



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

Utilizzo delle cellule staminali nel trattamento dell'artrosi di ginocchio

Candidato:

FT Claudio Copaloni

Relatore:

FT, OMPT, Alice Munari

INDICE	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE	3
1.1 Osteoartrosi di ginocchio	3
1.2 Trattamento Conservativo dell'Osteoartrosi di Ginocchio	5
1.3 Razionale dello Studio ed Obiettivi	10
2. MATERIALI E METODI	11
2.1 Disegno dello Studio e Stringa di Ricerca	11
2.2 Criteri di Eleggibilità	12
2.3 Valutazione qualitativa degli studi (Risk of bias)	13
2.4 Caratteristiche dei dati	13
3. RISULTATI	15
3.1 Selezione degli studi	15
3.2 Caratteristiche degli studi	16
3.3 Valutazione della qualità metodologica degli studi	29
4. DISCUSSIONE	30
4.1 Dolore	31
4.2 Funzione	31
4.3 Eventi avversi	31
4.4 Range of motion	32
4.5 Qualità della vita	32
4.6 Cambiamenti strutturali	33
4.7 Follow up	33
4.8 Confronto con lo studio di Ma 2020	34
5. CONCLUSIONI	35
6. BIBLIOGRAFIA	36

ABSTRACT

Background: L'osteoartrosi di ginocchio è un disturbo articolare molto comune che consiste nella presenza di segni e sintomi associati a difetti della cartilagine articolare. Il trattamento può essere conservativo come prima scelta, o, in caso di fallimento, chirurgico. Negli ultimi anni ha ottenuto maggiore attenzione l'utilizzo delle cellule staminali, grazie alla capacità di auto-rigenerazione. Da qui si è pensato di espandere l'utilizzo delle cellule staminali per il trattamento di patologie degenerative, come l'artrosi di ginocchio.

Obiettivi: Lo scopo della revisione è condurre una ricerca della letteratura riguardante l'efficacia del trattamento basato sull'utilizzo delle cellule staminali nei pazienti con osteoartrosi di ginocchio, per il miglioramento di dolore e funzione.

Metodi: È stata condotta una revisione narrativa della letteratura presente nella banca dati Pubmed da Settembre a Novembre 2021, tramite lo sviluppo di una stringa di ricerca. Sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese e non sono state applicate restrizioni per data di pubblicazione.

Risultati: Dei 168 articoli che sono stati identificati dalla ricerca narrativa, sono stati inclusi 9 articoli nella revisione, in quanto rispondenti ai criteri di inclusione. Di questi, alcuni hanno utilizzato cellule staminali autologhe e altri autogene, derivanti da diversi tessuti. Per quanto riguarda il gruppo controllo, la maggior parte degli studi ha deciso di procedere tramite infiltrazioni con acido ialuronico; mentre per gli altri è stato utilizzato il mantenimento della gestione conservativa convenzionale, infiltrazione di corticosteroidi e placebo.

Discussione: Gli studi si presentano molto eterogenei riguardo i criteri di inclusione, le modalità dei trattamenti, e dei gruppi controllo. Tutti gli *outcome* analizzati ottengono un miglioramento rispetto alla baseline e ai gruppi controllo. Ad esempio, il dolore e la funzione sono migliorati in tutti gli studi analizzati, mentre non risultano statisticamente significativi i miglioramenti del *range of motion* ed i cambiamenti strutturali nella maggior parte degli studi.

Conclusioni: L'artrosi di ginocchio è una patologia ad alta prevalenza, che porta a condizione di dolore e disabilità. Data la scarsa efficacia degli interventi conservativi, diventa sempre più necessario ricercare nuovi trattamenti maggiormente efficaci. Le cellule staminali sembrano essere una modalità di trattamento promettente dato i risultati preliminari analizzati in questa revisione. Questi rimangono dei dati parziali a causa dell'elevata eterogeneità riscontrata.

1. INTRODUZIONE

1.1 Osteoartrosi di Ginocchio

L'osteoartrosi (OA) è un gruppo eterogeneo di condizioni che porta a segni e sintomi articolari, associati a deficit dell'integrità di cartilagine, in aggiunta a cambiamenti dell'osso sottostante e dei margini articolari¹, come sclerosi dell'osso subcondrale, formazione di osteofiti ed infiammazione della membrana sinoviale dell'articolazione².

L'incidenza di OA di mano, anca e ginocchio aumenta con l'età, specialmente dopo i 50 anni, e colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini. Standardizzando per età e sesso, l'incidenza maggiore si ha per l'OA di ginocchio (240/100 000 persone all'anno), successivamente per la mano (100/100 000 persone all'anno) ed infine per l'anca (88/100 000 persone all'anno)^{3,4}.

L'eziologia dell'OA è multifattoriale. I fattori di rischio che sembrano portare all'insorgenza si dividono in⁵⁻⁷:

- Fattori genetici: familiarità per la patologia.
- Fattori personali: età avanzata, sesso femminile, attività lavorativa, elevato BMI (sopra i 25 kg/m²), osteopenia e precedenti infortuni al ginocchio.
- Fattori biomeccanici: fratture del plafond tibiale, instabilità meccanica di caviglia, lesioni al ginocchio, debolezza muscolare, dismetria, lassità legamentosa e mal allineamento dell'articolazione (varo, valgo, recurvatum).

Di questi fattori di rischio, alcuni sono modificabili, come obesità e debolezza muscolare; pertanto vengono presi in considerazione in un'ottica di prevenzione e di trattamento.

Dal punto di vista clinico, i sintomi del paziente sono dolore (che solitamente peggiora alla sera e migliora con il riposo, tranne nelle fasi avanzate in cui diventa persistente anche a riposo), sensazione di cedimento, limitazione funzionale e rigidità mattutina o da inattività di breve durata. Per quanto riguarda i segni si riscontrano crepitio, deformazione dei margini articolari e movimento doloroso e/o limitato, con conseguente disabilità e riduzione della qualità della vita^{8,9}.

L'esame strumentale in prima istanza utilizzato per indagare la presenza di OA di ginocchio è la radiografia. Dal punto di vista radiografico si identificano cambiamenti delle articolazioni, come la riduzione dello spazio articolare, il rimodellamento dei margini articolari e dell'osso subcondrale, la formazione di cisti subcondrali e di osteofiti. A seconda di questi

cambiamenti anatomici evidenziati tramite delle radiografie eseguite nei pazienti in carico, nel 1957, venne definita la Kellgren-Lawrence Grading scale, una scala che classifica l'OA di ginocchio in 5 gradi^{10,11}:

- Grado 0: nessuna caratteristica patologica di OA
- Grado 1: sospetta riduzione dello spazio articolare e possibile labbro osteofitico
- Grado 2: presenza di osteofiti definiti e possibile riduzione dello spazio articolare
- Grado 3: presenza di osteofiti multipli, netta riduzione dello spazio articolare, lieve sclerosi e possibile deformità dei margini articolari.
- Grado 4: allargamento del tessuto osseo, marcato restringimento dello spazio articolare, grave sclerosi e definita deformità del contorno osseo.

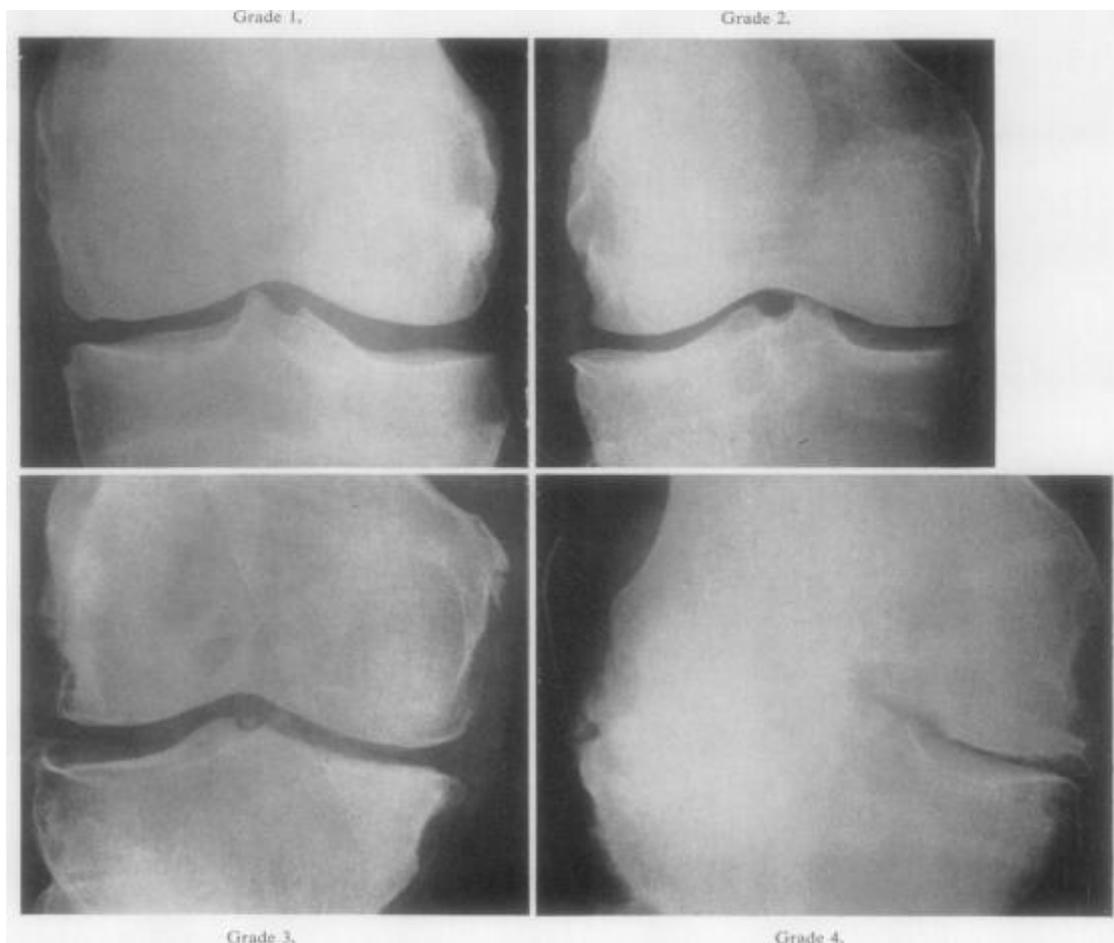


Fig.1 Proiezioni radiografiche di ginocchia affette da OA secondo la Kellgren-Lawrence Grading scale¹⁰.

Nel caso in cui il paziente si presenti sintomatico ma senza evidenti segni radiografici, si può procedere tramite l'utilizzo della risonanza magnetica per indagare la presenza dei

segni infiammatori che stanno ad indicare l'inizio del processo patologico, precursori dei cambiamenti strutturali⁵.

Non sempre però la presentazione clinica corrisponde ai cambiamenti rilevati tramite radiografia. Se ci si dovesse basare solo sulla diagnosi radiografica, si evidenzerebbero un 50% di pazienti asintomatici, senza dolore e disabilità, considerando anche che la rilevanza clinica di alcune caratteristiche radiografiche non è del tutto chiara. Inoltre, circa la metà delle persone con dolore al ginocchio non presentano segni radiografici di artrosi¹².

Quindi i sintomi del paziente hanno una bassa correlazione con i cambiamenti strutturali riportati dai reperti diagnostici.

Ad oggi non esistono linee guida per la diagnosi. La radiografia viene spesso usata come *gold standard*, ma non è l'unico indicatore per capire la presenza o meno della patologia⁹. L'OA deve essere diagnosticata utilizzando l'insieme di indici patologici, clinici e radiografici¹¹.

