



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

“Efficacia della terapia manuale nel trattamento della osteoartrosi di ginocchio. Una revisione sistematica.”

Candidato:

Dott. FT Marco Zippo

Relatore:

Dott. FT OMT Claudio Colombo

INDICE

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUZIONE	2
2.1 L'OSTEOARTROSI	2
2.2 LA GESTIONE CONSERVATIVA DELL'OA DI GINOCCHIO	5
2.3 SCOPO DEL LAVORO	11
3. MATERIALI E METODI	12
3.1 CRITERI DI ELEGGIBILITA'	12
3.1.1 Tipologia di studi	12
3.1.2 <i>Partecipanti</i>	12
3.1.3 <i>Interventi e Comparatori</i>	12
3.1.4 Misure di Outcome e Follow-up	13
3.2 FONTI UTILIZZATE PER LA RICERCA	13
3.3 SELEZIONE DEGLI STUDI	14
3.4 PROCESSO DI RACCOLTA DEI DATI	15
3.5 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS NEI SINGOLI STUDI	15
3.6 SINTESI DEI RISULTATI	16
3.7 SINTESI DELLE EVIDENZE	16
4. RISULTATI	18
4.1 <i>SELEZIONE DEGLI STUDI</i>	18
4.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	20
4.3 RISCHIO DI BIAS NEGLI GLI STUDI	25
4.4 RISULTATI DEI SINGOLI STUDI	28
4.4.1 Terapia manuale VS Sham	28
4.4.2 Massaggio in associazione all'esercizio terapeutico VS esercizio terapeutico	28
4.4.3 Tecniche di mobilizzazione femoro-tibiale, femoro-rotulea e tecniche sui tessuti molli in aggiunta all'esercizio	29

4.4.4 Tecniche di mobilizzazione femoro-tibiale e femoro-rotulee e trazione in associazione all'esercizio.....	31
5. DISCUSSIONE	33
5.1 SINTESI DELLE EVIDENZE	33
5.2 LIMITI.....	36
5.3 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA.....	36
5.4 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA	37
6. CONCLUSIONI	39
7. REFERENCES	40
APPENDICI	47

1. ABSTRACT

Introduzione: L'Osteoartrosi (OA) di ginocchio è uno dei disturbi muscoloscheletrici più prevalenti ed è considerata una delle principali cause di dolore e disabilità nel mondo. Le ultime linee guida in letteratura raccomandano l'uso della terapia manuale solo come trattamento aggiuntivo. Gli studi scientifici, randomizzati controllati, riguardanti l'uso della terapia manuale sono pochi e presentano una scarsa qualità metodologica. L'obiettivo di questa revisione sistematica è pertanto quello di valutare l'efficacia della terapia manuale nel ridurre il dolore, la disabilità e nell'aumentare la performance fisica in pazienti con osteoartrosi di ginocchio.

Metodi: Sono stati consultati i database Medline, PEDro e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ulteriori ricerche sono state effettuate nella bibliografia di studi eleggibili o di altre revisioni, su Research Gate e su Google Scholar. Dalla ricerca sono stati selezionati studi randomizzati controllati (RCT), in lingua inglese, che avessero confrontato qualsiasi tecnica di terapia manuale da sola con tecniche "sham" o con "wait and see", e quelli in cui qualsiasi tecnica di terapia manuale in combinazione ad altri interventi fisioterapici fosse messa a confronto con lo stesso intervento fisioterapico da solo.

Risultati: Sono stati inclusi 6 RCT, di cui uno solo ha messo a confronto la terapia manuale con un trattamento "Sham" mentre i restanti studi hanno indagato l'efficacia dell'aggiunta di tecniche di terapia manuale all'esercizio terapeutico a confronto con quest'ultimo da solo. Dalla sintesi dei dati, non è possibile affermare con sicurezza l'efficacia della terapia manuale o il suo valore aggiunto all'esercizio terapeutico, in quanto con un livello di evidenza mediamente basso, la terapia manuale, si è dimostrata utile nel ridurre il dolore e la disabilità e nel migliorare la performance fisica in pazienti con OA di ginocchio.

Discussione e conclusioni: Si conclude che sia utile utilizzare tecniche di terapia manuale nel trattamento dell'OA di ginocchio; tuttavia in assenza di forti evidenze, si consiglia di effettuare un trattamento multimodale (esercizio di rinforzo muscolare, esercizio aerobico) in cui la terapia manuale sia un intervento aggiuntivo. Tali risultati necessitano di ulteriori approfondimenti e ricerche.

2. INTRODUZIONE

2.1 L'OSTEOARTROSI

L'Osteoartrosi (OA) è una condizione degenerativa della cartilagine e delle strutture periarticolari (osso subcondrale, membrana sinoviale) che colpisce frequentemente le articolazioni dell'arto inferiore, anca e ginocchio in particolare¹, e rappresenta la più comune malattia reumatica che, probabilmente, diventerà la principale causa di disabilità nel mondo nel 2020^{2,3}.

La prevalenza dell'osteartrosi di ginocchio è in graduale crescita⁴, infatti la proporzione di soggetti colpiti da OA di ginocchio è verosimilmente in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e del tasso di obesità e sovrappeso della stessa⁵.

Il 15% delle visite mediche per disturbi muscolo-scheletrici è costituito da consulti medici per problematiche legate all'osteartrosi⁶, pertanto, dal punto di vista economico, l'OA rappresenta un carico insostenibile sulle risorse sanitarie del paese⁷, sia in termini di costi sanitari diretti (relativi all' ammissione in ospedale, visite mediche, terapia farmacologica) sia in termini di costi indiretti (perdita in produttività legata all'assenza dal lavoro) ⁸.

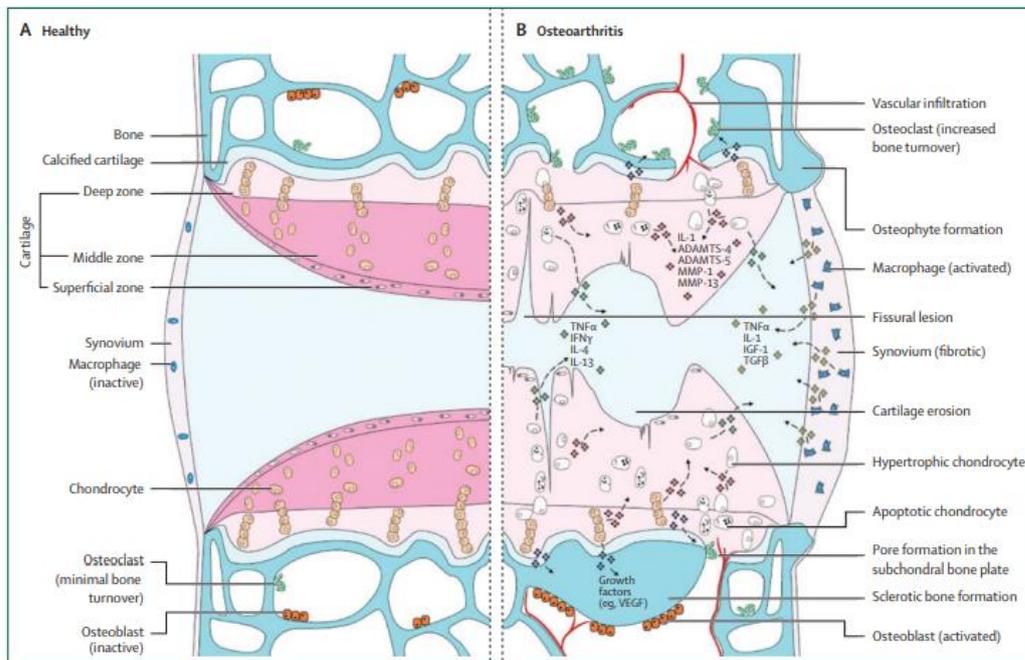


Fig.1 Cambiamenti strutturali nello sviluppo dell'osteartrosi, adattato da "Glyn-Jones 2015"

L'eziologia dell'osteoartrosi è multifattoriale. I fattori di rischio che sembrano concorrere all'insorgenza dell'OA si dividono in ^{5,9,10,11} :

- Fattori genetici
- Fattori costituzionali come l'età avanzata, il sesso femminile, l'obesità, la densità ossea,
- Fattori biomeccanici come le lesioni al ginocchio, il ripetuto utilizzo dell'articolazione, la debolezza muscolare, il malallineamento dell'articolazione (varo, valgo, recurvatum), la lassità legamentosa.

Di questi fattori di rischio, alcuni come l'obesità e la debolezza muscolare sono modificabili e pertanto risultano fortemente implicati in un'ottica di prevenzione e di trattamento.

Clinicamente l'OA di ginocchio (OA clinicamente rilevante) si presenta con: dolore al ginocchio, che, in fase iniziale, tendenzialmente aumenta con le attività in carico e svanisce con il riposo, e che in fase avanzata si presenta sia a riposo sia la notte¹¹ , rigidità, crepitii articolari e limitazione all'uso funzionale dell'articolazione con conseguente disabilità e riduzione della qualità della vita¹².

Dal punto di vista strutturale, invece, l'OA di ginocchio è caratterizzata dalla degenerazione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale, dalla formazione di osteofiti e dall'infiammazione della sinovia¹³ .

In radiografia (OA radiografica), i segni tipici dell'OA sono la riduzione dello spazio articolare, il rimodellamento dell'osso adiacente con formazione di osteofiti, e la sclerosi dell'osso subcondrale.

Non sempre però la presentazione clinica di OA corrisponde a cambiamenti strutturali rilevati in Rx. Infatti molti soggetti con segni radiografici di OA sono asintomatici e, allo stesso modo, molti soggetti con dolore al ginocchio riconducibile ad OA, non presentano reperti radiografici di OA¹⁴.

Esiste quindi una scarsa correlazione tra sintomi del paziente e cambiamenti strutturali dell'articolazione.

Pertanto, la diagnosi di OA di ginocchio è generalmente basata sulla combinazione della storia clinica e dell' esame clinico, confermata dall'esame radiografico ¹¹.

Infatti, ad oggi, non essendoci un gold standard per la diagnosi di OA di ginocchio, un buon esame clinico accompagnato dall'indagine radiografica sembra essere la procedura più affidabile nel diagnosticare l'OA di ginocchio ⁵.

L'esame clinico deve essere volto alla ricerca di deformità ossee o malallineamenti dell'articolazione del ginocchio, del gonfiore, della dolorabilità alla palpazione dei reperi ossei, di impairment di mobilità e forza e all'analisi del cammino ¹¹.

In letteratura, però, esistono studi in cui la diagnosi di OA di ginocchio è basata esclusivamente su criteri clinici o radiografici. Basarsi, puramente, sulla presenza di cambiamenti strutturali dell'articolazione in Rx potrebbe essere un rischio e potrebbe portare all'inclusione di pazienti falsi positivi (ovvero senza nessuna manifestazione clinica di OA).

