livelli di soddisfazione dei pazienti.

Lo studio effettuato su una popolazione femminile affetta da gonartrosi pubblicato da Kawasaki et al., ha rivelato che sia l'utilizzo di iniezioni di acido ialuronico che l'esercizio fisico hanno ugualmente portato ad una riduzione del dolore e ad un miglioramento funzionale. Per l'outcome primario sono state utilizzate le scale JKOM e VAS, che hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai valori iniziali in ciascun gruppo. È stata fatta una classificazione dell'osteoartrosi in precoce e avanzata, e si è visto come l'uso di un programma di esercizi porti a risultati statisticamente significativi nella riduzione del gonfiore in caso OA precoce, ma non in caso di OA avanzata. Per quanto riguarda il ROM, entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi simili in caso di OA precoce; per l'OA avanzata, sebbene vi sia stato un miglioramento maggiore nel gruppo di esercizi, la differenza tra i due gruppi non risulta essere statisticamente significativa. Kawasaki et al. conclude che non vi è una grande differenza tra il trattamento con esercizi per il ginocchio e l'uso di iniezioni intra articolari di acido ialuronico. Tuttavia, per la gestione dell'osteoartrosi di ginocchio lo studio suggerisce una presa in carico precoce che preveda un programma riabilitativo di esercizi, grazie alla sua sicurezza, alla minore invasività e al miglior effetto sul recupero del ROM.

4.2 Limiti della revisione

La Revisione Sistemática presenta una serie di limitazioni. In primo luogo, il processo di ricerca all'interno delle banche dati biomediche, di analisi, di selezione e di sintesi delle evidenze è stato condotto da un solo revisore indipendente. A tal proposito, per aumentare l'affidabilità intra-operatore della ricerca, essa è stata riprodotta dal medesimo revisore a metà ottobre 2022, attraverso le stringhe già utilizzate. La ricerca ha prodotto gli stessi risultati precedentemente ottenuti.

Un ulteriore limite è dato dall'eterogeneità tra gli studi inclusi, che riguarda i campioni, le tipologie di intervento, i metodi di applicazione, gli outcome considerati e i tempi di follow up.

Sicuramente anche la decisione dell'autore di includere studi solo in lingua inglese e italiana rappresenta un limite della Revisione, in quanto potrebbe aver determinato l'esclusione di articoli pertinenti al quesito di ricerca pubblicati in altre lingue.

4.3 Conclusioni

Non è possibile trarre una conclusione valida e generale relativamente all'efficacia della fisioterapia rispetto all'uso di iniezioni intra articolari per la gestione dell'osteoartrosi di ginocchio, a causa delle poche evidenze disponibili e dell'importante eterogeneità riscontrata tra gli studi. Sebbene lo studio di Saccomanno et al. abbia dimostrato l'efficacia del trattamento fisioterapico combinato con iniezioni di acido ialuronico rispetto alle singole iniezioni, Karatosun et al. e Kawasaki et al. ritengono pressoché uguali gli effetti derivanti dalle due tipologie di intervento. D'altra parte, gli studi di Rezasoltani et al. e Bao et al. evidenziano la superiorità della tossina botulinica tipo A nella riduzione del dolore e nel recupero della funzione, rispetto alla terapia fisica. Data la discrepanza dei risultati non è possibile affermare con certezza la maggiore efficacia della fisioterapia rispetto alle iniezioni intra articolari.

In conclusione, data la grande diffusione della patologia e il grado di invalidità che essa comporta, si ritiene necessaria la conduzione di ulteriori studi che mettano a confronto le diverse tipologie di trattamento, con periodi di follow up a lungo termine e con campioni maggiormente rappresentativi della popolazione generale. Inoltre, non essendoci un'opinione scientifica comune, sarebbe opportuno riuscire a trovare un accordo sulle modalità e la posologia dei programmi riabilitativi nella gestione dell'osteoartrosi di ginocchio.

BIBLIOGRAFIA

1. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. novembre 2011;19(11):1270–85.
2. Felson DT. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med*. 17 ottobre 2000;133(8):635.
3. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. agosto 1986;29(8):1039–49.
4. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. aprile 2018;32(2):312–26.
5. Report-anziani-2019.pdf [Internet]. [citato 25 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/files/2021/07/Report-anziani-2019.pdf>
6. Balboni Andrea.pdf [Internet]. [citato 7 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://tesi.supsi.ch/1170/1/Balboni%20Andrea.pdf>
7. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. febbraio 2014;28(1):5–15.
8. Felson DT. Weight Loss Reduces the Risk for Symptomatic Knee Osteoarthritis in Women: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1 aprile 1992;116(7):535.
9. Messier SP, Legault C, Mihalko S, Miller GD, Loeser RF, DeVita P, et al. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: design and rationale. *BMC Musculoskelet Disord*. dicembre 2009;10(1):93.
10. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. agosto 2010;26(3):355–69.
11. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. dicembre 2017;21(4):16–183.

12. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 5 marzo 2010 [citato 25 settembre 2022]; Disponibile su: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0152>
13. Protesi di ginocchio | ior [Internet]. [citato 25 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/malattie-trattamenti/protesi-di-ginocchio-0>
14. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. maggio 2017;19(5):24.
15. Rezasoltani Z, Azizi S, Najafi S, Sanati E, Dadarkhah A, Abdorrazaghi F. Physical therapy, intra-articular dextrose prolotherapy, botulinum neurotoxin, and hyaluronic acid for knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *Int J Rehabil Res*. settembre 2020;43(3):219–27.
16. Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. maggio 2016;24(5):1686–94.
17. Bao X, Tan J, Flyzik M, Ma X, Liu H, Liu H. Effect of therapeutic exercise on knee osteoarthritis after intra-articular injection of botulinum toxin type A, hyaluronate or saline: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2018;50(6):534–41.
18. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A, Gunal I. Intra-articular hyaluronic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Rheumatol Int*. febbraio 2006;26(4):277–84.
19. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H, Takazawa Y, Ishijima M, Kubota M, et al. Therapeutic home exercise versus intraarticular hyaluronate injection for osteoarthritis of the knee: 6-month prospective randomized open-labeled trial. *J Orthop Sci*. marzo 2009;14(2):182–91.

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto, vorrei ringraziare il mio relatore, il Professor Antonio Culcasi, che mi ha seguita e guidata durante ogni fase della realizzazione della tesi.

Ringrazio i miei genitori, mio fratello e i miei nonni per avermi dato la possibilità di portare a termine il mio percorso di studi.

Un grazie speciale ai miei amici, ma soprattutto alle mie migliori amiche Elena, Irene e Violante, che sono sempre state capaci di darmi consigli utili e di regalarmi momenti di spensieratezza. Grazie per aver condiviso con me le gioie e le fatiche di questi anni così importanti.

Infine, vorrei ringraziare Manuele per avermi fatto credere in me stessa e avermi sostenuta in ogni scelta, spronandomi a dare sempre il meglio di me.