Dal punto di vista clinico, i criteri più utilizzati per la diagnosi di OA di ginocchio sono i Classification Criteria for Knee OA dell'American College of Rheumatology (ACR)¹³, che si basano sulla presenza del dolore al ginocchio con almeno 3 su 6 dei seguenti segni e sintomi:

- Età maggiore di 50 anni
- Rigidità mattutina per meno di 30 minuti
- Crepitii al movimento
- Dolenzia alla palpazione ossea
- Allargamento osseo
- Assenza di calore alla palpazione

1.2 Trattamento Conservativo dell'Osteoartrosi di Ginocchio

L'obiettivo del trattamento dell'OA di ginocchio non è quello di agire sul processo patologico sottostante, ma quello di modificare i sintomi del paziente, diminuendo i livelli di dolore e disabilità. Inizialmente il trattamento si basa su una gestione conservativa per muoversi verso la gestione chirurgica nel caso in cui con la prima strategia non si riscontri più efficacia¹⁴.

L'European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) ha stilato un algoritmo per la gestione del paziente affetto da OA di ginocchio rispettando le indicazioni delle varie linee guida mondiali (EULAR, ACR, OARSI e NICE)¹⁵.

I principi di base del trattamento per questo tipo di paziente si basa su 3 punti:

- *Informazioni di base ed educazione*: consiste nel fornire al paziente le informazioni necessarie riguardo la natura della patologia e gli obiettivi del trattamento. Se necessario, il clinico dovrebbe consigliare dei cambiamenti dello stile di vita del paziente che possano portare ad un beneficio o che almeno non peggiorino i sintomi. L'educazione dovrebbe includere anche informazioni riguardo l'efficacia degli esercizi e dell'attività fisica nel trattamento della patologia.

Si è visto che questi hanno un effetto minimo sulla riduzione dei sintomi del paziente, ma sono essenziali per permettere una maggiore aderenza al trattamento^{5,14,15}.

- *Perdita di peso*: la perdita di peso consiste sia in una corretta dieta che in un adeguato livello di attività fisica. Nell'alimentazione si ricorre all'integrazione di glucosamina solfato e/o condroitina solfato, sostanze che vanno a nutrire la cartilagine articolare per limitare i cambiamenti artrosici.

Se il paziente è sovrappeso le evidenze indicano che la perdita del 5% del proprio peso in 6 mesi induce un piccolo ma significativo beneficio sui sintomi, più evidente per quanto riguarda il recupero funzionale rispetto al dolore. Tuttavia, per avere risultati più significativi si deve diminuire almeno del 10% il peso corporeo^{5,15}.

- *Esercizio terapeutico*: somministrabile in varie modalità (individuale, di gruppo, a domicilio), produce benefici per quanto riguarda sia il dolore che la funzione del paziente. Per quanto riguarda la somministrazione dell'esercizio, sembra che gli esercizi ad alta intensità siano più efficaci di quelli a bassa intensità, specialmente nel breve termine, mentre a medio termine sembra che la differenza tra le due tipologie vada ad assottigliarsi¹⁶.

Nonostante i numerosi studi, il dosaggio e la progressione ottimale dell'esercizio non sono ancora chiari; gli esperti suggeriscono che l'intensità e/o la durata dovrebbe aumentare nel tempo e che il programma includa varie tipologie di esercizio (rinforzo muscolare, capacità aerobica e aumento della flessibilità/*range of motion*). Tuttavia, il rinforzo degli arti inferiori, in particolare del quadricipite, assieme ad attività

aerobiche, come il cammino, sono gli esercizi con la maggior efficacia documentata¹⁵.

Si è visto che i benefici derivanti dall'esercizio terapeutico vengono persi dopo circa 6 mesi che si interrompe il programma¹⁴.

Tuttavia, i trattamenti di base non sono sempre sufficienti per il controllo completo dei sintomi. Per far fronte in modo più efficace alle esigenze del paziente si può procedere tramite terapie supplementari, sia farmacologiche che non farmacologiche.

Le terapie supplementari non farmacologiche sono la fisioterapia, l'utilizzo di ortesi e l'applicazione della TENS:

- *Fisioterapia*: per la correzione dell'eventuale mal allineamento del ginocchio e dell'appoggio del piede, o, tramite la terapia manuale, utile per il recupero della rigidità, la riduzione del dolore ed il miglioramento della funzione^{15,17}.
- *Ortesi*: utili nei pazienti con OA unicompartimentale per ridurre il disallineamento, l'eventuale deformità in varo/valgo, e di conseguenza lo stress articolare, in modo tale da migliorare il dolore, la funzione, migliorare la percezione di instabilità e rallentare la progressione della patologia. Il paziente che potrebbe beneficiarne dall'utilizzo deve essere un individuo giovane, fisicamente attivo, non eccessivamente obeso ed un disallineamento riducibile^{5,15}.
- *TENS*: la stimolazione elettrica nervosa transcutanea si è riscontrata efficace nella gestione del dolore¹⁸.

Per quanto riguarda le terapie supplementari farmacologiche di prima linea si ricorre all'utilizzo del paracetamolo e dei NSAIDs (*Non-Stereoidal Anti-Inflammatory Drug*) per via topica:

- *Paracetamolo*: efficace nel miglioramento della funzione ma non nella riduzione del dolore¹⁹, viene utilizzato solo per brevi periodi di tempo dati gli eventi avversi che porta a livello del sistema gastrointestinale e del fegato, se utilizzato in modo prolungato¹⁵.
- *NSAIDs topici*: possibile da abbinare all'utilizzo del paracetamolo; presentano minori effetti deleteri per quanto riguarda il sistema cardiovascolare, gastrointestinale e renale, a differenza dei NSAIDs per via orale. Questi tipi di farmaci svolgono un efficace effetto sulla riduzione del dolore ad 1 anno di applicazione^{15,20}.

I pazienti con OA di ginocchio con un dolore da lieve a moderato, di solito, ottengono beneficio dalla gestione di base della patologia (precedentemente descritta). Tuttavia,

questo trattamento risulta essere inadeguato nei pazienti che si presentano con un dolore che va da moderato a severo; situazioni di più difficile gestione che potrebbero rispondere solo tramite un trattamento farmacologico avanzato. Purtroppo, questi trattamenti sono soggetti a reazioni avverse più gravi.

Inizialmente si procede con i vari NSAIDs per via orale, ponendo attenzione alle eventuali reazioni avverse. Nel caso in cui ci siano controindicazioni per l'utilizzo di NSAIDs, o se dovesse persistere la sintomatologia del paziente nonostante la somministrazione farmacologica, si procederebbe tramite trattamenti intrarticolari.

Le infiltrazioni di acido ialuronico, componente viscoelastica mucopolisaccarida del liquido sinoviale, sono un lubrificante che serve per aumentare la naturale produzione di acido ialuronico, con l'obiettivo di ripristinare l'ambiente benefico presente nelle articolazioni non soggette ad artrosi. La riduzione dei sintomi la si può riscontrare nel lungo termine del trattamento ed è maggiormente indicata nei pazienti anziani che potrebbero presentare reazioni avverse all'utilizzo di corticosteroidi^{11,15}.

Nel caso in cui il paziente presenti un versamento articolare sono maggiormente indicate le infiltrazioni di corticosteroidi, dopo aver proceduto tramite l'aspirazione di liquido sinoviale in eccedenza, in modo tale da andare a ridurre il processo infiammatorio. A differenza dell'acido ialuronico, queste infiltrazioni hanno efficacia già dopo il primo trattamento, però il loro effetto sul dolore si riduce già dopo poche settimane (da 1 a 3)^{5,11,15}.

In quei pazienti in cui non si ha riscontrato beneficio da parte di nessuno dei trattamenti sopracitati, l'ultimo approccio conservativo, prima dell'intervento chirurgico, è quello dell'utilizzo di oppioidi a breve termine¹⁵. L'unico farmaco consigliato dalle linee guida AAOS è il Tramadolo, oppioide a basso dosaggio che permette di alleviare il dolore e migliorare la funzione¹¹. Dagli ultimi studi presenti in letteratura, considerando sia il piccolo miglioramento che i rischi gastrointestinali, cardiovascolari e legati al sistema nervoso centrale, se ne sta scoraggiando sempre di più l'utilizzo²¹.

L'ultima possibilità di trattamento è quello chirurgico per il quale esistono varie opzioni a seconda della condizione funzionale del paziente, della severità dei sintomi e dello stato della patologia. Si può effettuare il *debridement* artroscopico (efficacia controversa), l'osteotomia, la protesi monocompartimentale e la protesi totale^{2,5,11,14,15}.

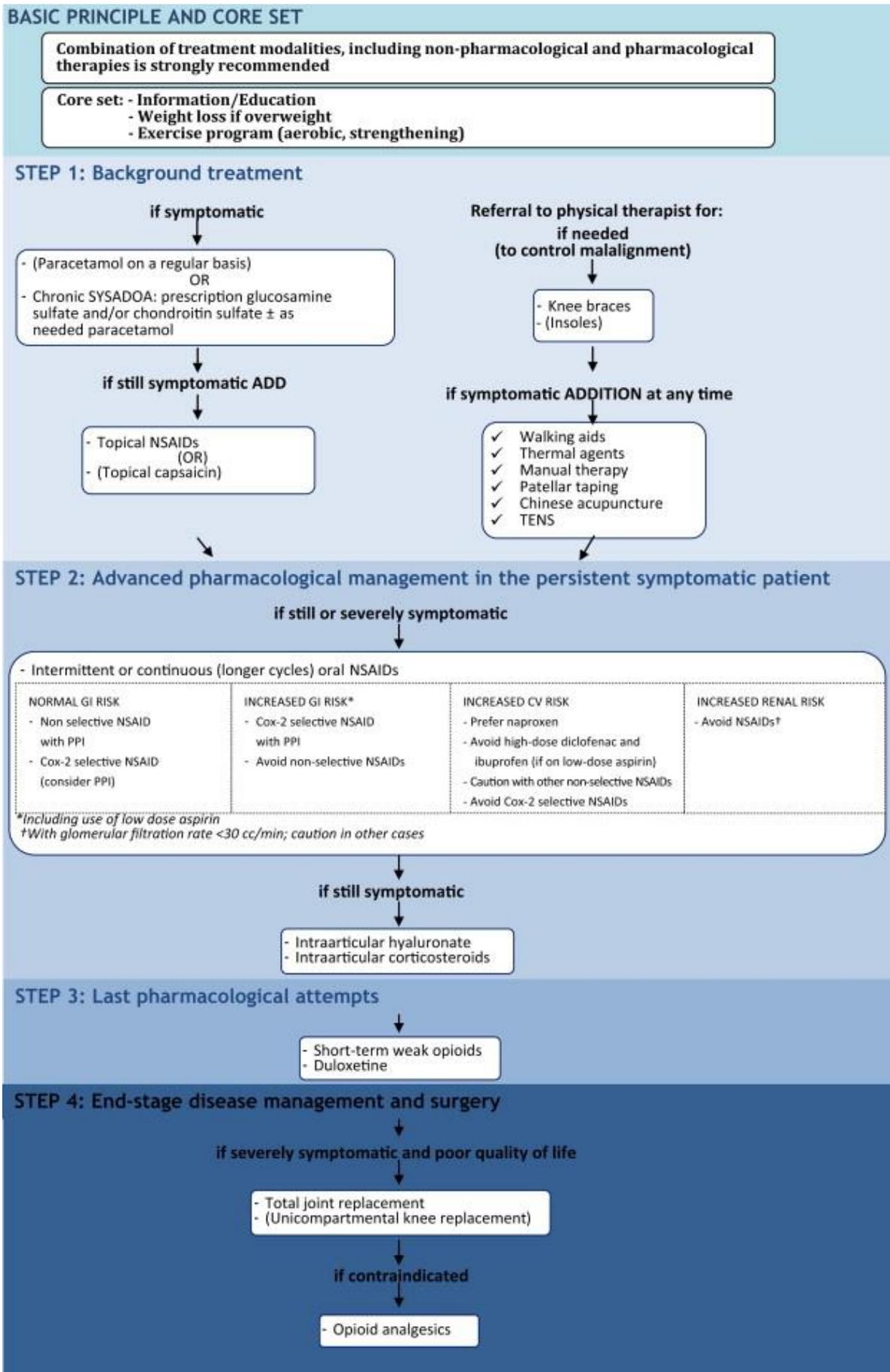


Fig. 2 Algoritmo per il trattamento dell'OA di ginocchio¹⁵.