Nello specifico l' OA clinicamente rilevante fa riferimento alla presenza di segni e sintomi tipici di OA, in cui anamnesi e indagine clinica ricoprono un ruolo fondamentale. Infatti è stato dimostrato che la condizione di un'attenta anamnesi e di un adeguato esame clinico, in soggetti adulti con più di 45 anni di età, possa portare ad un'affidabile diagnosi clinica di OA di ginocchio ⁵.

In particolare i criteri più utilizzati per fare diagnosi clinica di OA di ginocchio fanno riferimento a quelli dell' American College of Rheumatology Classification Criteria (ACR) of knee OA ^{5,15}, che si basano sulla presenza del dolore al ginocchio con almeno tre dei seguenti segni e sintomi:

- Età > 50
- Rigidità mattutina < 30 minuti
- Scrosci articolari
- Dolore alla palpazione ossea
- Allargamento osseo
- No calore

L'OA radiografica, invece, si basa sulla presenza di comuni segni fisiopatologici visibili all'esame radiografico¹⁶. Il sistema di classificazione radiografica più utilizzato è quello di Kellgren-Lawrance che suddivide ¹⁷ :

- Grado 0: Nessun segno di OA
- Grado 1: Dubbioso: discutibili osteofiti e discutibile riduzione dello spazio articolare
- Grado 2: Minimo: piccoli osteofiti definiti e spazio articolare lievemente ristretto
- Grado 3: Moderato: moderati osteofiti definiti e riduzione dello spazio articolare di almeno il 50%
- Grado 4: Severa: spazio articolare severamente alterato con cisti e sclerosi dell'osso subcondrale.

2.2 LA GESTIONE CONSERVATIVA DELL'OA DI GINOCCHIO

Numerosi studi, raccomandazioni e linee guida dimostrano come la gestione conservativa dei soggetti con AO di ginocchio dovrebbe includere sia il trattamento non-farmacologico sia quello farmacologico.

Le ultime linee guida sull'argomento: NICE, OARSI, ACR, raccomandano l'educazione, la perdita di peso, ove necessario, e l'esercizio fisico come trattamento cardine in soggetti con OA ^{4,18,19}. Nello specifico, la riabilitazione viene considerata il trattamento di prima linea in questo tipo di pazienti ^{6,19}.

Educazione

Consiste nel fornire al paziente la necessaria conoscenza circa la natura della patologia e gli obiettivi del trattamento. Se necessario, il clinico dovrebbe indurre cambiamenti nello stile di vita del paziente educando il soggetto a comportamenti che possano avere un impatto benefico o almeno che non peggiorino la progressione della malattia e dei suoi sintomi. Si è visto che tali misure hanno effetto minimo sui sintomi OA, ma sono essenziali per l'aderenza al trattamento²⁰.

Perdita di peso

Le evidenze disponibili indicano che la perdita di peso di almeno del 5 % in 6 mesi porta ad avere dei benefici più evidenti sulla funzione che sulla riduzione del dolore, tuttavia per avere dei risultati più significativi un recente RCT ha posto la soglia di dimagrimento al 10% del peso corporeo²¹. Infatti è stato dimostrato come una perdita di peso del 10% porti ad una riduzione statisticamente significativa del dolore misurato con la WOMACPainSubscale²².

Nonostante numerose linee guida raccomandino la perdita di peso, ancora la quantità ottimale di dimagrimento non è del tutto chiara^{23,24}.

Esercizio terapeutico

Tutte le recenti linee guida considerano l'esercizio terapeutico il punto cardine nel trattamento dell'osteoartrosi^{4,6,5}. Vengono fortemente raccomandati sia gli esercizi di rinforzo sia l'esercizio aerobico, anche se esistono numerose altre modalità di esercizio come l'esercizio in acqua, lo stretching, e gli esercizi di resistenza, equamente efficaci nella riduzione del dolore e della disabilità²⁵.

Nonostante il dosaggio ottimale e la progressione dell'esercizio non siano chiari, l'opinione degli esperti suggerisce che l'intensità e la durata dell'esercizio dovrebbero aumentare nel tempo²⁶. Una metanalisi Cochrane del 2009 suggerisce che 12 o più sedute di esercizio abbiano il miglior impatto sulla riduzione del dolore²⁷, e che soggetti che eseguono esercizi land-based continuano ad avere benefici dai 2 ai 6 mesi post trattamento²⁸.

Trattamento Farmacologico

La gestione farmacologica dell'OA, avviene per "step" in base alla condizione clinica ed alla severità della sintomatologia del paziente (Fig.2)²⁹.

Il primo approccio è quello con FANS in aggiunta al Paracetamolo, il quale, è stato dimostrato avere un minimo effetto sul dolore a breve termine³⁰ e un aumentato rischio di eventi avversi soprattutto sul sistema gastrointestinale³¹, per questo motivo viene raccomandato solo sotto prescrizione medica. In soggetti che presentano comorbidità vengono raccomandati anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) topici⁴ i quali sono da preferire a quelli a somministrazione orale perché egualmente efficaci sulla riduzione del dolore ad 1 anno³² ma più sicuri e meglio tollerati avendo meno effetti deleteri sui reni, sul sistema cardiovascolare e gastrointestinale³³.

Nei casi in cui la sintomatologia persista nonostante l'uso di farmaci NSAIDs, le linee guida raccomandano l'uso di iniezioni intraarticolari di corticosteroidi e di acido ialuronico per la riduzione del dolore in pz con OA di ginocchio. Le evidenze suggeriscono che le iniezioni di corticosteroidi siano più efficaci sulla riduzione del dolore nel breve termine (fino a quattro settimane dall'infiltrazione), mentre le infiltrazioni di acido ialuronico siano più efficaci nel lungo termine (dalla quarta alla ventiquattresima settimana dall'infiltrazione)^{30,34,35}.

In quei soggetti che hanno una sintomatologia severa e che non hanno avuto beneficio dai trattamenti farmacologici di sopra citati, l'ultimo approccio farmacologico, prima di un eventuale intervento chirurgico, è quello con oppioidi a breve termine³⁶.

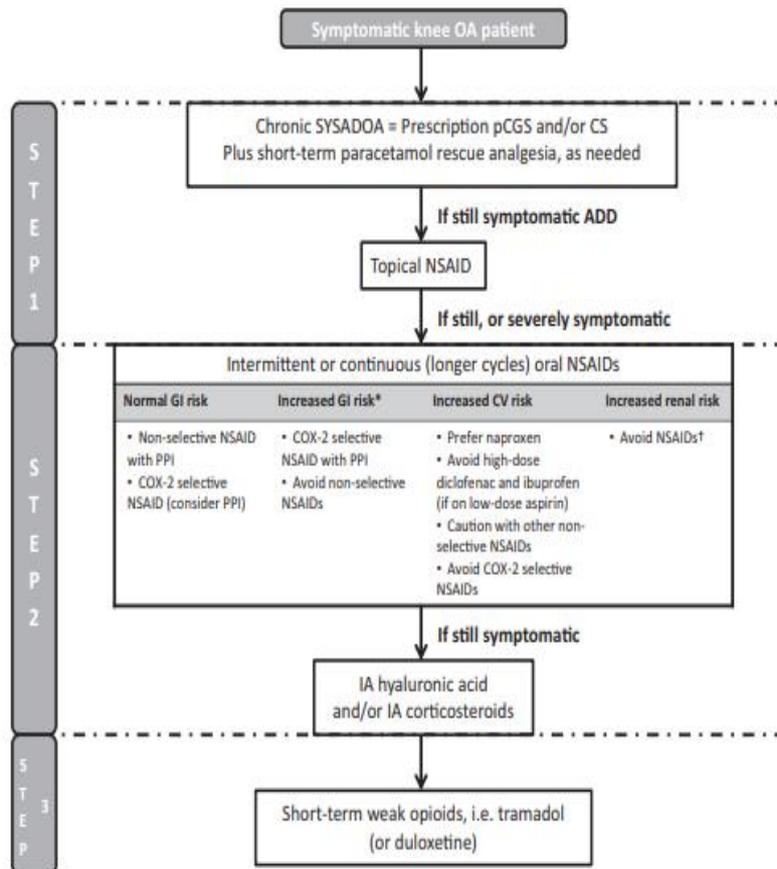


Fig. Simplified stepwise algorithm for the pharmacological management of knee osteoarthritis [5]. Modified from the ESCEO algorithm for treatment of knee OA [5]. For the full algorithm including non-pharmacological management, please refer to the original publication. *Including use of low-dose aspirin; †With glomerular filtration rate < 30 cc/min; caution in other cases, COX-2, cyclooxygenase-2; CS, chondroitin sulfate; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; IA, intra-articular; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; pCGS, patented crystalline glucosamine sulfate; PPI, proton pump inhibitor; SYSADOA, symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis; OA, osteoarthritis.

FIGURA2. Algoritmo semplificato e graduale per la gestione farmacologica dell'osteoartrosi di ginocchio, adattato da "Bruyerè 2016"

Terapia Manuale

Le ultime linee guida raccomandano la Terapia Manuale (TM) come trattamento aggiuntivo nel paziente con OA di ginocchio^{6,18}.

La terapia manuale è definita come qualsiasi terapia che preveda il contatto manuale erogata dal fisioterapista. Le tecniche includono il movimento delle articolazioni o dei tessuti molli in diverse direzioni variando ampiezza e velocità a seconda dell'impairment riscontrato, della reattività del paziente e dell'obiettivo della tecnica (recuperare un movimento ristretto o ridurre il dolore)³⁷. Tra le tecniche di terapia manuale più conosciute, quelle dirette all'articolazione sono mobilizzazione e manipolazione (High Velocity Low Amplitude Thrust- HVLA), mentre le tecniche dirette ai tessuti molli sono stretching, muscle energy technique, massaggio, pressure release³⁸.

Nonostante la letteratura supporti l'efficacia della terapia manuale nella riabilitazione dei disturbi muscoloscheletrici, i meccanismi alla base dell'efficacia clinica non sono ancora ben stabiliti. Tuttavia, nello studio di Bialosky, viene proposto un modello interpretativo (Fig. 3) secondo il quale la forza meccanica provocata dalla terapia manuale, innescerebbe una cascata di risposte neurofisiologiche, sia a livello del sistema nervoso periferico sia del sistema nervoso centrale, con effetti sulla modulazione del dolore (effetto ipotalgesico), sulla riduzione dell'attività elettrica del muscolo a riposo e sull'aumento della contrattilità muscolare³⁸.

Negli ultimi dieci anni numerosi studi hanno indagato gli effetti della TM nei disturbi muscoloscheletrici, indicandola come un approccio terapeutico efficace nella loro gestione³⁹.

Studi precedenti, che presentano però una scarsa qualità metodologica, hanno mostrato gli effetti benefici delle mobilizzazioni articolari accessorie, delle mobilizzazioni secondo Mulligan, e del massaggio nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione in pazienti con OA di ginocchio^{40,41,42,43}.

Inoltre, la maggior parte degli studi presenti in letteratura sull'argomento, sono studi in cui la Terapia manuale viene comparata con altri interventi fisioterapici (ad esempio l'esercizio terapeutico) oppure in cui la Terapia manuale è inserita all'interno di un trattamento multimodale e, per questo motivo, l'efficacia isolata

della Terapia manuale o il suo valore aggiunto non è stata ancora dimostrata
 44,45,46,47,48,49,50.