1.3 Razionale dello Studio ed Obiettivi

Nell'ultimo decennio l'utilizzo delle cellule staminali come terapia per il trattamento del dolore e la rigenerazione della cartilagine sta emergendo. L'intento è quello di utilizzare le cellule staminali per invertire i danni causati dall'OA, in modo tale da promuovere la risposta antinfiammatoria e la rigenerazione tissutale, tramite l'attivazione dei fattori di crescita e il loro potenziale di differenziazione.

Purtroppo, l'esatto meccanismo di azione rimane tutt'ora sconosciuto in letteratura²².

Le cellule staminali sono cellule progenitrici pluripotenti derivate da una popolazione di cellule staminali adulte isolate da numerosi tessuti, come il midollo osseo, il tessuto adiposo, la placenta ed il cordone ombelicale. Queste cellule sono in grado di differenziarsi in osteoblasti, condrociti ed adipociti¹¹.

Tuttavia, l'evidenza clinica per l'utilizzo delle cellule staminali nell'OA di ginocchio rimane ancora poco chiara dato che ci sono diversi punti del trattamento da standardizzare, compresa l'entità delle cellule (culture espanse o concentrato di cellule) e la tipologia dell'intervento associato (osteotomia o microfratture). Questi aspetti possono portare a conclusioni ambigue riguardanti l'efficacia dell'intervento²³.

Data la poca chiarezza in letteratura, la revisione narrativa si pone i seguenti obiettivi:

- Rilevare l'efficacia delle cellule staminali per l'OA di ginocchio sotto il profilo degli *outcome* clinici (dolore e funzione)
- Analizzare le modalità di somministrazione disponibili e gli eventuali trattamenti associati
- Valutare la sicurezza del trattamento in termini di eventi avversi lievi, moderati e gravi

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello Studio e Stringa di Ricerca

La ricerca per la costruzione del presente elaborato è stata condotta tramite la banca dati *Pubmed* da Settembre a Novembre 2021.

Lo studio è stato condotto utilizzando il PICO (Popolazione, Intervento, Comparazione, *Outcome*) come modello di ricerca e le categorie selezionate per i rispettivi sottogruppi sono state:

- Popolazione: individui affetti da osteoartrosi di ginocchio.
- Intervento: trattamento della patologia tramite l'utilizzo delle cellule staminali.
- Controllo: qualsiasi altro tipo di intervento, sia conservato (farmaci, infiltrazioni, esercizio fisico, fisioterapia ...) che chirurgico (osteotomia, microfratture, debridement, protesi ...).
- *Outcome*: dolore e recupero della funzione.

La stringa di ricerca che poi è stata utilizzata per condurre la ricerca su *Pubmed* è la seguente:

```
((((((((((("osteoarthritis, knee"[MeSH Terms]) OR ("knee osteoarthritis")) OR (gonarthrosis)) OR ("knee OA")) OR (KOA)) OR ("knee cartilage damage*")) OR ("knee cartilage lesion*")) OR ("knee chondral lesion*")) OR ("knee chondral injurie*")) OR ("knee chondral damage*")))) AND (((((((((((("stem cell transplantation"[MeSH Terms]) OR ("stem cell transplantation")) OR ("MSC transplantation")) OR ("stromal cells transplantation")) OR ("stem cell* injection*")) OR ("MSC* injection*")) OR ("stromal cell* injection*")) OR ("stem cell* treatment*")) OR ("MSC treatment*")) OR ("stromal cells treatment")) OR ("cell therapy")))) AND (((((((((((("physical therapy modalities"[MeSH Terms]) OR (rehabilitation[MeSH Terms])) OR ("conservative treatment"[MeSH Terms])) OR (exercise[MeSH Terms])) OR (surgery[MeSH Terms])) OR ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms])) OR ("prostheses and implants"[MeSH Terms])) OR (physiotherapy)) OR (rehab*)) OR (exercise*)) OR ("conservative treatment*")) OR ("conservative management")) OR ("conservative therap*")) OR ("non surgical treatment")) OR (surgery)) OR ("surgical management")) OR (prosthese*)) OR (implant*)) OR (endoprosthese*)) AND (((((((pain[MeSH Terms]) OR ("recovery of function"[MeSH Terms])) OR (pain*)) OR (suffering*)) OR (ache*)) OR ("function recovery")))).
```

2.2 Criteri di Eleggibilità

Tramite l'inserimento della stringa di ricerca, sopra riportata, nel database di nostro interesse sono emersi 168 studi che hanno subito un processo di screening in base ai criteri di eleggibilità, in 3 step:

1. Selezione degli studi per titolo
2. Selezione degli studi per *abstract*
3. Selezione degli studi tramite lettura del *full-text*

I criteri di inclusione utilizzati sono:

- Studi su individui con OA di ginocchio
- Studi pubblicati in lingua inglese
- Studi in cui viene confrontato il trattamento con infiltrazione di cellule staminali con un altro tipo di intervento o con placebo
- Studi che vanno ad indagare gli *outcome* dolore e/o funzione

I criteri di esclusione utilizzati sono:

- Studi condotti su animali
- Studi in vitro
- Revisioni sistematiche, narrative e metanalisi
- RCT finalizzati alla ricerca di un protocollo di somministrazione delle cellule staminali, dove non è presente un gruppo di controllo
- RCT in cui non sono presenti o non vengono indicati in modo chiaro i criteri di selezione e randomizzazione dei pazienti
- RCT dove si analizza lo stesso gruppo già sottoposto a precedenti terapeutici risultatisi fallimentari
- Impossibilità a reperire il *full-text*

Per quanto riguarda la tipologia di articolo o la data di pubblicazione non sono stati selezionati criteri di esclusione.

2.3 Valutazione qualitativa degli studi (Risk of bias)

Per la valutazione della qualità metodologica degli RCT inclusi è stato utilizzato lo strumento *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* segnalando ciascuno studio come:

- Basso rischio (*low risk of bias*): lo studio è giudicato a basso rischio di distorsioni per tutti i domini valutati
- Incerto (*some concerns*): si ritiene che lo studio sollevi qualche preoccupazione in almeno uno dei domini valutati senza però essere ad alto rischio di distorsione in nessuno di essi.
- Alto rischio (*high risk of bias*): si è valutato un alto rischio di distorsioni in almeno un dominio, oppure in diversi domini sono stati sollevati dubbi in quantità tale da diminuire la fiducia nei risultati

I domini analizzati sono:

1. *Random sequence generation*: modalità di redazione degli elenchi dei partecipanti allo studio ed eventuale generazione di una sequenza casuale
2. *Allocation concealment*: strategie utilizzate per occultare l'assegnazione dei pazienti ai gruppi d'intervento, affinché tale processo non risulti prevedibile
3. *Blinding of participants and personnel/blinding of outcome assessment*: inconsapevolezza di pazienti, personale ed esaminatori riguardo i gruppi di assegnazione dei partecipanti (ciechi)
4. *Incomplete outcome data*: rilevazione di dati incompleti o mancanti ai *follow-up*
5. *Selective reporting data*: identificazione d'incongruenze tra il protocollo, se presente, e gli *outcomes* dello studio, o tra *outcomes* attraverso i *follow-up*
6. *Other bias*: presenza di altri bias identificati dal revisore

2.4 Caratteristiche dei dati

Da ogni studio sono stati estratti i seguenti dati:

- Titolo e autore (citazione del primo autore e anno di pubblicazione)
- Disegno di studio
- Obiettivo dello studio
- Popolazione inclusa (numero dei partecipanti o degli studi utilizzati, banche dati di ricerca, criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti o degli studi utilizzati)

- Dettagli dell'intervento: quantità e tipologia di cellule staminali utilizzate (derivate da tessuto adiposo, midollo osseo, placenta, cordone ombelicale, autologhe, allogene), eventuali trattamenti aggreganti/adiuvanti (acido ialuronico, PRP, interventi chirurgici), numero di infiltrazioni ed eventuali indicazioni date post-intervento
- Dettagli del controllo: tipologia (acido ialuronico, placebo, gestione conservativa) e quantità di infiltrazioni
- Outcome primari e secondari (dolore, funzione, sicurezza/effetti collaterali, qualità della vita, cambiamenti strutturali)
- Risultati e la loro dimensione

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

La ricerca nel database *Pubmed* tramite la stringa di ricerca sopra indicata ha fornito un totale di 168 articoli. Di questi, 48 articoli sono stati scartati dalla lettura del titolo e 71 dalla lettura dell'*abstract* in quanto non soddisfacevano i criteri di inclusione, mentre di tutti gli altri è stato esaminato il *full-text*. Dei 49 articoli rimasti, sono stati ritenuti idonei all'inclusione 9 articoli, eliminandone pertanto 40 attraverso la lettura del *full-text*.

Il diagramma di flusso riportato di seguito mostra il processo di selezione (figura 3).

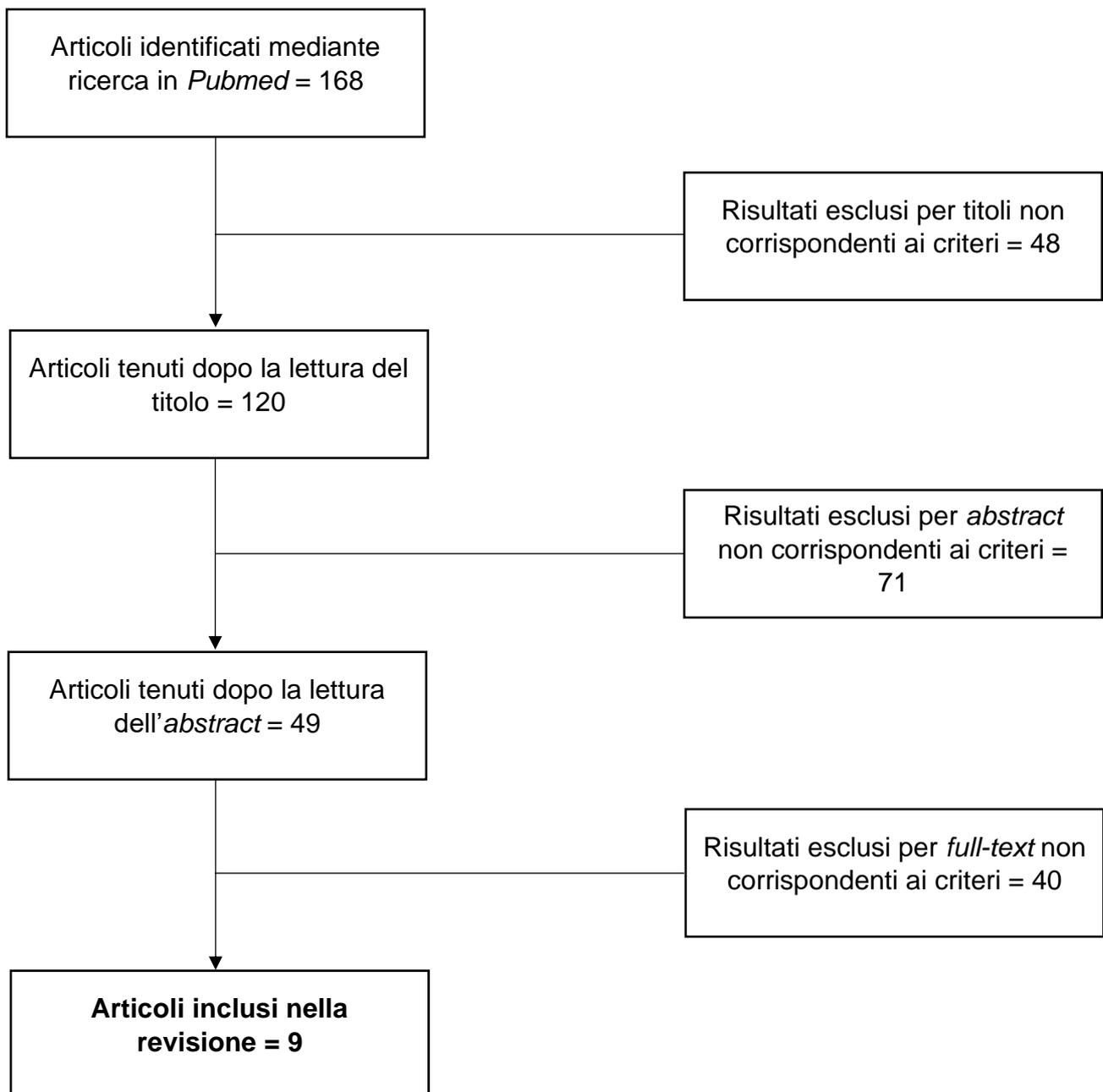


Fig. 3: diagramma di flusso della selezione degli articoli inclusi nella revisione.