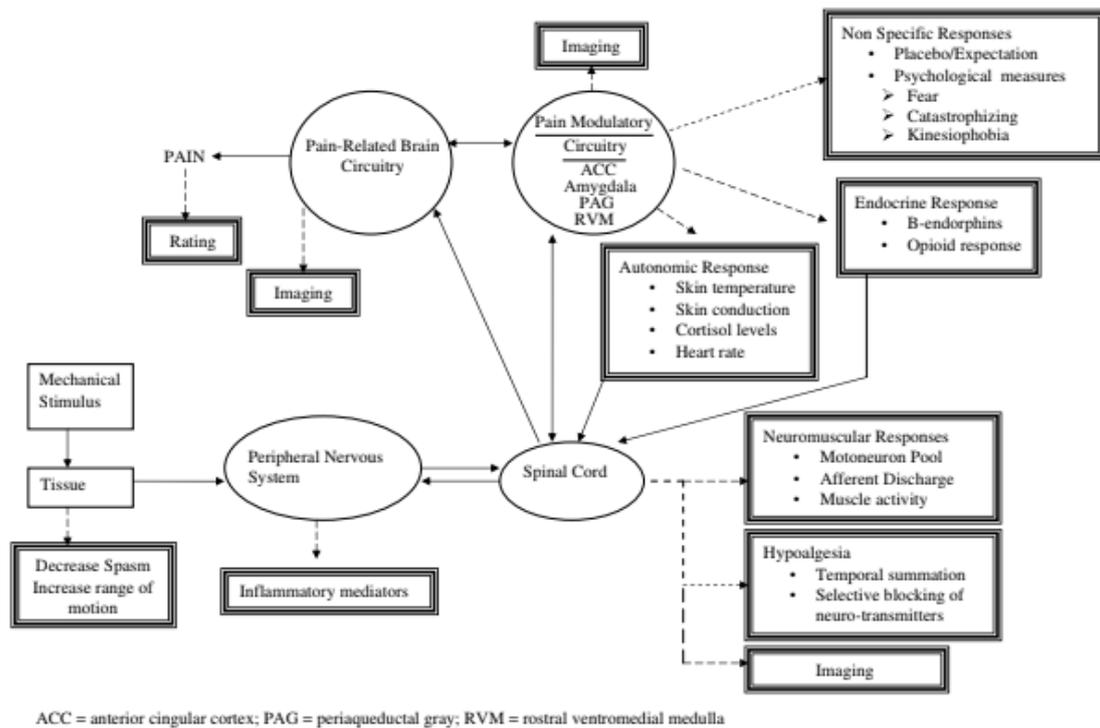


Fig.3 Modello complessivo dei meccanismi della Terapia Manuale adattato da "Bialosky 2009"

2.3 SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo della revisione sistematica è quello di valutare l'efficacia della terapia manuale nel ridurre il dolore, la disabilità e nell'aumentare la performance fisica in pazienti con osteoartrosi di ginocchio, rispondendo ai seguenti quesiti:

1. La TM è efficace nel ridurre il dolore, la disabilità e nel migliorare la performance fisica in pazienti con OA di ginocchio?
2. La TM è in grado di aumentare l'efficacia di altri interventi fisioterapici nel ridurre il dolore e la disabilità e nel migliorare la performance fisica in pazienti con OA di ginocchio?

3. MATERIALI E METODI

Per la stesura di questa revisione sistematica sono state usate le linee guida del “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

3.1 CRITERI DI ELEGGIBILITA’

3.1.1 Tipologia di studi

Sono stati inclusi solo trial randomizzati controllati (RCT) in lingua inglese

3.1.2 Partecipanti

Nella revisione sono stati inclusi studi che avessero preso in oggetto soggetti, con più di 35 anni, con diagnosi clinica e/o radiografica di osteoartrosi di ginocchio, ove la diagnosi clinica fosse basata sui criteri dell’American College of Rheumatology (ACR), sul Lequesne Index o sui criteri di Forman, e quella radiografica sulla Kellgren-Lawrence scale (0-3) o altra scala.

Sono invece stati esclusi studi che avessero incluso soggetti con problematiche reumatologiche, tumori, deficit neurologici agli arti inferiori, fratture, lesioni meniscali, lesioni legamentose, e/o che avessero subito un precedente intervento chirurgico di protesi al ginocchio o qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori.

3.1.3 Interventi e Comparatori

Sono stati considerati, sia i trials che avessero confrontato qualsiasi tecnica di terapia manuale da sola con tecniche “sham” o con “wait and see”, sia quelli in cui qualsiasi tecnica di terapia manuale in combinazione ad altri interventi fisioterapici fosse confrontata con lo stesso trattamento fisioterapico da solo.

Sono stati esclusi gli studi in cui la terapia manuale fosse associata al trattamento farmacologico, in cui la terapia manuale fosse confrontata con un altro trattamento fisioterapico o con il trattamento chirurgico e quelli in cui venivano confrontate tra loro diverse tecniche di terapia manuale.

3.1.4 Misure di Outcome e Follow-up

In accordo con quanto stabilito nel protocollo sono stati considerati studi che avessero indagato almeno uno degli outcome considerati: Intensità del dolore (Visual Analogic Scale -VAS, o WOMAC PAIN o Numeric Pain Rating Scale – NPRS), Disabilità (WOMAC SCALE o WOMAC FUNCTION), e Performance fisica (Timed up and go -TUG, altri test di performance) e che avessero avuto dei follow up al post-treatment, a breve termine (0-2 mesi), a medio termine (2- 6 mesi) e a lungo termine (6 mesi -1 anno).

3.2 FONTI UTILIZZATE PER LA RICERCA

La ricerca è stata condotta in un periodo compreso tra Ottobre 2018 e Dicembre 2018 consultando diverse banche dati, nello specifico Medline (PubMed), PEDro e Cochrane Central Register of controlled trials (CENTRAL). Inoltre sono stati cercati eventuali studi nella bibliografia di studi eleggibili o di revisioni sistematiche, sui database di protocolli RCT (es: clinicaltrail.gov), su Research Gate e su Google Scholar.

I termini di ricerca sono stati adattati per essere usati sui diversi database considerati, utilizzando, se presenti, i filtri specifici di ciascun database.

Le strategie e le stringhe utilizzate nei database elettronici sono sotto riportate.

Medline:

#1 osteoarthritis, knee [MeSH Terms]

#2 “knee osteoarthritis” [Title/Abstract]

#3 “gonarthrosis” [Title/Abstract]

#4 (#1 OR #2 OR #3)

#5 musculoskeletal manipulation [MeSH Terms]

#6 “Manual therapy” [Title/Abstract]

#7 “manipulation” [Title/Abstract]

#8 “mobilization” [Title/Abstract]

#9 “massage” [MeSH Terms]

#10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)

#11 (#4 AND #10)

PEDro:

Knee osteoarthr* manual therap*

Subdiscipline: musculoskeletal

Method: clinical trial

Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL)

#1 osteoarthritis, knee [MeSH Terms]

#2 "knee osteoarthritis" [Title/Abstract]

#3 "gonarthrosis" [Title/Abstract]

#4 (#1 OR #2 OR #3)

#5 musculoskeletal manipulation [MeSH Terms]

#6 "Manual therapy" [Title/Abstract]

#7 "manipulation" [Title/Abstract]

#8 "mobilization" [Title/Abstract]

#9 "massage" [MeSH Terms]

#10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)

#11 (#4 AND #10)

3.3 SELEZIONE DEGLI STUDI

La selezione degli articoli trovati, dopo rimozione dei duplicati, è stata effettuata dall'autore in due fasi:

- Screening dei titoli e degli abstract,
- Selezione attraverso la lettura dei full text.

I passaggi di tale processo sono riportati nel diagramma di flusso nella sezione "Risultati".

3.4 PROCESSO DI RACCOLTA DEI DATI

Un modello standard è stato utilizzato per estrarre i dati dagli studi.

Da ciascuno studio incluso sono state estratte informazioni relative allo studio (autore, anno di pubblicazione), alle caratteristiche dei partecipanti (diagnosi, età), all' intervento e al gruppo di controllo, alle misure di outcome utilizzate, ai risultati e tempi di misura e follow up.

3.5 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS NEI SINGOLI STUDI

Per valutare il Risk of bias degli studi inclusi è stata utilizzata la “*Risk of Bias tool*” della Cochrane Collaboration (RoB)⁵¹, segnalando ciascun criterio come “High Risk”, “Low Risk” o “Unclear Risk”.

I Domini analizzati sono:

- 1. Random Sequence Generation:** metodo usato per redigere gli elenchi dei partecipanti allo studio e per generare una sequenza di allocazione casuale;
- 2. Allocation Concealment:** strategie usate per occultare l'assegnazione dei pazienti ai gruppi di intervento affinché non ci fosse nessuna anticipazione nell'assegnazione al gruppo,
- 3. Blinding of Participants and personnel / Blinding of Outcome Assessment:** non coscienza dei pazienti, del personale e dei valutatori riguardo i gruppi di assegnazione dei partecipanti;
- 4. Incomplete Data Outcome:** presenza di dati incompleti o mancati ai vari follow-up;
- 5. Selective Outcome:** presenza di incongruenze tra protocollo e gli outcome considerati nello studio e nei follow-up.
- 6. Other Sources Of Bias:** presenza di altri bias rilevati dell'autore.

Considerata l'importanza di un adeguato occultamento dell'allocazione per la validità interna di un RCT, tutti gli studi con un alto rischio di *Allocation Bias*, saranno considerati ad alto rischio di bias, in quanto tenderebbero ad enfatizzare gli effetti del trattamento in studio.

Lo stesso criterio viene adottato per il *Blinding*. In quest'ottica, l'utilizzo di tecniche "sham" è da considerarsi migliore rispetto al "wait and see" perché rende meno identificabile la differenza tra trattamento ricevuto nel gruppo di intervento e di controllo. Negli studi in cui viene confrontata la combinazione di terapia manuale ed esercizio, con il solo esercizio, considerando la difficoltà nel nascondere le tecniche di terapia manuale, se i pazienti di ogni gruppo fossero ignari rispetto al trattamento che veniva eseguito nei due gruppi e se i due gruppi ricevessero il trattamento in tempi e/o sedi diverse, il rischio di bias sarà considerato Low.

Conseguentemente, gli studi con adeguati *Allocation Concealment, Blinding* e *Reporting dei dati* saranno considerati a basso rischio di bias.

Gli articoli, nei quali si riscontra incertezza sulla maggior parte dei domini, saranno considerati con rischio di bias incerto.

3.6 SINTESI DEI RISULTATI

Per tutti gli studi inclusi, è stata eseguita un'analisi qualitativa dei risultati dove sono stati evidenziati gli effetti sugli outcome considerati della terapia manuale da sola ed in combinazione con altri interventi fisioterapici in pazienti con OA di ginocchio.