3.2 Caratteristiche degli studi

Nella revisione narrativa sono stati inclusi in totale 9 RCT, per un totale di 268 pazienti. Di questi, un articolo (Lamo-Espinosa et al. 2018²⁴) è il proseguimento con *follow-up* a lungo termine dello studio condotto in precedenza (Lamo-Espinosa et al. 2016²⁵).

Nei rimanenti 8 RCT sono diverse le sedi dalle quali sono state prelevate le cellule staminali utilizzate per il trattamento: 2 da tessuto adiposo^{26,27}, 4 da midollo osseo^{25,28-30}, 1 da placenta³¹ e 1 da cordone ombelicale³². Oltre alle diverse sedi, varia anche la fonte dalle quale sono state ottenute le cellule staminali: in 5 studi le cellule raccolte erano autologhe²⁵⁻²⁹, mentre nei restanti 3 allogeneiche³⁰⁻³², cioè derivate da donatore esterno.

Nei gruppi in trattamento con le cellule staminali la concentrazione di cellule contenute dentro la soluzione infiltrata varia da un minimo di 5×10^6 ad un massimo di 100×10^6 . Inoltre, 3 studi hanno indagato l'efficacia di una seconda infiltrazione di cellule staminali a distanza nel tempo, da 1 a 6 mesi dal primo trattamento^{26,27,32}.

Non tutti gli studi hanno utilizzato per il trattamento le cellule staminali isolate; in aggiunta al trattamento in esame 2 studi hanno proceduto con l'infiltrazione di una soluzione di PRP (plasma ricco di proteine)^{28,29} e uno studio con una soluzione di acido ialuronico²⁵.

Per quanto riguarda il gruppo controllo, la maggior parte degli studi ha deciso di procedere tramite infiltrazioni con acido ialuronico in dosaggi diversi (da 25 a 60 mg)^{25,27,29,30,32}. Oltre a questo, sono stati utilizzati anche altri trattamenti: uno studio ha proseguito con il mantenimento della gestione conservativa convenzionale²⁶, uno con l'infiltrazione di corticosteroidi²⁸ ed uno con placebo (soluzione salina)³¹.

Tutti gli RCT avevano come scopo la valutazione dell'efficacia delle cellule staminali nel trattamento dell'OA di ginocchio in termini di *outcome* clinici e di riparazione cartilaginea; mentre, come *outcome* secondario, la sicurezza del trattamento in questione è stata presa in considerazione da 6 studi attraverso la verifica della comparsa di eventuali eventi avversi lievi, moderati o gravi^{25-27,30-32}.

Di seguito viene riportata la tabella sinottica degli studi presi in considerazione nella revisione narrativa [Tab.1].

[Tab.1 tabella sinottica degli studi]

TITOLO E AUTORE	DISEGNO DI STUDIO	OBIETTIVO	POPOLAZIONE INCLUSA	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
<p>"Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial"</p> <p>Freitag J. et al. 2019²⁶</p>	RCT pilota	Valutare l'efficacia della terapia con cellule staminali mesenchimali autologhe derivate dal tessuto adiposo sul dolore, sulla funzione e sulla modificazione della malattia nell'osteoartrosi di ginocchio.	<p>30 partecipanti divisi in 3 gruppi.</p> <p>Criteria di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi radiologica di osteoartrosi del compartimento mediale o laterale, di grado II o III secondo la Kellgren-Lawrence scale, di un solo ginocchio. • Trattamento conservativo già intrapreso nelle ultime 8 settimane (farmaci, esercizio fisico e perdita di peso). • Dolore minimo di 5 su 11. • Sufficienti competenze di inglese. <p>Criteria di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donne incinta o in fase di allattamento. • Malattie emorragiche. • Alla RM lacerazione del menisco dislocate. • Interventi di meniscectomia nei 12 mesi precedenti. • Infiltrazioni negli ultimi 6 mesi. • Precedente storia di cancro. 	<p>Gruppo monoiniezione: una sola iniezione intrarticolare di soluzione contenente 100x10⁶ cellule staminali.</p> <p>Gruppo a due iniezioni: due iniezioni intrarticolari di soluzione contenente 100x10⁶ cellule staminali (una alla baseline e una a distanza di 6 mesi).</p> <p>Ai partecipanti di entrambi i gruppi, dopo la prima iniezione è stata fornito un analgesico e sono stati invitati ad utilizzare le stampelle per 4 settimane, assieme ad esercizi di movimento e attivazione del quadricipite.</p>	Mantenimento della gestione conservativa convenzionale.	<p>Outcome primari (valutato a 0,1,3,6,12 mesi dall'iniezione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numeric Pain Rating Scale (NPRS) • Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) • Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) <p>Outcome secondari (valutato a 0 e 12 mesi dall'iniezione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analisi con RM • MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) 	<p>Il dolore, nei gruppi monoiniezione e a due iniezioni sono migliorati da una media di 6.7 e 6.5 a 2.6 e 2.3 rispettivamente, risultati statisticamente significativi se comparati sia alla baseline che al gruppo controllo (6.1).</p> <p>Nell'analisi della KOOS i gruppi di trattamento hanno ottenuto un miglioramento significativo in tutte le sottoscale rispetto al controllo a 12 mesi. Inoltre, il gruppo a monoiniezione ha avuto un miglioramento più consistente, ma non significativo rispetto al gruppo a due iniezioni.</p> <p>Il punteggio globale della WOMAC, espresso in percentuale inversa, è migliorato sia nel gruppo a monoiniezione che a due iniezioni, con una media, rispettivamente, di 59,6 e 54,4 alla baseline, fino 84 e 87,3 a 12 mesi. Il miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline è stato osservato già ad 1 mese ed è riscontrabile anche rispetto al controllo.</p> <p>Il trattamento con le cellule staminali mesenchimali autologhe è risultato efficace e sicuro, con la capacità di modificare la progressione della malattia. Molti partecipanti ai</p>

							<p>gruppi di trattamento hanno avvertito eventi avversi minori dopo la somministrazione, che hanno richiesto un periodo di scarico e utilizzo di analgesici/antinfiammatori per via orale. Due partecipanti hanno riferito dolore e gonfiore per 4 settimane con impatto sulla loro attività quotidiana. Questo evento è stato classificato come evento avverso grave.</p> <p>I miglioramenti, per quanto riguarda dolore e funzione, sono clinicamente e statisticamente significativi in comparazione sia alla baseline che al gruppo di controllo.</p> <p>Al follow-up a 12 mesi il dolore e la funzione sono migliorati del 69% rispetto alla baseline.</p> <p>Tra i due gruppi di trattamento non ci sono sostanziali differenze.</p> <p>Alla RM il gruppo a due iniezioni ha mostrato una tendenza ad una maggiore stabilizzazione della malattia (89% dei pazienti non ha avuto una progressione) rispetto al gruppo monoiniezione (50%).</p>
<p>"Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial"</p> <p>Vega A. et al. 2015³⁰</p>	RCT	<p>Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali allogeniche per il trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio.</p>	<p>30 pazienti (13 uomini e 17 donne) divisi in 2 gruppi.</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osteoartrosi di grado II-IV secondo la Kellgren-Lawrence scale. Dolore cronico di origine meccanica e assenza di infezione locale o generale. <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> Età >75 e <18 anni. 	<p>Una sola iniezione peripatellare mediale di soluzione contenente da 40×10^6 cellule/ginocchio a 5×10^6 cellule/ml cellule staminali ottenute da midollo spinale da donatore.</p>	<p>60 mg in 3 ml di acido ialuronico (Durolane).</p>	<p>Outcome primari (valutato in 6 visite, con follow-up a 12 mesi):</p> <ul style="list-style-type: none"> VAS (0-100) WOMAC pain subscale WOMAC general scale Lequesne index <p>Outcome secondario (valutato in 3 visite, con follow-up a 12 mesi): analisi con RM.</p>	<p>I valori di tutte le scale di valutazione sono migliorati più nel gruppo in trattamento (effetto medio-grande, dimensione degli effetti da 0,58 a 1,12) con nel gruppo controllo (effetto piccolo, dimensione degli effetti da 0,19 a 0,48).</p> <p>Il trattamento con cellule staminali mesenchimali allogeniche è risultato sicuro e fattibile e non presenta risvolti negativi.</p> <p>Dopo l'infiltrazione si è notato, in entrambi i gruppi, la comparsa di</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Positività sierologica per HIV, epatite o sifilide. • Malattie che portano a significative deformità del ginocchio che possono interferire con l'applicazione del trattamento. • Obesità con BMI >30. • Donne incinta o durante in fase di allattamento. • Pazienti con tumori o immunosoppressi. • Iniezioni intrarticolari di ogni farmaco nei 3 mesi precedenti. 				<p>dolore e gonfiore dal 53% al 60% dei casi, che rispondeva bene all'utilizzo di ibuprofene e risoluzione in 1-6 giorni.</p> <p>Seguendo l'indagine effettuata con la RM, si evidenzia la diminuzione delle aree cartilaginee di bassa qualità, indice di rigenerazione e riparazione.</p> <p>L'effetto analgesico ottenuto dal trattamento con le cellule staminali è notevole, con un miglioramento del dolore dal 38% al 42%, rispetto al 10-14% del gruppo di controllo.</p> <p>Gli indici della funzionalità (scala generale WOMAC e Lequesne) sono cambiati costantemente, con significative diminuzioni a 6 e 12 mesi nel gruppo trattato con MSC e nessun cambiamento significativo nei controlli attivi, con una differenza significativa a favore del gruppo in trattamento. I cambiamenti osservati sono paralleli per gli indici VAS, WOMAC e Lequesne e hanno portato alla diminuzione dei valori.</p> <p>Nel gruppo trattato con cellule staminali, il 77% dei pazienti era soddisfatto o molto soddisfatto del trattamento, a differenza del gruppo controllo in cui questa percentuale è scesa al 38%.</p>
"Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized,	RCT double-blind	Valutare l'efficacia e la sicurezza di Re-Join® (cellule mesenchimali progenitrici espanse in vitro derivate dal tessuto adiposo) nei pazienti con osteoartrosi di	52 pazienti divisi in 2 gruppi (26 gruppo trattamento e 26 gruppo controllo). Criteri di inclusione: <ul style="list-style-type: none"> • Età tra i 18 e i 70 anni. 	Due iniezioni di Re-Join® con una concentrazione di 5×10^7 cellule staminali a 0 e 3 settimane e due iniezioni sham a 1 e 2 settimane. Riposo per 24 ore dopo ogni iniezione.	25 mg in 2,5 ml di acido ialuronico (ARTZ Dispo) una a settimana per 4 settimane (settimana 0,1,2 e 3). Riposo per 24 ore dopo ogni iniezione.	Outcome (valutati prima della prima iniezione, a 1 settimana, 6 e 12 mesi dalla prima iniezione): <ul style="list-style-type: none"> • Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis 	Dei 52 partecipanti, 47 hanno completato lo studio. 2 pazienti nel gruppo di controllo si sono ritirati per infezione al ginocchio dopo 2 mesi dalla prima iniezione e 1 per ragioni sconosciute. 1 paziente nel gruppo di intervento si è ritirato per