I principali outcome analizzati sono stati il dolore (VAS, NPRS, WOMAC PAIN SCALE), Disabilità (WOMAC total score, WOMAC FUNCTION) e la Performance Fisica (TUG, get up and go test, e altri test di performance).

I dati sono stati analizzati per sottogruppi: terapia manuale in confronto al trattamento "Sham" e terapia manuale (combinazione di tecniche isolate) in aggiunta ad altri interventi.

Per ciascun sottogruppo sono stati creati dei raggruppamenti per tipo di intervento e per tipo di outcome (dolore, disabilità e performance fisica).

3.7 SINTESI DELLE EVIDENZE

Non avendo potuto portare a termine una sintesi quantitativa dei dati a causa dell'eterogeneità degli interventi, per tutti gli articoli inclusi nella revisione sistematica, l'autore ha fornito un giudizio complessivo delle qualità delle evidenze, basandosi esclusivamente sulla valutazione del rischio di bias e su eventuali altri aspetti metodologici con effetto sulla validità esterna degli studi

inclusi. Inoltre, è stato preso in considerazione il raggiungimento della significatività statistica in rapporto a quella clinica, basandosi, qualora possibile, sulla MinimalClinicallyImportantdifference (MCID) delle misure di outcome considerate al fine di individuare i pazienti clinicamente migliorati in seguito al trattamento ricevuto indipendentemente dalla significatività statistica.

4. RISULTATI

4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

La ricerca sui database Medline, PEDro e Cochrane Central Register Of Controlled Trials ha fornito un totale di 297 articoli, mentre non sono stati reperiti studi eleggibili tramite la letteratura grigia. Dopo la rimozione dei duplicati ne sono rimasti 201, i quali sono stati sottoposti allo screening sulla base del titolo e dell'abstract. Nello specifico, 7 articoli sono stati esclusi perchè non erano studi randomizzati controllati, 49 studi perché l'oggetto di studio non era la terapia manuale, 61 studi perché non trattavano di Osteoartrosi di ginocchio, 61 altri perché lo scopo degli articoli era diverso rispetto a quello di nostro interesse, 2 studi non erano basati sul ginocchio, 4 studi avevano disponibile solo il protocollo di studio, 2 articoli presentavano solo l'abstract e per due studi non è stato trovato il testo completo.

Dei 12 articoli rimanenti è stata eseguita la lettura dei full-text. Di questi, 6 non rispettavano i criteri di eleggibilità, per cui nella revisione sono stati inclusi 6 RCT.

I passaggi effettuati per la selezione degli studi sono sintetizzati nel diagramma di flusso sotto riportato (Figura 4).

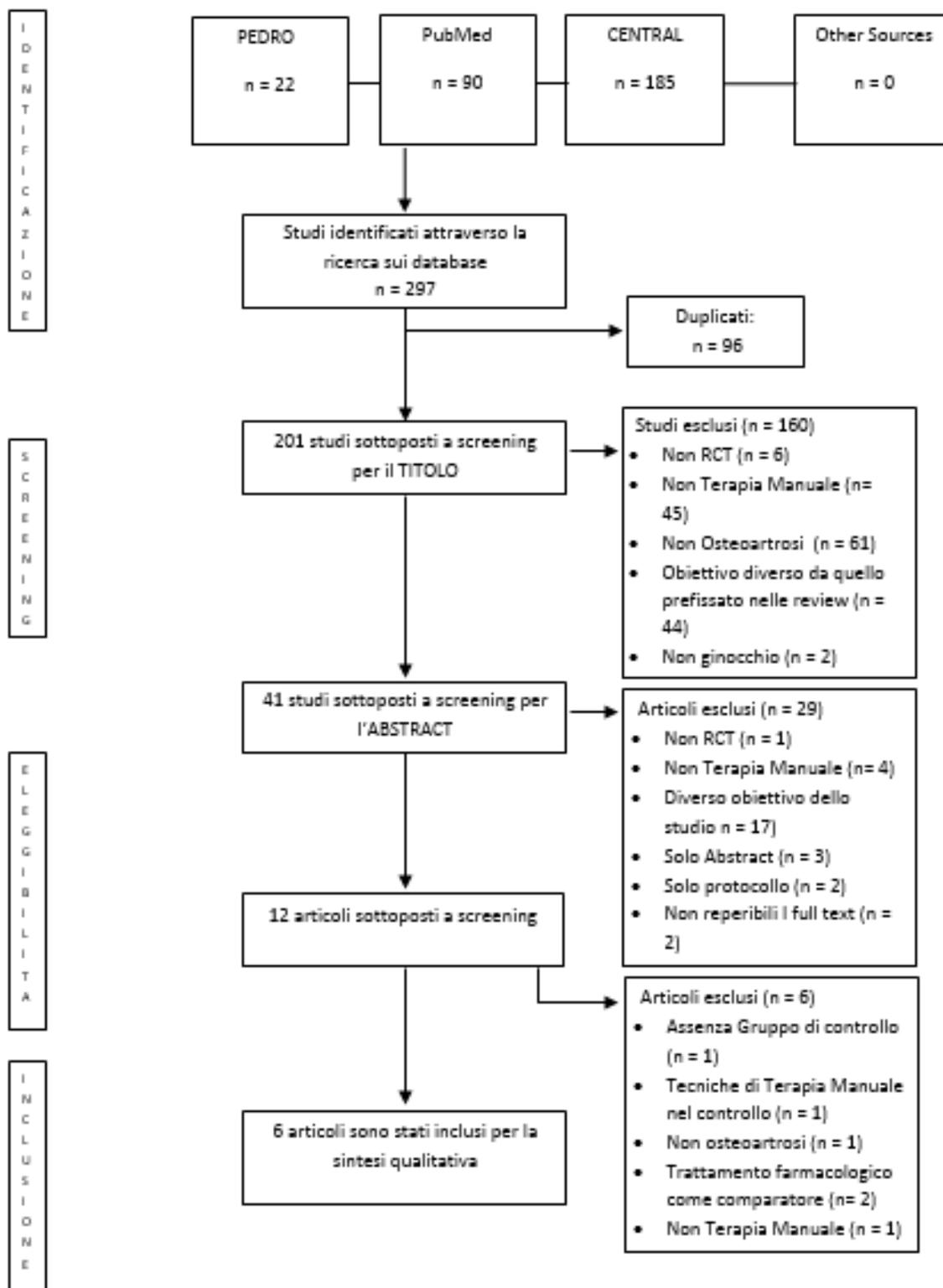


Figura 4: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi inclusi

4.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

4.2.1 Partecipanti

I pazienti sono stati reclutati da cliniche ambulatoriali⁵², case di riposo⁵³, strutture ospedaliere⁵⁴ e setting universitari^{55,56}.

Negli studi, i pazienti sono stati inclusi basandosi sulla presenza della sintomatologia clinica tipica di OA, in associazione o meno con la diagnosi radiografica. Nello specifico uno studio ha effettuato diagnosi clinica di OA riferendosi ai criteri dell' American college of Rheumatology (ACR) in associazione alla diagnosi radiografica basata sul Kellgren-Lawrence scale ⁵²; quattro studi hanno usato esclusivamente la diagnosi clinica fondata sui criteri dell' ACR ^{55,56}, sui criteri di Formet⁵⁷ e sul Lequense index⁵⁴, mentre un solo studio non specifica i criteri clinici e radiografici utilizzati per la diagnosi di OA ⁵³.

La numerosità campionaria varia da 18 soggetti nello studio di Godoy a 300 soggetti in quello di Fitzgerald. In quattro studi, il campione è costituito da uomini e donne^{55,52,56,57} mentre in due studi il campione è di sole donne^{53,54}.

L'età del campione di studio risulta, per tutti gli articoli, superiore ai 38 anni^{52,53,55-57} mentre nello studio di Ko non viene specificata la fascia di età considerata⁵⁴.

4.2.2 Interventi e controlli

Tra gli studi inclusi (Tabella 1), cinque articoli su sei hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta di tecniche di terapia manuale ad un intervento fisioterapico a confronto con quest'ultimo da solo.

Due studi hanno utilizzato tecniche di mobilizzazione femoro-tibiali (mobilizzazione passiva in flessione-estensione di ginocchio, traslazione tibiale antero-posteriore e postero-anteriore), mobilizzazioni femoro-rotulee, stretching della muscolatura della coscia e massaggio, in aggiunta ad un programma di esercizio terapeutico (esercizio aerobico, rinforzo muscolare e stretching) a confronto con il solo programma di esercizio terapeutico ^{55,56}; due studi hanno confrontato l'utilizzo di tecniche di mobilizzazione femoro-tibiali e femoro-rotulee in combinazione ad un programma di stretching e di esercizi di rinforzo, con quest'ultimo da solo ^{52,54}, mentre uno studio ha utilizzato nell'intervento la tecnica del massaggio in aggiunta

ad un programma di esercizio (rinforzo muscolare, esercizio aerobico e auto-trazione femoro-tibiale) a confronto con quest'ultimo da solo ⁵³.

Un solo studio ha invece valutato l'efficacia di tecniche manuali da sole con un intervento "sham": Pollard et al. nel 2008 ha valutato l'efficacia di un protocollo chiropratico "Macquarie Injury Management Group" (MIMG) che include tecniche di mobilizzazione femoro-rotulee (anche durante il movimento attivo del paziente), manipolazione femoro-tibiale e trazione, a confronto con l'intervento "Sham" ⁵⁷.

4.2.3 Follow-up e Misure di Outcome

I tempi di misurazione considerati dagli studi inclusi nella revisione (Tabella 1) si estendono dal post-treatment al follow-up ad un anno. Nello specifico due studi hanno eseguito le misurazioni a fine trattamento ^{54,57}, uno studio ha effettuato il follow-up a breve termine (ad un mese)⁵², uno studio a medio termine (a tre mesi) ⁵³ e due studi a lungo termine (ad un anno) ^{55,56}.

Per quanto riguarda gli outcomes, cinque studi hanno considerato il dolore, misurandolo con la VAS ^{52,53,57}, la NPRS ^{55,56}.

Un altro outcome spesso analizzato è stato la Disabilità: tre studi hanno utilizzato come strumento di misura la WOMAC scale ^{53,55,56} mentre un solo studio ha usato la sottoscala WOMAC FUNCTION ⁵².

Cinque studi hanno considerato anche la Performance fisica misurata con il "Get up and Go test"⁵³, "Timed up and go"^{55,56}, "30 sec chair rise"^{55,56}, "40 meter walk test"^{55,56}, "50 meter walking test"⁵², "ascending-descending stairs"⁵⁴, "8m walking"⁵⁴, "sitting and standing"⁵⁴.