<p>double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial"</p> <p>Lu L. et al. 2019²⁷</p>		<p>ginocchio sintomatica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di osteoartrosi con dolore al ginocchio. • Grado di osteoartrosi inferiore al IV secondo la Kellgren-Lawrence scale. <p>Criteria di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni severe, tumori maligni o problematiche di coagulazione concomitanti. • Presenza di altri tipi di artriti. • Iniezioni intrarticolari di acido ialuronico o corticosteroidi nei 2 mesi precedenti. • Donne incinta o in fase di allattamento. 			<p>Index (WOMAC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visual Analogue Scale (VAS). • SF-36 • RM di ginocchio (effettuata allo screening e alla settimana 48). • Profilo di sicurezza (tramite eventi avversi severi e minori, elettrocardiogramma, parametri vitali, esame fisico e test di laboratorio come esami del sangue e delle urine, funzione epatica e renale, test immunologico). 	<p>artroprotesi di ginocchio e 2 per ragioni sconosciute.</p> <p>Durante lo studio non sono stati segnalati cambiamenti dei parametri vitali. Gli eventi avversi lievi verificatisi (momentaneo dolore e gonfiore del sito di iniezione risoltosi spontaneamente in 7 giorni senza trattamenti speciali) sono accaduti con frequenza simile tra i due gruppi (gruppo di controllo 54%, gruppo di intervento 73%).</p> <p>Il gruppo in trattamento ha mostrato risultati migliori in termini di dolore e miglioramento della qualità di vita secondo i risultati della VAS e dell'SF-36, rispetto al gruppo di controllo, con un effetto maggiore nel lungo termine.</p> <p>Per quanto riguarda la scala WOMAC entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo sia a 6 che a 12 mesi. Le iniezioni con acido ialuronico ha mostrato una tendenza migliore rispetto a quelle con Re-Join® (21% per il gruppo di controllo e 28% per il gruppo in trattamento), ma la differenza non risulta essere statisticamente significativa e può essere causata dai drop-off.</p> <p>Nel gruppo sottoposto alle iniezioni con le cellule staminali si è potuto notare alla RM un aumento del volume della cartilagine, soprattutto dopo 12 mesi dall'iniezione e principalmente sul femore. L'effetto della riparazione della cartilagine è stato a lunga azione, coerente con il potenziale di rigenerazione.</p>
---	--	-------------------------------	---	--	--	--	--

							Mentre nel gruppo di controllo si è visto una diminuzione della cartilagine tanto come il corso naturale di progressione della patologia.
<p>"Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial"</p> <p>Bastos R. et al 2020²⁸</p>	RCT double-blind	Confrontare gli outcome clinici e di laboratorio delle iniezioni intrarticolari di cellule staminali, con o senza PRP, rispetto alle iniezioni intrarticolari di corticosteroidi per il trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio.	<p>47 pazienti (24 uomini e 23 donne) divisi in 3 gruppi (16 gruppo MSC, 14 gruppo MSC+PRP, 17 gruppo controllo).</p> <p>Criteria di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età >35 anni. • Diagnosi di osteoartrosi secondo la ACR (American College of Rheumatology) criteria con conferma radiografica secondo la Kellgren-Lawrence scale. <p>Criteria di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Storia di diabete mellito non trattato, glaucoma, immunodeficienza, utilizzo cronico di corticosteroidi o terapie immunosoppressive. • Storia o presenza di tumori o chemioterapie in corso, infezioni o ferite aperte al ginocchio, severi traumi (situazione di OA post traumatica) e infiammazione sistemica. • BMI >40. • Donne incinta 	<p>Gruppo MSC: una sola iniezione di 4×10^7 cellule staminali autologhe derivate da midollo osseo in una soluzione tampone di 10 ml di fosfato.</p> <p>Gruppo MSC+PRP: una sola iniezione di 4×10^7 cellule staminali autologhe derivate da midollo osseo con l'aggiunta di una soluzione tampone di fosfato, avente una concentrazione di $10^6 \mu\text{l}$ di PRP (Plate-Rich-Plasma), di 10 ml.</p>	<p>Una sola iniezione di corticosteroidi (4 mg di desametasone).</p> <p>Immediatamente dopo l'iniezione, per tutti i gruppi in studio, i pazienti sono stati istruiti nell'incominciare un protocollo preventivo per il rischio di trombosi venosa profonda da esercizi domiciliari da effettuare quotidianamente. Inoltre, è stato detto di mantenere l'arto in scarico tramite l'utilizzo di canadesi per 2 settimane e di continuare la loro attività quotidiana incrementandola gradualmente a tolleranza. L'uso di metamizolo (farmaco analgesico non steroideo, 1g ogni 6 ore) è stato concesso in caso di dolore severo.</p>	<p>Outcome (valutati prima del prelievo delle cellule staminali e a 1, 2, 3, 6, 9, 12 mesi dopo la somministrazione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). • Range of motion (ROM, tramite software per iPhone e comparato con l'arto controlaterale). • Aspirazione del liquido sinoviale (per l'analisi delle citochine; in caso di assenza di liquido il risultato è stato considerato negativo). 	<p>Dei 47 partecipanti, 45 hanno portato a termine lo studio. Di questi 1 del gruppo MSC ha abbandonato perché sottoposti ad intervento di protesi totale di ginocchio 6 mesi dopo il trattamento, mentre 1 del gruppo di controllo è deceduto 9 mesi dopo il trattamento.</p> <p>Per quanto riguarda la scala KOOS, al follow up del primo e secondo mese tutti i gruppi in studio hanno riscontrato miglioramenti simili. A 12 mesi il gruppo di controllo ha ottenuto i più alti peggioramenti (eccetto per il dominio della quality of live), a differenza dei gruppi MSC e MSC+PRP che hanno ottenuto i migliori risultati nella maggior parte dei domini e nel risultato globale, specialmente per quanto riguarda il dominio "dolore". Nonostante questa differenza, tutti e 3 i gruppi hanno ottenuto la minima differenza clinicamente importante in tutte le scale della KOOS.</p> <p>Nel caso della valutazione del ROM, non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi in studio.</p> <p>Per l'analisi delle citochine diversi pazienti non hanno potuto effettuare il controllo per assenza di liquido sinoviale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alla baseline un paziente del gruppo MSC+PRP. • A 6 mesi 8 pazienti (3 del gruppo MSC, 1 del gruppo

							<p>MSC+PRP, 4 del gruppo di controllo.</p> <ul style="list-style-type: none"> A 12 meso 11 pazienti (3 del gruppo MSC, 5 del gruppo MSC+PRP, 3 del gruppo di controllo). <p>Tutti e 3 i gruppi hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli di IL-10 (comunemente associata ad un ruolo antinfiammatorio e condroprotettivo) a 12 mesi e nel gruppo di controllo c'è stata una riduzione significativa anche dei livelli di IL-17A (presente tipicamente in modo elevato nei pazienti con OA). Per quanto riguarda le altre citochine non sono state significative le differenze.</p> <p>Quindi, questo studio risulta clinicamente rilevante nel dimostrare che c'è un beneficio significativo dal punto di vista della funzione e dei sintomi nei pazienti dei gruppi MSC e MSC+PRP.</p> <p>A 12 mesi non si sono notati cambiamenti significativi alla radiografia.</p>
<p>"Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)"</p> <p>Lamo-Espinosa J. et al 2016²⁵</p>	RCT	<p>Valutare la sicurezza, la fattibilità e l'efficacia delle iniezioni intrarticolari di due diverse dosi di cellule staminali mesenchimali autologhe derivate dal midollo osseo con l'acido ialuronico in pazienti con OA di ginocchio.</p>	<p>30 pazienti divisi in 3 gruppi da 10 l'uno.</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> Età tra i 50 e 80 anni. Diagnosi di OA secondo i criteri ACR (American College of Rheumatology). VAS (Visual Analogue Scale) \geq 2.5. OA di ginocchio \geq 2 alla Kellgren-Lawrence scale. BMI tra 20 e 35. 	<p>Gruppo a basso dosaggio: una sola infiltrazione intrarticolare di 10×10^6 cellule staminali mesenchimali autologhe derivate da midollo osseo in 1,5 ml soluzione di lattato, seguito da un'iniezione intrarticolare di 4 ml di acido ialuronico.</p> <p>Gruppo ad alto dosaggio: una sola infiltrazione</p>	<p>Una sola infiltrazione intrarticolare di 60 mg di acido ialuronico (Hyalone®) in una soluzione di 4 ml.</p>	<p>Outcome (valutati prima della somministrazione del trattamento, a 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento):</p> <ul style="list-style-type: none"> Registrazioni di complicazioni o eventi avversi. ROM (Range of Motion, valutato tramite goniometro articolare). VAS 0-10 WOMAC 	<p>Non sono stati registrati eventi avversi gravi o complicazioni derivati dai trattamenti. È stato notato solamente dolore articolare che ha richiesto l'utilizzo di antinfiammatori durante le prime 24 dopo l'infiltrazione in 1, 3 e 6 pazienti rispettivamente nel gruppo di controllo, in quello a basso dosaggio ed in quello ad alto dosaggio.</p> <p>Nel gruppo di controllo i pazienti hanno percepito un iniziale miglioramento nelle scale VAS e WOMAC; questa percezione</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilità di essere seguito durante il periodo di studio. <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precedente diagnosi di malattia poliarticolare. • Deformazione extra articolare severa (varo o valgo > 15°). • Malattia reumatica autoimmune sistemica. • Artroscolopia o infiltrazioni intrarticolari nei 6 mesi precedenti. • Trattamento cronico con farmaci immunosoppressori o anticoagulanti. • Trattamento con corticosteroidi negli ultimi 3 mesi o con farmaci antinfiammatori non steroidei negli ultimi 15 giorni. • OA bilaterale di ginocchio. • Diabete mellito scarsamente controllato. • Discrasia sanguigna. 	intrarticolare di 100x10 ⁶ cellule staminali mesenchimale autologhe derivate da midollo osseo in 3 ml soluzione di lattato, seguito da un'iniezione intrarticolare di 4 ml di acido ialuronico.		<ul style="list-style-type: none"> • RX e RM (valutata a 6 e 12 mesi). 	<p>non è stata significativa nel lungo periodo.</p> <p>Nei gruppi in trattamento, specialmente in quello ad alto dosaggio, ha permesso ai pazienti di ottenere un miglioramento del dolore nella loro attività quotidiana. Il punteggio della VAS è stato significativamente ridotto in tutti i tempi di follow-up. Inoltre, nel gruppo ad alto dosaggio è associato un miglioramento significativo in tutte le sottoscale della WOMAC a 12 mesi.</p> <p>Per quanto riguarda il ROM ci sono stati miglioramenti significativi nei gruppi in trattamento e l'effetto è stato visto prima nei pazienti sottoposti ad alto dosaggio. Invece, nel gruppo di controllo non ci sono stati miglioramenti.</p> <p>Nell'analisi a 12 mesi dello spazio articolare del ginocchio ottenuto tramite RX si è dimostrato una riduzione nel gruppo di controllo, che non è stato osservato in pazienti trattati con alte dosi, con l'arresto della perdita di cartilagine. La valutazione nel gruppo a basso dosaggio non è stata possibile perché il valore di riferimento era 0.</p> <p>Coerentemente con i risultati delle RX, alla RM i pazienti trattati con alto dosaggio hanno mostrato un miglioramento a 12 mesi, situazione non riscontrabile né nel gruppo di controllo né in quello a basso dosaggio.</p>
"Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem	RCT	Le caratteristiche dello studio sono le stesse di quello precedentemente descritto (Lamo-	Rispetto allo studio precedente, i pazienti inclusi al follow up a 48 mesi (4 anni) dal trattamento sono 26, rispettivamente 9 nel	Vedi studio precedente	Vedi studio precedente	Outcome (valutati a 48 mesi): <ul style="list-style-type: none"> • WOMAC • VAS 	La scala VAS ha dimostrato un progressivo miglioramento nei gruppi trattati con le cellule staminali, mentre nel gruppo di controllo i pazienti hanno dimostrato un progressivo

<p>cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)"</p> <p>Lamo-Espinosa J. et al 2018²⁴</p>		<p>Espinosa J. et al 2016²⁵).</p>	<p>gruppo controllo, 8 nel gruppo a basso dosaggio e 9 nel gruppo ad alto dosaggio.</p>				<p>deterioramento, riscontrabile tramite l'aumento di una media di 2 punti.</p> <p>Simili sono i risultati della WOMAC, con un peggioramento nel gruppo di controllo (punteggio medio da 27 alla baseline a 27 al follow-up) e miglioramento nei gruppi trattati con cellule staminali (punteggio medio da 37 per il gruppo a basso dosaggio e 29 per quello ad alto dosaggio alla baseline, a 17 e 16.5 rispettivamente al follow-up).</p> <p>La somministrazione intrarticolare di cellule staminali, soprattutto se a basse dosi, ha permesso ai pazienti di ottenere un miglioramento nella percezione del dolore nella loro attività quotidiana.</p>
<p>"A Single-Blinded Randomized Controlled Trial of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Active Control"</p> <p>Ruane et al 2021²⁹</p>	<p>RCT pilota single-blind</p>	<p>Valutare la risposta clinica all'iniezione intrarticolare di cellule staminali derivate da midollo osseo assieme ad una successiva iniezione di PRP ad 1 anno rispetto all'iniezione di acido ialuronico.</p>	<p>30 pazienti divisi in 2 gruppi da 15 l'uno.</p> <p>Criteria di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età tra 40 e 70 anni. • Diagnosi di OA di ginocchio secondo i criteri dell'ACR (American College of Rheumatology). • Grado di OA da 1 a 3 secondo la Kellgren-Lawrence scale. • OA sintomatica da più di 6 mesi dal reclutamento. • Dolore moderato di ginocchio nella precedente settimana. • Precedente tentativo di trattamento conservativo per minimo 6 settimane. <p>Criteria di esclusione:</p>	<p>Una sola iniezione di 5-6 ml di soluzione contenente un concentrato di cellule staminali autologhe derivate da midollo osseo, seguita da un'iniezione di 4-5 ml di PRP.</p> <p>Dopo il trattamento, ad entrambi i gruppi sono state date istruzioni di aumentare il riposo e ridurre le attività eccessivamente impattanti nelle 48 ore successive, con la possibilità di utilizzo di paracetamolo e ghiaccio per ridurre il dolore da iniezione.</p>	<p>Una sola iniezione di acido ialuronico (Gel-One®) 30 mg in una soluzione di 3 ml.</p>	<p>Outcome primario (valutato alla baseline, a 3, 6 e 12 mesi dal trattamento): KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).</p> <p>Outcome secondari (valutati alla baseline, a 3, 6, e 12 mesi dal trattamento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPRS da 0 a 10 (Numeric Pain Rating Sscale). • PROMIS® (Patient Reported Outcomes Measurement Information System), suddivisa in Global Physical Health (GPH) e 	<p>Generalmente, miglioramenti significativi sono stati visti nel gruppo trattato con cellule staminali per tutte le sottoscale della KOOS, anche se la differenza rispetto al gruppo controllo non è stata statisticamente significativa.</p> <p>Nella sottoscala dolore della KOOS c'è stato un miglioramento di 23.48 punti per il gruppo in trattamento e di 12.67 per il gruppo controllo a 12 mesi.</p> <p>Punteggi simili sono stati rilevati nella sottoscala sintomi, ADL, sport e QOL.</p> <p>Non ci sono state differenze statisticamente significative nei risultati tra i due gruppi.</p> <p>Per la scala NPRS si nota un miglioramento significativo per entrambi i gruppi: per il gruppo in trattamento la diminuzione è stata di 3.13 punti, mentre per il</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 di OA secondo la Kellgren-Lawrence scale. • Iniezione intrarticolare nei 6 mesi precedenti. • Intervento artroscopico nei 12 mesi precedenti. • OA sintomatica di ginocchio bilaterale. • OA sintomatica di anca o caviglia. • Storia di altre patologie reumatologiche. • Infezione attiva di entrambi gli arti inferiori. • Segni di infiammazione nel ginocchio in studio. • Instabilità dovuta ai legamenti o ai menischi. • Significativo disallineamento (varo o valgo). • Donna incinta. • Discrasia sanguigna. • Utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei o di corticosteroidi entro 2 settimane dal trattamento. • Fumatore attivo. 			Global Mental Health (GMH).	<p>gruppo controllo di 1.56 punti. La differenza tra i due gruppi è significativa a favore del gruppo in trattamento.</p> <p>La PROMIS GPH ha ottenuto dei miglioramenti significativi nel gruppo di trattamento durante tutti i follow-up, mentre per il gruppo di controllo il miglioramento si è visto a 6 mesi rispetto alla baseline, ma a 12 mesi questa differenza si è attenuata, rimanendo comunque significativa. Per quanto riguarda la PROMIS GMH i risultati sono migliorati solamente a 3 mesi nel gruppo di trattamento (differenza che non si è mantenuta fino a 12 mesi), mentre nel gruppo controllo non è mai stato registrato alcun miglioramento.</p>
<p>"Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study"</p> <p>Khalifeh Soltani S. et al 2019³¹</p>	RCT pilota double-blind	Valutare la sicurezza ed il valore terapeutico dell'iniezione intrarticolare di cellule staminali allogeniche derivanti dalla placenta.	<p>20 pazienti divisi in 2 gruppi da 10 l'uno.</p> <p>Criterio di inclusione: OA di ginocchio di grado da 2 a 4 secondo la Kellgren-Lawrence scale.</p> <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età <35 o >75 anni. • Infezioni acute o croniche. 	Una sola iniezione intrarticolare pari a 10 ml di soluzione contenente una concentrazione di 0,5-0,6x10 ⁸ cellule staminali allogeniche derivanti dalla placenta di donatore.	Una sola iniezione pari a 10 ml di soluzione salina.	Outcome (valutati a prima del trattamento, a 2, 8 e 24 settimane):	<p>4 pazienti nel gruppo in studio hanno avuto un aumento del dolore e lieve versamento a livello locale. I sintomi si sono risolti in modo spontaneo in 48-72 ore dall'infiltrazione. Agli esami del sangue non ci sono state variazioni a 2 settimane.</p> <p>Con i risultati ottenuti dalla scala VAS non si sono notati impatti</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Significativo disallineamento (varo > 10° o valgo > 20°). • Donne incinta o in fase di allattamento. • Tumore • BMI>35 • Alterazioni del sistema immunitario. • Articolazione da trattare infiammata. • Iniezione intrarticolare negli ultimi 3 mesi, • Storia di chirurgia al ginocchio. • Disfunzione renale o epatica. • Diabete mellito non controllato. 	<p>la possibilità di utilizzare il paracetamolo per alleviare il dolore al bisogno.</p> <p>L'attività quotidiana dei pazienti è stata ripresa immediatamente dopo l'intervento e solamente le attività pesanti o la camminata prolungata sono state sospese per una settimana.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • KOOS • RM (valutata prima del trattamento e a 24 settimane). 	<p>dell'intervento sul dolore del paziente, con una diminuzione, a 24 settimane, di 1.8 punti nel gruppo di trattamento e di 3.6 nel gruppo di controllo.</p> <p>Per quanto riguarda il ROM di ginocchio si evince che nel gruppo in trattamento si ha un miglioramento significativo in ogni follow-up (aumento complessivo di 38.2°); situazione diversa per il gruppo di controllo che non ottiene miglioramenti significativi (aumento complessivo di 15.3°).</p> <p>Alla RM si nota che lo spessore della cartilagine è migliorato in modo significativo (circa 10% in più) nei pazienti trattati con le cellule staminali. Tuttavia, nel gruppo di controllo non si evidenziano cambiamenti significativi.</p> <p>Secondo la scala KOOS c'è stato un miglioramento che però è cessato dopo 8 settimane nel gruppo in trattamento, principalmente nelle sottoscale di dolore (a differenza dei dati riscontrati con la scala VAS), ADL e sintomi.</p>
<p>"Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial"</p> <p>Matas J. et al 2019³²</p>	RCT triple-blind	<p>Valutare la sicurezza e l'efficacia di iniezioni intrarticolari, singole o ripetute, di cellule staminali mesenchimali derivate da cordone ombelicale per il trattamento dell'OA di ginocchio, rispetto a dosi ripetute di acido ialuronico.</p>	<p>29 pazienti divisi in 3 gruppi (9 pazienti per il gruppo controllo e 10 per i 2 gruppi in trattamento).</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età dai 40 ai 65 anni. • OA sintomatica di ginocchio definita con dolore giornaliero negli ultimi 3 mesi. • OA di grado 1-3 secondo la Kellgren-Lawrence scale. 	<p>Gruppo MSC-2: due (alla baseline e a 6 mesi dal primo trattamento) iniezioni intrarticolari di cellule mesenchimali derivate da cordone ombelicale con una concentrazione di 20x10⁶ in 3 cc di soluzione salina al 5% di plasma.</p> <p>Gruppo MSC-1: un'iniezione alla baseline</p>	<p>Due (alla baseline e a 6 mesi dal primo trattamento) iniezioni intrarticolari di acido ialuronico contenente 5 cc di Durolane.</p>	<p>Outcome primario (valutato a 1, 4, 8, 12, 24, 36 e 52 settimane dall'intervento): sicurezza dell'intervento secondo il Common Terminology Criteria for Adverse Event classification.</p> <p>Outcome secondario (valutato alla baseline, a 6 e 12 mesi dall'intervento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • WOMAC 	<p>Durante lo studio non sono stati registrati eventi avversi severi. L'evento avverso più comune correlato all'iniezione è stata la sinovite acuta. Una settimana dopo le iniezioni, il versamento sintomatico al ginocchio da lieve a moderato è stato presente più spesso nel gruppo trattato con cellule staminali rispetto al controllo, ma senza differenze significative (rispettivamente 33% e 22% alla prima iniezione, 44% e 37.5% alla seconda iniezione). Il dolore è stato il secondo più frequente evento</p>

			<p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rottura meniscale • OA sintomatica di ginocchio bilaterale. • Edema generalizzato del midollo osseo visibile alla RM a livello condilare o del plateau tibiale. • Deviazione dall'asse (>10° valgo, 5° varo) della gamba coinvolta. • Uso di farmaci steroidei per via orale o intrarticolare o acido ialuronico negli ultimi 6 mesi. • Dolore all'anca o alla caviglia ipsilaterale. • Infezione locale o sistemica. • Qualsiasi forma di artriti secondaria. • Precedente tumore. • BMI ≥ 30. 	<p>intrarticolare di cellule mesenchimali derivate da cordone ombelicale con una concentrazione di 20x10⁶ in 3 cc di soluzione salina al 5% di plasma e un'infiltrazione a 6 mesi dal primo trattamento di placebo contenente soluzione salina al 5% di plasma.</p> <p>In tutti i gruppi, dopo l'infiltrazione, è stata data indicazione di evitare l'attività fisica nelle 48 ore successive con la possibilità di utilizzare il paracetamolo in caso di dolore (1 g ogni 8 ore).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • VAS • SF-36 questionnaire (qualità della vita secondo la Short-form 36) • Outcome Measures in Rheumatology Committee (OMERACT) Osteoarthritis Research Society International (OARSI) criteri di risposta. • WOMRS alla RM. 	<p>avverso, anch'esso senza raggiungere la differenza statistica tra i gruppi. Entrambi gli eventi avversi sono risultati transienti e responsivi al riposo e al paracetamolo.</p> <p>Il gruppo MSC-2 ha mostrato una significativa riduzione del dolore. A 12 mesi la WOMAC-A (sottoscala dolore) ha raggiunto significativi punteggi inferiori nel gruppo MSC-2 rispetto al gruppo controllo. Lo stesso lo si è potuto notare nei risultati del punteggio totale della WOMAC e della VAS.</p> <p>Solo i pazienti trattati con le cellule staminali hanno mostrato miglioramenti significativi nel dolore e nella funzione dalla baseline rispetto ai pazienti trattati con acido ialuronico. A 12 mesi, il gruppo MSC-2 ha mostrato una riduzione del dolore dell'86% e della disabilità dell'89%, a differenza, rispettivamente, del 38% e al 50% del gruppo controllo. Nel gruppo controllo i benefici su dolore, funzione e nella scala WOMAC si sono persi a 6 mesi, recuperati dopo aver ricevuto la seconda iniezione. Il gruppo MSC-1 ha mostrato continui miglioramenti fino al mese 9, raggiungendo livelli di sintomi simili al gruppo controllo a 12 mesi (dopo la seconda iniezione). Al contrario, il gruppo MSC-2 ha mostrato un costante miglioramento fino alla conclusione dello studio.</p> <p>Confrontando la frequenza con cui i pazienti hanno raggiunto lo status di rispondente alla conclusione dello studio, definito</p>
--	--	--	---	---	--	---	--

							<p>dai criteri OMERACT OARSI, tutti gli individui del gruppo MSC-2 sono risultati rispondenti rispetto al 62,5% rispetto al gruppo controllo (non significativa).</p> <p>Per quanto riguarda la SF-36 e la scala WORMS alla RM non si sono evidenziate differenze tra i gruppi in studio.</p> <p>In conclusione, rispetto alla baseline, solamente i pazienti nei gruppi in trattamento con le cellule staminali hanno sperimentato un significativo miglioramento del dolore e della disabilità a 6 e 12 mesi di follow-up rispetto al gruppo controllo.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

3.3 Valutazione della qualità metodologica degli studi

È stata valutata la qualità metodologica degli studi inclusi mediante lo strumento “Risk of bias tool” della Cochrane Collaboration.