Tabella 2

AUTORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE	SETTING	CRITERI DIAGNOSTICI	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME (Follow Up)	N° CAMPIONE (Drop Out)	RISULTATI
Pollard 2008	Non specificato	Criteri clinici di Forman	I: TM: protocollo chiropratico "MacquiereInjury Management Group" (MIMG) <ul style="list-style-type: none"> • mobilizzazione patello-femorale, • trazione tibio-femorale, • manipolazione tibio-femorale 	C: tecnica SHAM (contatto palmare senza applicazione di forza)	Dolore: VAS (0-10) (Baseline, Post-treatment) [2 settimane di trattamento]	43 soggetti (aa 45-70) (0)	I > C (VAS al post-treatment)
Godoy 2014	Casa di riposo	Criteri clinici e/o radiografici non specificati	I: Massaggio + ESERCIZIO Massaggio (5 minuti di pressione/muscle stripping/kneading al quadricipite e agli ischiocrurali)	C: ESERCIZIO (Auto-trazione ginocchio per 5 minuti con pz seduto e cavigliera,, estensioni del ginocchio e sollevamento gamba tesa da supino [10 rip x 5 secondi], 15 min aerobico di cui 5 su cyclette e 10su treadmill)	Dolore :VAS (0-10) Disabilità: WOMAC Performance fisica: get-up and go test (baseline, post-treatment, 1 mese e 3 mesi) [6 settimane di trattamento]	18 donne (aa 67-91) (1)	I = C (WOMAC, VAS, Get up and go test al post treatment, 1 e 3 mesi)
Fitzgerald 2015	3 Dipartimenti di fisioterapia, Universitari	Criteri clinici ACR	I : TM + ESERCIZIO TM: <ul style="list-style-type: none"> • mobilizzazione passiva in flesso-estensione, • traslazione ap/pafemorotibiale 	C: ESERCIZIO (10 minuti di aerobico, rinforzo muscolarecoscia,gamba, stretching mm coscia)	Dolore: NPRS (0-10) Disabilità : WOMAC Performance fisica: Timed Up and Go,	300 (aa > 40) (33)	I = C (NPRS al post-treatment e a 1 anno, WOMAC ad 1 anno , TUG, 30 second chair rise, 40 meter Walk test al post-

			<ul style="list-style-type: none"> gliding rotuleo, stretching mm coscia, massaggio mm coscia, eventuale TM su colonna lombare e caviglia 		<p>30 second chair rise, 40 meter walk tests</p> <p>(baseline, post - treatment, 1 anno) [9 settimane di trattamento]</p>		<p>treatment e ad 1 anno)</p> <p>I > C (WOMAC al post-treatment)</p>
Abbott 2015	Dipartimento di fisioterapia e ortopedia	Criteri clinici ACR	<p>I : TM + ESERCIZIO</p> <p>TM:</p> <ul style="list-style-type: none"> mobilizzazione passiva in flessione-estensione, traslazione ap/pafemorotibiale gliding rotuleo, stretching mm coscia, massaggio mm coscia eventuale TM su colonna lombare e caviglia 	<p>C: ESERCIZIO</p> <p>(10 minuti di aerobico, rinforzo muscolare coscia, gamba, stretching mm coscia)</p>	<p>Dolore: NPRS (0-10)</p> <p>Disabilità : WOMAC</p> <p>Performance fisica: Timed Up and Go, 30 second sit to stand, 40 meter walk tests</p> <p>(baseline, 1 anno) [9 settimane di trattamento]</p>	<p>75 (aa > 40)</p> <p>(9)</p>	<p>I > C</p> <p>(NPRS, WOMAC, 30 second sit to stand ad 1 anno)</p> <p>I = C</p> <p>(timed up and go, 40 meter walk test a 1 anno)</p>
Altinbilek 2018	Clinica ambulatoriale di fisioterapia	Criteri clinici ACR e radiografici su Kellgren-Lawrence scale 2-3.	<p>I: TM + ESERCIZIO</p> <p>TM:</p> <ul style="list-style-type: none"> mobilizzazione e compressione tibio-femorale e femoro-rotulea per 3 minuti, trazione femoro-tibiale per 2 minuti 	<p>ESERCIZIO (rinforzo mm coscia [3 serie x 10], stretching)</p>	<p>Dolore: VAS (0-10)</p> <p>Disabilità: WOMAC FUNCTION</p> <p>Performance fisica: 50 m walking test (baseline, post-treatment, 1 mese)</p>	<p>100 (aa:40-70)</p> <p>(non specificato)</p>	<p>I > C (VAS, WOMAC, 50m walking test al post-treatment e ad 1 mese)</p>

Ko 2009	Clinica ospedaliera	Criteri clinici basati sul Lequense Index	<p>I: TM + ESERCIZIO</p> <p>TM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mobilizzazione in flesso-estensione [2x30sec], • traslazioni femoro-tibiali in pa/ap [2x 30 sec], • gliding distale rotula [2x30sec] 	<p>C: ESERCIZIO</p> <p>(flessione d'anca a ginocchio esteso[10 volte x 6 sec], estensione del ginocchio con theraband, leg press, steps-ups [12 volte]</p>	<p>Performance fisica:</p> <p>8m walking, Ascending-descending stairs, Sitting and standing (sommadei tempi)</p> <p>(Baseline, post-treatment)</p> <p>[8 settimane di trattamento]</p>	<p>35 donne (età non specificata)</p> <p>(0)</p>	<p>I > C</p> <p>(somma dei tempi di 8m walking, Ascending-descending stairs, Sitting and standing al post-treatment)</p>
---------	---------------------	---	--	--	--	--	---

TABELLA 2: riporta i dati principali degli studi inclusi nella revisione

Legenda: I: Intervento, C: Controllo, TM: TerapiaManuale, VAS (visual analogic scale), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), TUG (timed up ang go), NPRS (Numeric Pain Rating Scale)

4.3 RISCHIO DI BIAS NEGLI GLI STUDI

Dei sei articoli inclusi è stata valutata la qualità metodologica (Figura 5, Figura 6). Sulla base dei criteri definiti nella sezione metodi, la *Random Sequence Generation* è risultata Low risk of bias in cinque studi^{52,53,55-57} su sei ed Unclear in uno⁵⁴. L'*Allocation Concealment* è risultata adeguata in tre studi^{53,55,56}, incerta in due^{52,57} e non adeguata in uno studio⁵⁴.

Per quanto riguarda il *Blinding* dei partecipanti, considerando la difficoltà nel rendere cieco il paziente rispetto alla tecnica manuale somministrata, il Risk of bias è risultato Low^{52,55-57} ad eccezione di due studi in cui non vi erano informazioni a riguardo (Unclear)^{53,57}.

Il *Detection Bias* risulta mediamente basso (*Blinding of Outcome Assessors* è Low per quattro studi^{52,53,55,56}, Unclear in uno studio⁵⁷ e High in uno studio⁵⁴).

L'*Attrition Bias* risulta Low in 2/6^{55,56}, Unclear in 2/6^{54,57} e High in 2/6^{53,52}; mentre il *Reporting Bias* risulta incerto avendo un rischio incerto per la maggior parte degli studi inclusi (5/6 Unclear^{52-54,56,57}, 1/6 Low⁵⁵).

Non sembrano essere presenti altri rischi di bias.

Nello specifico, un solo studio presenta un rischio di bias alto in quanto non viene specificato il processo in cui è avvenuta la randomizzazione dei partecipanti, ne vi sono informazioni riguardo all'assegnazione degli stessi nei gruppi (Selection Bias), non sono riportate informazioni riguardo la cecità dei valutatori (Detection Bias) e le eventuali perdite di outcome nel corso dello studio⁵⁴.

Tre studi presentano un rischio di incerto; in due studi, a causa della mancanza di informazioni riguardanti il processo di allocazione dei partecipanti, dell'eventuale presenza di dati mancanti e per l'assenza di un protocollo di studio consultabile^{52,57}, in uno studio a causa del fatto che il dominio del Blinding dei partecipanti e del reporting selettivo risulta non chiaro per mancanza di informazioni nello studio e per l'alto rischio di attrition bias⁵³.

Due studi su sei invece sono a basso rischio di bias, in quanto l'*Allocation concealment* risulta adeguato grazie all'utilizzo di un sistema computerizzato, i partecipanti non sono in cieco ma non sono a conoscenza dei trattamenti ricevuti nell'altro gruppo, i valutatori sono tutti in cieco, le perdite di dati sono bilanciate e giustificate essendo stata utilizzata un'analisi "intention to treat"^{55,56}.

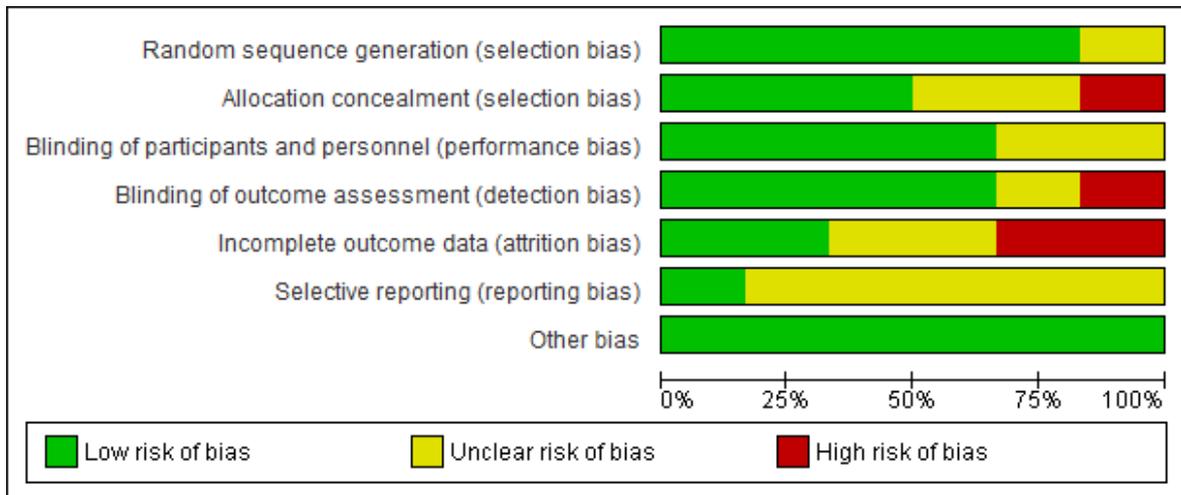


Figura 5. Risk Of Bias Graph: presentazione schematica dell'incidenza dei singoli item metodologici negli studi inclusi

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbott J.H., 2015	+	+	+	+	+	?	+
Altinbilek T., 2018	+	?	+	+	-	?	+
Fitzgerald G.K., 2016	+	+	+	+	+	+	+
Godoy V.C., 2014	+	+	?	+	-	?	+
ko T., 2009	?	-	?	-	?	?	+
Pollard H., 2008	+	?	+	?	?	?	+

Figura6 : Risk of Bias summary in cui viene riportata l'adeguatezza (Low Risk- verde), l'inadeguatezza (High Risk- rosso) o l'incertezza (Unclear Risk- giallo) dei singoli item metodologici nei singoli studi inclusi

4.4 RISULTATI DEI SINGOLI STUDI

4.4.1 Terapia manuale VS Sham

Un solo studio ha comparato un protocollo chiropratico “Macquarie Injury Management Group chiropratic knee protocol” che include tecniche di terapia manuale come mobilizzazione patello-femorale, manipolazione tibio-femorale e trazione femoro-tibiale (gruppo di intervento) , ad un trattamento “Sham” (contatto manuale sul ginocchio del paziente senza che venga applicata nessuna forza) ⁵⁷.

EFFETTO SUL DOLORE

Alla fine delle due settimane di trattamento (3 sedute a settimana), il gruppo di intervento ha avuto una riduzione media del dolore alla scala VAS (0-10) di 1,9 punti contro lo 0,4 punti del gruppo di controllo. Al confronto tra i due gruppi, è stato trovato un miglioramento maggiore e statisticamente significativo in favore del gruppo di terapia($p=0,042$).

4.4.2 Massaggio in associazione all'esercizio terapeutico VS esercizio terapeutico

Un solo studio ha analizzato l'efficacia del massaggio in aggiunta all'esercizio terapeutico, in comparazione a quest'ultimo ⁵³.

Nello specifico il massaggio è stato applicato al quadricipite e agli ischiocrurali per un totale di 10 minuti, e per esercizio venivano svolti: esercizi di rinforzo muscolare del quadricipite, 15 minuti di esercizio aerobico e auto-trazione sul ginocchio.

EFFETTO SUL DOLORE

In termini di riduzione del dolore, nello studio non sono state trovate differenze statisticamente significative tra il gruppo di Terapia Manuale ed il gruppo di soloesercizio in nessun tempo di valutazione (post-treatment: $p= 0,784$),(1 mese follow-up: $p> 0,05$), (3 mesi follow-up: $p= 0,964$).

EFFETTO SULLA DISABILITA'

In continuità agli effetti sul dolore, nel ridurre la disabilità, il massaggio in aggiunta all'esercizio non è sembrato dare un'efficacia aggiunta rispetto al solo esercizio, in quanto non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi alla scala WOMAC in nessuna misurazione (post-treatment: $p=0,508$), (1 mese follow-up: $p>0,05$), (3 mesi di follow-up: $p= 0,965$).

EFFETTO SULLA PERFORMANCE FISICA

Nello studio è stata utilizzata come misura di outcome il tempo impiegato nell'esecuzione del "Get up and Go" test.

Anche per questo outcome, non è stato possibile trovare delle differenze statisticamente significative fra il gruppo di terapia manuale ed il gruppo di esercizio in nessuna misurazione (post treatment: $p=0,354$), (1 mese follow-up: $p> 0,05$), (3 mesi follow-up: $p=0,691$).

4.4.3 Tecniche di mobilizzazione femoro-tibiale, femoro-rotulea e tecniche sui tessuti molli in aggiunta all'esercizio

Due studi hanno considerato la combinazione della mobilizzazione articolare femoro-tibiale e femoro-rotulea con le tecniche sui tessuti molli in aggiunta all'esercizio inteso come rinforzo muscolare, esercizio aerobico e stretching a confronto con quest'ultimo ^{55,56}.

EFFETTO SUL DOLORE

Sono emersi risultati discordanti tra i due studi circa la riduzione del dolore alla NPRS (0-10) ad un anno di follow-up.

Lo studio di Abbott et al. 2015⁵⁶ ha mostrato una differenza statisticamente significativa in favore del gruppo di terapia manuale rispetto al gruppo di solo esercizio ($p< 0,05$). Infatti il gruppo di terapia manuale, con una riduzione media alla NPRS di 1,3 punti rispetto al valore al baseline, ha ottenuto un risultato statisticamente migliore di quello ottenuto nel gruppo di esercizio⁵⁶.

Lo studio di Fitzgerald et al. 2016⁵⁵, avendo mostrato una differenza media della riduzione del dolore alla NPRS tra gruppo di terapia manuale e gruppo di esercizio di soli 0,26 punti e di 0,16 punti rispettivamente al post-treatment e ad un anno di follow-up, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi in nessun tempo di misurazione (post treatment: $p=0,36$), (1 anno follow-up: $p=0,59$)⁵⁵.

EFFETTO SULLA DISABILITA'

Sia lo studio di Abbott et al. 2015⁵⁶ sia quello di Fitzgerald et al. 2016⁵⁵ hanno mostrato una riduzione significativa della disabilità alla scala WOMAC sia nel gruppo di intervento sia nel gruppo di controllo, ma riportano risultati contrastanti circa l'efficacia aggiunta della terapia manuale ad un anno di follow-up.

In particolare, nello studio di Fitzgerald et al. 2016⁵⁵, la terapia manuale è risultata essere un valore aggiunto all'esercizio solo al post-treatment e non ad un anno di follow-up. Infatti, a fine trattamento, con una differenza media tra i due gruppi al punteggio WOMAC di 9,68 punti, il gruppo di terapia manuale ha avuto risultati statisticamente migliori di quelli del gruppo di esercizio ($p=0,048$); mentre ad un anno, con una differenza media tra i due gruppi al punteggio WOMAC di soli 1,39 punti, non è stata trovata nessuna differenza statisticamente significativa ($p=0,78$)⁵⁵.

Lo studio di Abbott et al. 2015⁵⁶, invece, ha riscontrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ad un anno di follow-up, in favore del gruppo di terapia manuale. Infatti il gruppo di terapia manuale, con una riduzione media del punteggio alla WOMAC scale di 34,2 punti rispetto al baseline, ha avuto risultati statisticamente migliori rispetto a quelli avuti nel gruppo di solo esercizio ($p<0,05$)⁵⁶.

EFFETTO SULLA PERFORMANCE FISICA

Nei due studi sono stati utilizzati diversi test di performance e nonostante ci siano stati miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi rispetto al baseline, non viene riportata alcuna differenza significativa al loro confronto ($p>0,05$); ad eccezione, nell'esecuzione del "30 seconds Sit to Stand" in cui, nello

studio di Abbott et al. 2015⁵⁶, il gruppo di terapia manuale ha avuto risultati statisticamente migliori rispetto al gruppo di solo esercizio ad un anno di follow-up ($p < 0,05$) avendo avuto un aumento medio di 2,1 ripetizioni nell'esecuzione del test ad un anno rispetto al baseline, a differenza del gruppo di esercizio in cui l'aumento è stato di 0,2 ripetizioni ⁵⁶.

4.4.4 Tecniche di mobilizzazione femoro-tibiale e femoro-rotulee e trazione in associazione all'esercizio

Due studi hanno analizzato l'efficacia della mobilizzazione femoro-tibiale e femoro-rotulea e della trazione in aggiunta all'esercizio (rinforzo e stretching) rispetto a quest'ultimo da solo ^{52,54}.

EFFETTO SUL DOLORE

Il dolore è stato indagato solo in uno dei due studi⁵². Risultati statisticamente migliori, in termini di riduzione del dolore alla scala VAS, sono stati riscontrati nel gruppo di terapia manuale sia nel post-treatment ($p=0,016$) sia ad 1 mese di follow-up ($p= 0,023$). Infatti con una differenza media, tra gruppo di terapia manuale e gruppo di esercizio, di 1 punto e 2 punti alla scala VAS, rispettivamente al post-treatment ed a 1 mese di follow-up, il gruppo di terapia manuale è risultato più efficace del gruppo di esercizio nel ridurre il dolore.

EFFETTO SULLA DISABILITA'

Solo lo studio di Altinbilek et al. 2018⁵² ha indagato la disabilità e ha utilizzato la sottoscala della WOMAC scale: la WOMAC FUNCTION. Con una differenza media tra i due gruppi di 4,8 punti al post-treatment e di 13,2 punti ad 1 mese di follow-up, il gruppo di terapia manuale ha raggiunto risultati statisticamente migliori di quelli del gruppo di solo esercizio (post-treatment: $p= 0,030$), (1 mese follow-up: $p= 0,001$)⁵².

EFFETTO SULLA PERFORMANCE FISICA

Lo studio di Altinbileket al. 2018⁵², ha valutato la performance fisica tramite il “50 m walking test” mentre lo studio di Ko et al. 2009⁵⁴ ha utilizzato come misura di outcome la somma dei tempi di esecuzione di tre test di performance fisica (50 m walking test, ascending-descendingstairs e sitting and standing). In entrambi gli studi è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa in favore del gruppo di terapia manuale ($p < 0,05$).

Nello specifico nello studio di Altinbilek et al. 2018⁵², il gruppo di terapia manuale ha avuto risultati statisticamente migliori di quelli del gruppo di esercizio ad 1 mese di follow-up ($p = 0,044$) ma non nel post-treatment ($p = 0,212$). La differenza media tra i due gruppi, al “50m walking time” è stata di 1,5 secondi al post-treatment e di 3,8 secondi ad 1 mese di follow-up.

Anche nello studio di Ko et al. 2009⁵⁴, il gruppo di terapia manuale, a fine trattamento, ha ottenuto risultati statisticamente migliori rispetto a quelli ottenuti nel gruppo di solo esercizio ($p < 0,05$)⁵⁴.

5. DISCUSSIONE

5.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Evidenze di qualità bassa, a causa di un incerto selection bias, attrition bias e reporting bias, e della mancanza di altri studi che avessero eseguito lo stesso confronto, sono a dimostrazione di una maggiore efficacia della terapia manuale rispetto alle tecniche “sham” nel ridurre il dolore nel breve termine in pazienti con OA di ginocchio.

In termini di riduzione della disabilità e di miglioramento della performance fisica in pazienti con OA di ginocchio non possiamo affermare che la terapia manuale sia migliore delle tecniche “sham” per l'assenza, nella letteratura scientifica, di studi sull'argomento.

Riguardo alla combinazione di terapia manuale ed esercizio terapeutico, dagli studi inclusi è emersa con una qualità delle evidenze di grado basso che la terapia manuale possa essere un valore aggiunto all'esercizio in termini di riduzione del dolore nel breve termine. Tale valutazione è supportata dall'esito dell'analisi del rischio di bias e della validità esterna degli studi inclusi. Questi ultimi, infatti, hanno riportato in taluni casi un selection bias e reporting bias incerto, oltre che criteri diagnostici non sempre in accordo con quelli raccomandati dalla letteratura^{52,53,55}. Inoltre, le evidenze risultano diverse tra loro, probabilmente a causa dell'eterogeneità delle tecniche di terapia manuale utilizzate nel gruppo di intervento di ciascuno studio.

Nel ridurre il dolore nel lungo termine, non è possibile dare un giudizio univoco circa l'efficacia aggiunta della terapia manuale all'esercizio terapeutico a causa della discordanza tra gli studi^{55,56}. Considerando l'omogeneità tra questi studi circa i criteri diagnostici utilizzati, i trattamenti svolti nel gruppo di intervento e di controllo e le misure di outcome considerate, la discrepanza tra i risultati potrebbe essere dovuta ad una importante differenza riscontrata nella numerosità campionaria^{55,56}.

Nella riduzione della disabilità, vi è evidenza di bassa qualità che la terapia manuale possa essere un valore aggiunto all'esercizio nel breve termine. La qualità delle evidenze è risultata di basso grado in quanto, in alcuni casi, vi è stato un alto rischio di attrition bias ed incertezza nel selection e reporting bias, oltre ad essere state prese in considerazione misure di outcome diverse tra loro (WOMAC scale integrale e WOMAC scale sezione FUNCTION)^{52,53,55}.