Complessivamente la revisione risulta avere due studi con alto rischio di bias, tre studi con incertezze e tre studi a basso rischio di bias. I risultati si possono visualizzare schematicamente in *figura 4* e *figura 5*.

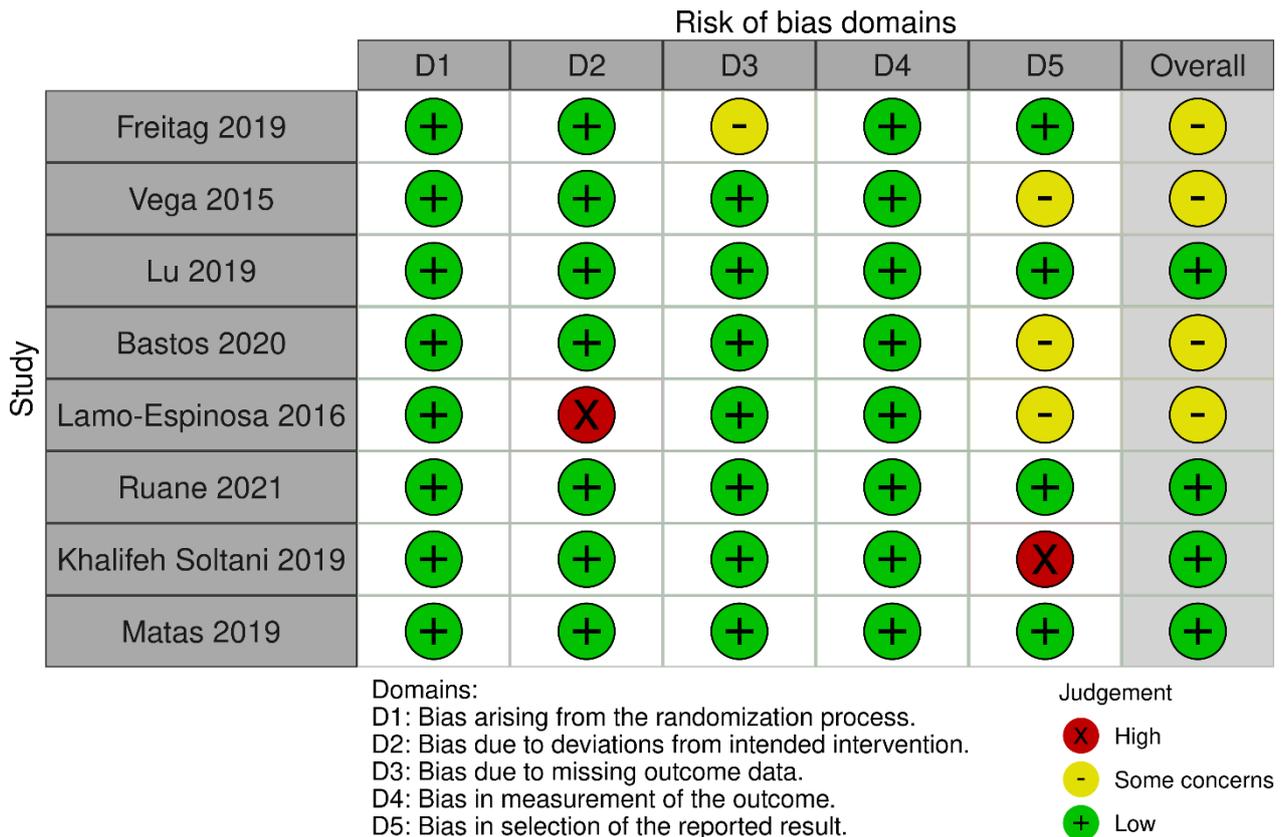


Figura 4: Traffic Light Plot riporta quali domini, per ogni studio, hanno ottenuto un giudizio positivo (cerchio verde), incerto (cerchio giallo) o negativo (cerchio rosso).

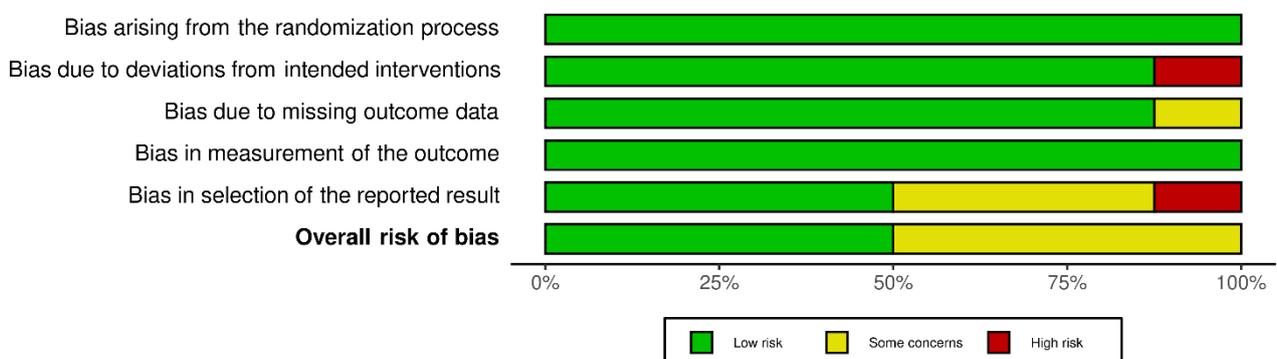


Figura 5: Weighted Summary Plot riporta con quale percentuale gli studi rispettano i singoli domini.

4. DISCUSSIONE

Gli obiettivi della presente revisione erano:

- Rilevare l'efficacia dell'utilizzo delle cellule staminali per l'OA di ginocchio sotto il profilo degli *outcome* clinici (dolore e funzione)
- Analizzare le modalità di somministrazione disponibili e gli eventuali trattamenti associati
- Valutare la sicurezza del trattamento in termini di eventi avversi lievi, moderati e gravi

Gli studi analizzati hanno evidenziato una grande eterogeneità nei criteri di inclusione ed esclusione, nelle modalità dei trattamenti con cellule staminali e nella tipologia dei trattamenti di controllo.

Per quanto riguarda i criteri di eleggibilità dei pazienti, tutti gli studi vanno ad includere pazienti con OA di ginocchio attraverso la valutazione clinica e radiologica, però non tutti utilizzano le linee guida internazionali per la selezione (American College of Rheumatology - ACR¹³). Secondo le ACR si ha diagnosi clinica di OA di ginocchio se sono presenti almeno 3 su 6 dei seguenti segni e sintomi:

- Età maggiore di 50 anni
- Rigidità mattutina per meno di 30 minuti
- Crepitii al movimento
- Dolenzia alla palpazione ossea
- Allargamento osseo
- Assenza di calore alla palpazione

I trattamenti utilizzati negli studi sono molto vari. Differiscono per il tessuto dal quale derivano le cellule staminali (tessuto adiposo, midollo osseo, cordone ombelicale, placenta), per la fonte (autologhe o allogeniche), per il dosaggio (da 5×10^6 a 100×10^6), per il numero di infiltrazioni (una o due a distanza nel tempo) e per gli interventi associati. Tutte queste differenze possono influire sui risultati.

Inoltre, anche il trattamento del gruppo di controllo è diverso a seconda dello studio preso in considerazione (infiltrazioni di acido ialuronico con dosaggi differenti, da 25 a 60 mg, infiltrazione di soluzione salina, infiltrazione di corticosteroidi, mantenimento della gestione conservativa convenzionale).

I risultati che sono stati analizzati sono dolore, funzione, eventi avversi, ROM, qualità della vita e cambiamenti strutturali.

4.1 Dolore

Per quanto riguarda i risultati, il primo *outcome* che viene evidenziato in tutti gli studi è il livello di dolore rilevato tramite le scale VAS (*Visual Analogue Scale*), NPRS (*Numeric Pain Rating Scale*), la sottoscala WOMAC-A (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index-Ache*) o la sottoscala dolore della KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Si può notare che in quasi tutti gli studi si ha una significativa riduzione del dolore rispetto alla baseline ed al gruppo controllo. Nello studio di Khalifeh Soltani 2019³¹ la VAS non ha ottenuto risultati migliori rispetto al gruppo controllo. Tuttavia, questa condizione non viene rispettata nella sottoscala “dolore” della KOOS che ha riscontrato un miglioramento significativo anche rispetto al controllo. Al contrario, nello studio di Ruane 2021²⁹ il miglioramento significativo è stato ottenuto nella scala NPRS, mentre nella sottoscala “dolore” della KOOS il risultato è differente rispetto al gruppo controllo ma non significativo.

4.2 Funzione

Altro dato molto importante dal punto di vista clinico è la funzione del ginocchio, valutato tramite la scala KOOS, WOMAC e Lequesne Index. Anche in questo caso si rispecchia una tendenza in miglioramento a favore del gruppo in trattamento con cellule staminali, però non tutti gli studi hanno ottenuto dei valori significativi. In tre studi su otto (Lu 2019²⁷, Ruane 2021²⁹ e Khalifeh Soltani 2019³¹), per quanto riguarda il valore della funzione, sono stati ottenuti dei miglioramenti ma senza arrivare alla significatività del dato. L'unico a dare una possibile spiegazione è stato Lu 2019²⁷ che ha presupposto essere condizionato dai *drop-out* del gruppo in trattamento, uno per intervento di artroprotesi e due per ragioni sconosciute.

4.3 Eventi avversi

Essendo un trattamento ancora in fase sperimentale, sei RCT (Freitag 2019²⁶, Vega 2015³⁰, Lu 2019²⁷, Lamo-Espinosa 2016²⁵, Khalifeh Soltani 2019³¹, Matas 2019³²) hanno valutato l'insorgenza di eventi avversi nei pazienti trattati. Per tutti gli studi sono stati registrati eventi avversi di tipo lieve (dolore e gonfiore alla sede di iniezione), con un'incidenza pari al gruppo controllo ed una risoluzione spontanea nell'arco di una settimana. In questi casi è stato

concesso l'utilizzo di analgesici o antinfiammatori per via orale. L'unico studio che ha registrato eventi avversi di tipo moderato è quello di Freitag 2019²⁶ nel quale 2 partecipanti hanno riferito dolore e gonfiore per 4 settimane con impatto sulla loro attività quotidiana. Nello studio di Bastos 2020²⁸ è stata fatta un'analisi dei liquidi sinoviali nei gruppi in studio e si è evidenziato che in tutti i gruppi c'è stata una riduzione significativa dei livelli di IL-10 (citochina comunemente associata ad un ruolo antinfiammatorio e condroprotettivo) e, solamente nel gruppo controllo trattato con corticosteroidi, di IL-17A (citochina presente tipicamente in modo elevato nei pazienti con OA che sembra favorire il processo di ricostituzione cartilaginea).