Invece, nel lungo termine, la presenza di risultati tra loro in disaccordo non permette di affermare con sicurezza il valore aggiunto della terapia manuale rispetto al solo esercizio nel ridurre la disabilità^{55,56}.

Riguardo l'efficacia nel migliorare la performance fisica, vi è evidenza di qualità bassa, che la terapia manuale possa essere un valore aggiunto all'esercizio terapeutico nel breve termine^{52,54}. Tale valutazione è supportata dalla presenza di un alto rischio di selection e detection bias, da un rischio incerto di reporting bias, dall'eterogeneità delle misure di outcome considerate negli studi e, in alcuni casi, dall'utilizzo di criteri diagnostici scorretti.

Nel lungo termine, invece, i risultati discordanti presenti in letteratura non permettono di dimostrare il valore aggiunto della terapia manuale rispetto al solo esercizio nel migliorare la performance fisica^{55,56}.

Da un'analisi della letteratura è stato possibile rilevare che i risultati statisticamente significativi possono essere anche considerati clinicamente rilevanti in termini di riduzione del dolore e della disabilità.

Infatti, negli studi analizzati^{52,53,55-57}, la riduzione media del dolore alla scala VAS rispetto al baseline, nei pazienti che hanno ricevuto la terapia manuale, varia da 1,3 punti a 3 punti, pertanto, considerando che la Minimal Clinically Important Difference (MCID) per la scala VAS (0-10) /NPRS (0-10) si aggira intorno a 1,3 punti – 1,9 punti⁵⁸, è possibile affermare che la terapia manuale offre un miglioramento clinicamente rilevante in termini di riduzione del dolore.

Allo stesso modo, in riferimento alla MCID per la WOMAC scale, che è rappresentata da una riduzione di circa il 20% del punteggio del baseline⁵⁹, prendendo in esame gli studi di questa revisione^{52,53,55,56}, è possibile affermare che la terapia manuale produce dei miglioramenti nella disabilità che sono rilevanti da un punto di vista clinico.

Nel confronto tra gli studi inclusi, i risultati di un RCT risultano difficilmente correlabili con quelli degli altri studi in quanto è stato utilizzato il valore della Mediana di ciascun outcome e non il valore medio⁵³.

L'utilizzo del valore della Mediana non è idoneo per le scale di misura continue e pertanto i risultati ottenuti da questo studio dovrebbero essere presi in considerazione con cautela.

Inoltre in alcuni studi, come per esempio nello studio di Godoy et al. 2014⁵³, la numerosità del campione è stata di piccole dimensioni (18 soggetti), pertanto il risultato di questo studio, che non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra gruppo di terapia manuale e gruppo di esercizio, potrebbe essere stato influenzato dal piccolo campionamento e quindi dovrebbe essere ben interpretato.

La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione, per la diagnosi di OA di ginocchio, non ha utilizzato la combinazione di criteri clinici e radiografici come raccomandato in letteratura. Diversi studi hanno usato esclusivamente criteri clinici che risultano diversi fra loro (ACR, Lequense index, Forman) ⁵⁴⁻⁵⁷ o criteri radiografici (non sempre specificati) ⁵³. Un solo RCT ha utilizzato i criteri clinici dell'ACR in associazione a quelli radiografici della scala Kellgren-Lawrence ⁵².

E' stata notata una certa eterogeneità riguardo le tecniche di terapia manuale utilizzate nel gruppo di intervento di ciascuno studio, infatti, si è passato, dall'utilizzo del solo massaggio⁵³, alla combinazione di due o tre tecniche di terapia manuale ^{52,54-57} e per la maggior parte degli studi non è stata specificata né la direzione né il grado della tecnica manuale erogata.

Tre le recenti revisioni sull'argomento, vi sono quella di French e di Jansen del 2011, che però hanno incluso, rispettivamente studi con alto rischio di bias⁵⁰ e studi non valutati dal punto di vista metodologico⁶⁰. Inoltre, negli studi inclusi in queste due revisioni, la terapia manuale viene confrontata con un altro intervento fisioterapico, come l'esercizio terapeutico, o con il trattamento farmacologico, al fine di valutare quale dei due interventi oggetto di studio avesse l'efficacia migliore.

L'obiettivo di questa revisione, invece, è stato quello di valutare l'efficacia della terapia manuale da sola o in aggiunta ad altri trattamenti fisioterapici a confronto con questi ultimi da soli.

5.2 LIMITI

I limiti maggiori di questa revisione sistematica sono legati alla piccola numerosità campionaria, riscontrata in quasi la metà degli studi^{53,54,57}, all'eterogeneità dei tempi di misurazione di outcome simili e soprattutto alla scarsa qualità metodologica di parte degli studi inclusi.

Infatti, il *Selection Bias*, il *Detection Bias*, il *Reporting Bias*, insieme alla mancanza di un protocollo registrato in tutti gli studi inclusi, potrebbe ridurre l'affidabilità dei risultati trovati.

5.3 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

L'utilizzo della terapia manuale come terapia in aggiunta all'esercizio nella gestione di soggetti con OA di ginocchio è raccomandato dalle ultime linee guida. Questa raccomandazione è basata però su evidenze limitate e di scarsa qualità. Dagli studi inclusi nella revisione, troviamo risultati promettenti in favore della terapia manuale, tuttavia non è possibile dare un giudizio univoco sulla sua efficacia aggiunta all'esercizio sia nel lungo termine a causa di risultati contrastanti sia nel breve termine a causa della scarsa qualità metodologica degli studi considerati.

Per questo motivo alcuni di questi risultati sono da interpretare con cautela a causa del moderato rischio di bias di alcuni RCT.

Interessante notare come, seppur vi siano evidenze con una qualità di grado basso, la terapia manuale sembri essere più efficace nel breve termine rispetto al lungo termine, soprattutto in termini di riduzione del dolore.

Ciò potrebbe derivare dal fatto che le risposte neurofisiologiche (effetto ipoalgescico) derivate dell'utilizzo della tecnica di terapia manuale producano effetti immediatamente dopo qualche minuto dall'erogazione della tecnica stessa, e che difficilmente si possano mantenere nel lungo termine.

Riguardo l'utilizzo aggiunto della terapia manuale all'esercizio nel ridurre la disabilità e nel migliorare le performance fisica, le evidenze sono poche e di

scarsa qualità ma si ritiene comunque utile integrare le tecniche di terapia manuale ad un programma di esercizio in quest'ottica.

In aggiunta, bisogna considerare che l'erogare tecniche di terapia manuale non richiede né un setting particolare né tantomeno un dispendio eccessivo di tempo, e di conseguenza, la terapia manuale risulta facilmente integrabile all'interno di un trattamento multimodale.

Considerando la presenza di evidenze con una qualità bassa riguardo l'efficacia della terapia manuale nella gestione del paziente con OA di ginocchio, ciò che si consiglia è di prediligere l'associazione della terapia manuale con l'esercizio terapeutico, in cui la scelta della tecnica manuale deve basarsi, oltre che sull'esame obiettivo, anche sulle preferenze ed aspettative del paziente.

Pertanto, sulla base dei risultati di questa revisione, nella gestione del paziente con OA di ginocchio, la terapia manuale deve essere presa in considerazione, non come trattamento unimodale, bensì come parte integrante di un programma riabilitativo costituito da educazione, esercizio terapeutico ed esercizio aerobico.

5.4 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Per le future ricerche, si consiglia di includere pazienti con diagnosi di OA di ginocchio basata esclusivamente sulla combinazione dei criteri clinici e radiografici, in modo tale da avere maggiore sicurezza diagnostica alla luce del fatto che segni e sintomi clinici non necessariamente correlano con segni radiografici; di utilizzare come misura di outcome la WOMAC scale integrale evidenziando anche i dati parziali di ogni sezione per eventualmente capire in quale sezione si ha il maggior miglioramento e di utilizzare campioni di dimensioni più ampie.

Dalla ricerca in letteratura circa l'utilizzo della terapia manuale nell'OA di ginocchio, è emersa la carenza di studi di efficacia vera e propria, ovvero di studi che comparino la terapia manuale al trattamento "sham" o al "wait and see", e, pertanto, si reputa necessario approfondire questo argomento con studi adeguati.

Inoltre occorre che gli studi siano migliori dal punto di vista metodologico, che abbiano quindi un'adeguata randomizzazione, allocazione, blinding dei partecipanti e valutatori al fine di avere dei risultati il più affidabili possibile.

Per avere una maggiore chiarezza sulle tecniche usate nell'intervento, si raccomanda di fornire negli studi, informazioni più dettagliate riguardo le tecniche di terapia manuale utilizzate (direzione, grado e frequenza), in modo tale che il lettore possa riadottare la medesima tecnica nella propria pratica clinica.

6. CONCLUSIONI

Vi è evidenza di qualità scarsa-moderata sull'efficacia della terapia manuale nel ridurre il dolore, la disabilità e nel migliorare la performance fisica a fine trattamento e nel breve termine in pazienti con OA di ginocchio; sono discordanti, invece, i risultati riguardo follow-up nel medio-lungo termine.

Pertanto, in mancanza di forti evidenze, nella gestione del paziente con OA di ginocchio si consiglia di effettuare un trattamento multimodale (esercizio di rinforzo muscolare, esercizio aerobico) in cui la terapia manuale sia un intervento aggiuntivo.

Inoltre si raccomanda di scegliere e dosare la tecnica manuale in base agli impairment riscontrati in valutazione, alla sintomatologia e alle preferenze e aspettative del paziente.

7. REFERENCES

1. Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M. & Cooper, C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* **105**, 185–199 (2013).
2. Felson, D. T. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol. Clin. North Am.* **42**, 1–9 (2004).
3. Hunter, D. J. & Lo, G. H. The Management of Osteoarthritis: An Overview and Call to Appropriate Conservative Treatment. *Med. Clin. North Am.* **93**, 127–143 (2009).
4. McAlindon, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **22**, 363–88 (2014).
5. Al, Z. w et. Eular Evidence Based Recommendations for the Diagnosis of. (2009).
6. National Institute for Health and Care Excellence. National Clinical Guideline Centre Osteoarthritis Care and management in adults. 1–505 (2014).
7. Collins, N. J., Hart, H. F. & Mills, K. A. G. OARSI year in review 2018: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthr. Cartil.* (2019). doi:10.1016/j.joca.2018.11.010
8. Hilgsmann, M. *et al.* Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* **43**, 303–313 (2013).
9. Johnson., V. L. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **28** (2014); 5–15. (2014).
10. Blagojevic, M., Jinks, C., Jeffery, A. & Jordan, K. P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* **18**, 24–33 (2010).
11. Hussain, S. M., Neilly, D. W., Baliga, S., Patil, S. & Meek, R. M. D. Knee osteoarthritis: A review of management options. *Scott. Med. J.* **61**, 7–16

- (2016).
12. Øiestad, B. E. *et al.* Longitudinal Course of Physical Function in People with Symptomatic Knee Osteoarthritis: Data from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.* **68**, 325–331 (2016).
 13. Mahajan A. *et al.* Osteoarthritis. *J assoc physicians India* **53**, 634–641 (2005).
 14. Peat, G. *et al.* Estimating the probability of radiographic osteoarthritis in the older patient with knee pain. *Arthritis Care Res.* **57**, 794–802 (2007).
 15. Salehi-Abari, I. Autoimmune Diseases and Therapeutic Approaches Open Access 2016 ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Autoimmune Dis Ther Approaches* **3**, (2016).
 16. Dahaghin, S. *et al.* Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 682–687 (2005).
 17. Dagenais, S., Garbedian, S. & Wai, E. K. Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip Osteoarthritis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **467**, 623–637 (2009).
 18. Hochberg, M. C. *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* **64**, 465–474 (2012).
 19. Zhang, W. *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr. Cartil.* **18**, 476–499 (2010).
 20. Bruyère, O. *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* **44**, 253–263 (2014).