4.4 Range of Motion

Tre RCT su otto sono andati ad analizzare le variazioni del ROM (*Range of Motion*) valutato tramite goniometro articolare. Il miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo e alla baseline si è riscontrato negli studi di Lamo-Espinosa 2016²⁵ e Khalifeh Soltani 2019³¹, con un aumento di circa 38° nel gruppo trattato con cellule staminali rispetto ai 15° del gruppo controllo. Diversamente da questi due studi, nello studio di Bastos 2020²⁸ non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi in studio.

4.5 Qualità della vita

Oltre ai segni e sintomi, molto importante per il paziente è anche l'influenza che ha la patologia nella vita quotidiana. Di questo aspetto ne sono stati rilevati i valori solamente da tre RCT. Due studi hanno utilizzato il questionario riguardante la qualità della vita SF-36 (*Short-Form 36*) ottenendo risultati differenti: Lu 2019²⁷ ha ottenuto un miglioramento significativo dei risultati rispetto alla baseline e al gruppo controllo, soprattutto nel lungo termine, mentre Matas 2019³² non ha rilevato differenze tra i gruppi in studio. Lo studio di Ruane 2021²⁹ ha utilizzato la scala PROMIS (*Patient Reported Outcomes Measurement Information System*) che è a sua volta suddivisa in GPH (*Global Physical Health*) e GMH (*Global Mental Health*) per valutare, rispettivamente, lo stato di salute fisico e mentale del paziente. La sottoscala GPH ha ottenuto dei miglioramenti significativi nel gruppo trattato con cellule staminali a differenza sia della baseline che del gruppo controllo; per quanto riguarda la sottoscala GMH i miglioramenti si sono visti solamente a 3 mesi, ma non si sono mantenuti fino alla fine dei *follow-up*.

Solamente uno studio (Vega 2015³⁰) ha deciso di andare ad analizzare la soddisfazione del trattamento nei pazienti: è risultato che il 77% dei pazienti trattato con cellule staminali era soddisfatto o molto soddisfatto, a differenza del 38% dei pazienti del gruppo controllo.

4.6 Cambiamenti strutturali

L'interesse da parte degli RCT è stato anche quello di verificare se effettivamente ci fossero dei cambiamenti strutturali a livello dell'articolazione, come previsto dagli studi condotti sulle cellule staminali. Sette RCT hanno condotto analisi tramite radiografia o risonanza magnetica arrivando a conclusioni diverse tra di loro. Secondo quattro studi (Freitag 2019²⁶, Vega 2015³⁰, Lu 2019²⁷, Khalifeh Soltani 2019³¹) c'è una stabilizzazione della malattia, una diminuzione delle aree cartilaginee di bassa qualità (valutata alla risonanza magnetica in T2, attraverso la visualizzazione del tempo di rilassamento, più lungo in fase infiammatoria e nell'OA, sensibile sia ai cambiamenti nell'idratazione della cartilagine che all'orientamento delle fibre di collagene) e un aumento del volume della cartilagine alla risonanza magnetica, specialmente nel lungo periodo (12 mesi). Secondo Lamo-Espinosa 2016²⁵ i cambiamenti strutturali sono stati riscontrati solamente nel gruppo trattato con cellule staminali ad alto dosaggio; mentre, per quello a basso dosaggio, così come per il gruppo controllo, c'è stata una progressione della malattia. Situazione simile si trova negli studi di Bastos 2020²⁸ e Matas 2019³² in cui i gruppi in trattamento non hanno riscontrato alcun beneficio e hanno proseguito come nei gruppi controllo.

4.7 Follow-up

I risultati sopra citati fanno riferimento a follow-up di 12 mesi dal trattamento. L'unico studio che presenta un follow-up più corto rispetto agli altri è quello di Khalifeh Soltani 2019³¹ che arriva a 24 settimane.

Lamo-Espinosa 2018²⁴ ha condotto un follow-up a lungo termine (48 mesi) e ha rivalutato i pazienti solo dal punto di vista funzionale (WOMAC) e del dolore (VAS). La scala VAS ha dimostrato un progressivo miglioramento nei gruppi trattati con le cellule staminali, a differenza del gruppo controllo che ha ottenuto un deterioramento progressivo, riscontrabile tramite l'aumento di una media di 2 punti. Simili sono i risultati della WOMAC, con un miglioramento più rilevante per il gruppo controllo a basso dosaggio rispetto a quello ad alto dosaggio; situazione opposta rispetto ai cambiamenti strutturali articolari valutati al follow-up di 12 mesi tramite RM (Lamo-Espinosa 2016²⁵).

4.8 Confronto con lo studio di Ma 2020³³

In letteratura è presente una revisione sistematica con metanalisi del 2020, che consente la comparazione con la presente revisione narrativa. In questo studio sono stati valutati 10 RCT grazie ad una ricerca effettuata in tre banche dati diverse: Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

Sia per quanto riguarda l'aspetto del dolore e della funzione, rispettivamente secondo le scale VAS e WOMAC, si nota un miglioramento significativo nei gruppi in trattamento con le cellule staminali a differenza dei gruppi controllo.

Per quanto riguarda le valutazioni alla RM si riscontra che in tre RCT c'è un miglioramento non significativo dei punteggi della WORMS (*Whole Organ Magnetica Resonance Imaging Score*), mentre in altri tre RCT si ha un miglioramento significativo rispetto al controllo del volume cartilagineo.

Sotto il profilo della sicurezza, valutato tramite la registrazione degli eventi avversi, si è visto che la maggior parte sono lievi e moderati ed i sintomi clinici sono dolore articolare, gonfiore, dolore al sito di iniezione e versamento articolare, in un numero maggiore nei gruppi in trattamento con cellule staminali rispetto ai gruppi controllo. Solamente in un RCT (Gupta 2016³⁴) si sono riscontrati tre eventi avversi severi diversi, a seconda della dose di cellule staminali utilizzata (25 M dislipidemia, 50 M anemia, 150 M emorragia muscolare). Gli investigatori dello studio hanno ritenuto che l'evento fosse correlato alla tecnica di iniezione.

Quindi, la presente revisione narrativa, che ha seguito la revisione sistematica di Ma 2020³³, conferma i risultati di risoluzione del dolore e miglioramento della funzione attraverso il trattamento con iniezioni intrarticolari di cellule staminali per l'OA di ginocchio in relativa sicurezza.

5. CONCLUSIONI

L'utilizzo delle cellule staminali per il trattamento dell'OA di ginocchio viene sempre più studiato grazie ai risultati positivi ottenuti dagli studi preliminari. Purtroppo, la letteratura è ancora povera di studi inerenti all'argomento e gli RCT presenti risultano essere molto eterogenei per quanto riguarda i criteri di inclusione ed esclusione, metodologia di trattamento e tipologia di controllo. Inoltre, i *follow-up* della maggior parte degli studi sono a medio termine (1 anno di distanza), lasciando inesplorata l'evoluzione del trattamento nel lungo termine.

Dagli studi inclusi si evince che l'utilizzo di infiltrazioni contenenti cellule staminali per l'OA di ginocchio migliora gli *outcome* "dolore" e "funzione" nei pazienti in modo significativo rispetto ai trattamenti convenzionali, mentre per quanto riguarda il *range of motion* e la qualità della vita i risultati non sono ancora chiari.

Questa tipologia di trattamento non è risultata pericolosa per i pazienti, portando ad eventi avversi lievi di semplice gestione.

Sebbene le evidenze a sostegno non siano ancora definitive, sembra esserci un miglioramento dell'aspetto strutturale dell'articolazione. Ciò va a sostenere le teorie riguardanti la funzione di protezione e rigenerazione delle cellule staminali. A causa della bassa *sample size* e dell'alta eterogeneità degli studi, possiamo definire queste evidenze come preliminari.

A sostegno dei risultati dello studio si sommano quelli della revisione sistematica di Ma 2020³³ che conferma la potenzialità delle cellule staminali nel ridurre il dolore e migliorare la funzione nei pazienti con OA di ginocchio.

In conclusione si può affermare che, in base alle evidenze emerse dagli studi, l'utilizzo delle cellule staminali per l'artrosi di ginocchio possa essere efficace e sicuro. Tuttavia la qualità degli studi compresi non ne permette ancora l'indicazione come trattamento di prima scelta. È stata evidenziata quindi una necessità di ulteriori studi più rigorosi ed omogenei, al fine di confermare o smentire i risultati emersi dalla revisione narrativa da noi condotta.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Altman, R. *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* **29**, 1039–49 (1986).
2. Rezuş, E. *et al.* From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. *Int J Mol Sci* **22**, (2021).
3. Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M. & Cooper, C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* **105**, 185–99 (2013).
4. Oliveria, S. A., Felson, D. T., Reed, J. I., Cirillo, P. A. & Walker, A. M. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* **38**, 1134–41 (1995).
5. Hussain, S. M., Neilly, D. W., Baliga, S., Patil, S. & Meek, R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J* **61**, 7–16 (2016).
6. 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. *Osteoarthritis Cartilage* **18**, 24–33 (2010).
7. Johnson, V. L. & Hunter, D. J. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **28**, 5–15 (2014).
8. 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 (Hoboken)* **68**, 325–31 (2016).
9. Zhang, W. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* **69**, 483–9 (2010).
10. KELLGREN, J. H. & LAWRENCE, J. S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* **16**, 494–502 (1957).
11. Jang, S., Lee, K. & Ju, J. H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci* **22**, (2021).
12. Hiligsmann, 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**, 303–13 (2013).
13. Iraj Salehi-Abari. 2016 ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Autoimmune Dis Ther Approaches* 3–118 (2016).
14. Hsu, H. & Siwiec, R. M. *Knee Osteoarthritis*. (2022).
15. 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**, 253–63 (2014).
16. Uthman, O. A. *et al.* Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* **347**, f5555 (2013).

17. Deyle, G. D. *et al.* Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **132**, 173–81 (2000).
18. Pietrosimone, B. G. *et al.* Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise on quadriceps activation in people with tibiofemoral osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther* **41**, 4–12 (2011).
19. Herrero-Beaumont, G. *et al.* Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* **56**, 555–67 (2007).
20. 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**, 138–42 (2008).
21. Zhang, X. *et al.* Efficacy and safety of tramadol for knee or hip osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* (2021) doi:10.1002/acr.24750.
22. Billesberger, L. M., Fisher, K. M., Qadri, Y. J. & Boortz-Marx, R. L. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag* **2020**, 3873098 (2020).
23. Kim, S. H. *et al.* Intra-articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med* **48**, 2839–2849 (2020).
24. Lamo-Espinosa, J. M. *et al.* Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med* **16**, 213 (2018).
25. Lamo-Espinosa, J. M. *et al.* Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med* **14**, 246 (2016).
26. Freitag, J. *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative Med* **14**, 213–230 (2019).
27. Lu, L. *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. *Stem Cell Res Ther* **10**, 143 (2019).
28. Bastos, R. *et al.* Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **28**, 1989–1999 (2020).
29. Ruane, J. J., Ross, A., Zigmont, V., McClure, D. & Gascon, G. A Single-Blinded Randomized Controlled Trial of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Active Control. *J Stem Cells Regen Med* **17**, 3–17 (2021).
30. Vega, A. *et al.* Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* **99**, 1681–90 (2015).
31. Khalifeh Soltani, S. *et al.* Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study. *Cytotherapy* **21**, 54–63 (2019).

32. Matas, J. *et al.* Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem Cells Transl Med* **8**, 215–224 (2019).
33. Ma, W. *et al.* Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **99**, e23343 (2020).
34. Gupta, P. K. *et al.* Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther* **18**, 301 (2016).