21. Messier, S. P. *et al.* Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: The IDEA randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **310**, 1263–1273 (2013).
22. Gersing, A. S. *et al.* Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss: 48-month data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthr. Cartil.* **24**, 1126–1134 (2016).
23. Atukorala, I. *et al.* Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons With Knee Osteoarthritis? *Arthritis Care Res.* **68**, 1106–1114 (2016).
24. Miller, G. D., Nicklas, B. J., Moser, P. M. & Ellis, T. Intensive Weight Loss in Older Obese Adults with Knee Osteoarthritis (OA): Effect on Physical Function. *Obes. Res.* **12**, (2004).
25. Uthman, O. A. *et al.* Exercise for lower limb osteoarthritis: Systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **48**, 1579 (2014).
26. Fernandes, L. *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1125–1135 (2013).
27. Fransen, M. & McConnell, S. Land-based exercise for osteoarthritis of the knee: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* **36**, 1109–1117 (2009).
28. Fransen M., McConnell S., Harmer AR., van der Esch M., Simic M., B. K. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, (2015).
29. Bruyère, O. *et al.* A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, S3–S11 (2016).

30. Bannuru, R. R., Dasi, U. R. & McAlindon, T. E. 558 Reassessing the Role of Acetaminophen in Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoarthr. Cartil.* **18**, S250 (2010).
31. Craig, D. G. N. *et al.* Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 285–294 (2012).
32. Underwood, M. *et al.* Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: Randomised controlled trial and patient preference study. *Bmj* **336**, 138–142 (2008).
33. Amer M, *et al.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev.* **18**, 204–2012 (2010).
34. Bannuru RR. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis rheum.* **61**, 1704–11 (2009).
35. Bellamy, N. *et al.* Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2006). doi:10.1002/14651858.cd005328.pub2
36. Santos, J., Costa, J., Fareleira, F. & Alarcão, J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults (Protocol). (2012). doi:10.1002/14651858.CD009923.pub2.www.cochranelibrary.com
37. M.D., B. *et al.* What effect can manual therapy have on a patient's pain experience? *Pain Manag.* **5**, 455–464 (2015).
38. Bialosky J. , Mark B., Price D., Robinson M., G. S. The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Man Ther* **14**, 531–538 (2009).
39. Masaracchio, M., Cleland, J. A., Hellman, M. & Hagins, M. Short-term combined effects of thoracic spine thrust manipulation and cervical spine nonthrust manipulation in individuals with mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **43**, 118–27 (2013).

40. Moss, P., Sluka, K. & Wright, A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Man. Ther.* **12**, 109–118 (2007).
41. Perlman, A. I. Massage Therapy for Osteoarthritis of the Knee. *Arch. Intern. Med.* **166**, 2533 (2006).
42. Takasaki, H., Hall, T. & Jull, G. Immediate and short-term effects of Mulligan's mobilization with movement on knee pain and disability associated with knee osteoarthritis-A prospective case series. *Physiother. Theory Pract.* **29**, 87–95 (2013).
43. Nor Azlin, M. N. & Lyn, K. S. Effects of passive joint mobilization on patients with knee osteoarthritis. *Sains Malaysiana* **40**, 1461–1465 (2011).
44. Abbott, J. H. *et al.* Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. 1: clinical effectiveness. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 525–34 (2013).
45. Kappetijn, O., van Trijffel, E. & Lucas, C. Efficacy of passive extension mobilization in addition to exercise in the osteoarthritic knee: An observational parallel-group study. *Knee* **21**, 703–709 (2014).
46. Pinto, D., Robertson, M. C., Abbott, J. H., Hansen, P. & Campbell, A. J. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee. 2: Economic evaluation alongside a randomized controlled trial. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 1504–1513 (2013).
47. Deyle, G. D. *et al.* Annals of Internal Medicine, Philadelphia. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **182**, 217 (2011).
48. Deyle, G. D. *et al.* Effectiveness for Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Comparison of Supervised Clinical Exercise and. *Phys. Ther.* **85**, 1301–1317 (2005).
49. Words, K. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Exercises and Manual Therapy in the Management of Osteoarthritis. *Phys. Ther.* **85**, 907–971 (2005).
50. French, H. P., Brennan, A., White, B. & Cusack, T. Manual therapy for osteoarthritis of the hip or knee - A systematic review. *Man. Ther.* **16**, 109–

117 (2011).

51. Higgins PT. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.10. (2011).
52. Altınbilek, T., Murat, S., Yumuşakhuylu, Y. & İçağasioğlu, A. Osteopathic manipulative treatment improves function and relieves pain in knee osteoarthritis: A single-blind, randomized-controlled trial. *Turkiye Fiz. Tip ve Rehabil. Derg.* **64**, 114–120 (2018).
53. Cortés Godoy, V., Gallego Izquierdo, T., Lázaro Navas, I. & Pecos Martín, D. Effectiveness of massage therapy as co-adjuvant treatment to exercise in osteoarthritis of the knee: A randomized control trial. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* **27**, 521–529 (2014).
54. Ko, T. Manual Therapy and Exercise for OA Knee: Effects on Muscle Strength , Proprioception ,. *J Phys Ther Sci* **21**, 293–299 (2009).
55. Fitzgerald, G. K. *et al.* Exercise, manual therapy, and use of booster sessions in physical therapy for knee osteoarthritis: a multi-center, factorial randomized clinical trial. *Osteoarthr. Cartil.* **24**, 1340–1349 (2016).
56. Abbott, J. H. *et al.* The Incremental Effects of Manual Therapy or Booster Sessions in Addition to Exercise Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *J. Orthop. Sport. Phys. Ther.* **45**, 975–983 (2015).
57. Pollard, H., Ward, G., Hoskins, W. & Hardy, K. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *J. Can. Chiropr. Assoc.* **52**, 229–42 (2008).
58. Gallagher, E. J., Liebman, M. & Bijur, P. E. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann. Emerg. Med.* **38**, 633–638 (2001).
59. Felix Angst, André Aeschlimann, B. A. M. and G. S. Minimal Clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *J Rheumatol* **29**, 131–138 (2002).
60. Jansen, M. J., Viechtbauer, W., Lenssen, A. F., Hendriks, E. J. M. & de Bie Rob, A. A. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise

therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: A systematic review. *J. Physiother.* **57**, 11–20 (2011).

APPENDICI

AUTORE ANNO	RANDOM SEQUENCE GENERATION	ALLOCATION CONCEALMENT	BLINDING OF PARTECIAPANTS AND PERSONNEL	BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT	INCOMPLETE OUTCOME DATA	SELECTIVE REPORTING	OTHER BIAS
Pollard 2008	LOW RISK: la randomizzazione è stata eseguita attraverso l'estrazione di una carta da un contenitore	UNCLEAR Non sono riportate informazioni sufficienti riguardo all'assegnazione	LOW RISK I partecipanti sono in cieco e i due protocollo vengono effettuati in modo tale che i partecipanti non sappiano a quale gruppo appartengono.	UNCLEAR Non sono riportate informazioni a riguardo	UNCLEAR Non sono riportati eventuali perdite di outcome	UNCLEAR Non è disponibile il protocollo	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias
Fitzgerald 2015	LOW RISK La randomizzazione è stata eseguita con modalità stratificata generata dal computer	LOW RISK Il sistema assicura l'occultazione della sequenza di assegnazione	LOW RISK I partecipanti non sono in cieco, ma non sono a conoscenza dei trattamenti ricevuti nell'altro gruppo	LOW RISK Gli esaminatori sono in cieco	LOW RISK le perdite al follow-up sono bilanciate e giustificate	LOW RISK Il protocollo è disponibile e gli outcome sono stati pre-specificati e riportati con le modalità previste	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias
Abbott 2015	LOW RISK La randomizzazione è stata generata da un servizio online, eseguendo il procedimento a blocchi	LOW RISK Il sistema assicura l'occultazione della sequenza di assegnazione	LOW RISK I partecipanti non sono in cieco, ma non sono a conoscenza dei trattamenti ricevuti nell'altro gruppo	LOW RISK Gli esaminatori sono in cieco	LOW RISK le perdite al follow-up sono bilanciate e giustificate	UNCLEAR I dati sono stati riportati per tutti gli outcome ma il protocollo non è disponibile	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias
Godoy 2012	LOW RISK La randomizzazione è avvenuta tramite estrazione di una busta chiusa	LOW RISK Utilizzo di busta opaca	UNCLEAR Non sono riportate informazioni riguardo la cecità dei partecipanti	LOW RISK Gli esaminatori sono in cieco	HIGH RISK È stata utilizzata la Mediana e non il valore Medio per eseguire il confronto	UNCLEAR I dati sono stati riportati per tutti gli outcomes e follow-up, ma il protocollo non è disponibile	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias

Ko 2009	UNCLEAR È riportato che lo studio è randomizzato ma non viene specificato il processo	HIGH RISK Non sono riportate informazioni riguardo all'assegnazione	UNCLEAR Non sono riportate informazioni riguardo la cecità dei partecipanti	HIGH RISK Non sono riportate informazioni riguardo la cecità dei valutatori	UNCLEAR Non sono riportate informazioni su eventuali perdite di outcome	UNCLEAR I dati sono stati riportati per tutti gli outcomes e follow-up, ma il protocollo non è disponibile	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias
Altinbilek 2018	LOW RISK La randomizzazione è avvenuta tramite website	UNCLEAR Non sono riportate informazioni riguardo all'assegnazione	LOW RISK I partecipanti non sono in cieco, ma non sono a conoscenza dei trattamenti ricevuti nell'altro gruppo	LOW RISK Gli esaminatori sono in cieco	HIGH RISK Non è chiaro se ci sono state perdite di pazienti o dati	UNCLEAR I dati sono stati riportati per tutti gli outcomes e follow-up, ma il protocollo non è disponibile	LOW RISK Lo studio non sembra avere altri bias

APPENDICE 1: riporta le valutazioni ed i giudizi dell'autore in maniera esaustiva, per ogni item di ogni singolo studio incluso

