



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 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Il ruolo della terapia manuale nella riabilitazione dell'Osteoartrosi di anca

Candidato:	
FT Alessandra	Antonelli

Relatore:

FT OMT Matteo Corno

1. ABSTRACT

Obiettivi: Valutare sulla base di quanto presente in letteratura l'efficacia clinica della terapiamanuale per il trattamento conservativo dell'OA di anca. Determinare inoltre se la terapia manuale è più efficace rispetto ad un trattamento sham e se ha un beneficio maggiore rispetto all'esercizio terapeutico.

Metodi: Per trovare gli studi clinici da analizzare in questa tesi sono stati utilizzati i database informatici Medline e PEDro.

la ricerca ha incluso studi RCT che analizzassero l'efficacia della terapia manuale, studi che mettessero a confronto la terapia manuale con altri tipi di trattamento, come esercizio terapeutico e intervento sham. Sono stati inseriti studi in lingua inglese o italiana e studi che includessero pazienti con diagnosi di OA di anca. Non sono stati posti limiti riguardo la data di pubblicazione degli studi.

Risultati: Sono stati selezionati 7 studi clinici randomizzati (RCT)valutati di alta qualità metodologica (secondo la scala di punteggio metodologico fornita dal database PEDro).

Conclusioni: Un trattamento di TM nelle problematiche di OA di anca dà risultati su outcome quali: miglioramento generale percepito dal paziente, soddisfazione del paziente e riduzione del dolore. Ci sono invece risultati in contrasto per quel che riguarda il ROM e la performance fisica. Un intervento combinato di TM ed Esercizio terapeutico non conferisce invece un maggior beneficio rispetto al solo esercizio terapeutico. Gli studi indagati non hanno dato risposta riguardo al confronto tra la TM comparata con l'intervento sham o placebo.

INDICE

ABSTRACT	
1.INTRODUZIONE	4
2.METODI	8
3.RISULTATITabella RCT inclusi	
4.DISCUSSIONI	26
5.CONCLUSIONI	
BIBLIOGRAFIA	34

2. INTRODUZIONE

L'osteoartrosi(OA) viene considerata attualmente come la più diffusa e la più comune tra le malattie reumatiche[1]. L'OMS stima che globalmente il 25% degli adulti al di sopra dei 25 anni soffra di dolore e disabilità associati con questa malattia[2].

L'OA si definisce come un'affezione degenerativa delle articolazioni, di tipo progressivo, caratterizzata da deterioramento della cartilagine articolare e dalla formazione reattiva di tessuto osseo a livello sub condrale e dei margini articolari. Colpisce prevalentemente le articolazioni di ginocchio ed anca, determinandone così la causa principale di disabilità dell'arto inferiore negli anziani. I sintomi principali sono dolore, perdita di mobilità e forza muscolare, ridotta capacità nello svolgere le ADL portando quindi ad una progressiva riduzione della qualità di vita. [1, 2]

La prevalenza di OA di anca nella popolazione generale adulta è dell'11%[3]

In Francia uno studio condotto su 10.412 pazienti, mostrava una prevalenza di OA dell'anca nel 12% del campione[4]. Uno studio comparativo tenuto ad Ankara, mostrava una prevalenza crescente con l'età, dall'1,9% della fascia compresa tra i 25 ed i 39 anni, al 16,1% della fascia 40-54, al 21,5% dei soggetti over 55[5]

I fattori di rischio includono:

- Età, sebbene l'invecchiamento non comporti necessariamente lo sviluppo di OA, è indubbio che i cambiamenti che si correlano all'età ne incrementano il rischio[6]. L'età risulta quindi essere il fattore predisponente più comune, la condizione colpisce soprattutto persone di mezza età e anziani,il più delle volte oltre i 60 anni.[7]
- Disturbi dello sviluppo; molti studi hanno dimostrato il legame tra i disturbi dello sviluppo, come la malattia di Legg-Calvè-Perthes, lussazione congenita dell'anca e scivolamento dell'epifisi femorale con l'OA di anca [8]. Anche la displasia femoroacetabolare è associata con l'OA di anca[9].
- Obesità; alcuni studi hanno mostrato che l'indice di massa corporea (BMI) può essere
 correlato a OA di anca[10,11]. Altri studi tuttavia, hanno mostrato poca o nessuna
 associazione tra OA di anca e BM[12,13]. Quello che sembra evidente è che l'obesità è
 associata con la progressione dell'OA di anca piuttosto che all'insorgenza e il valore
 terapeutico della perdita di peso è importante[9]
- Predisposizione genetica[14]
- Fattori occupazionali; è stato dimostrato che sollevare pesi ad intervalli regolari per l'attività lavorativa predispone all'OA dell'anca [15], predisposizione che nasce anche dalla prolungata stazione eretta [16].

- Sport;mentre l'attività fisica "ricreazionale" è consigliabile e correlata con una diminuzione del dolore e incremento della funzionalità fisica, la pratica agonistica è stata correlata allo sviluppo di varie forme di OA distrettuale. Per l'OA di anca uno studio britannico condotto su ex giocatori professionisti di football ha mostrato una prevalenza di OA significativamente più alta rispetto al gruppo di controllo[17], lo studio di Drawer condotto su ex giocatori di calcio ha dato risultati simili[18]
- Lesioni articolari, come frattura dell'anca o precedente infortunio all'anca sembrano essere correlati ad OA [10].

La diagnosi di OA d'anca può essere formulata sulla base dell'anamnesi e dell'esame fisico del paziente[7,19,26]. Caratteristiche evidenziabili dall'rx come il restringimento dello spazio articolare, presenza di osteofiti e sclerosi sub condrale danno la definitiva diagnosi di OA d'anca. [20,].

I criteri clinici caratteristici che affliggono i pazienti con un quadro radiografico di OA di anca sono[7,19,21,26,29]: età maggiore di 50 anni, moderato dolore avvertito anteriormente o lateralmente all'anca in posizione di carico, riduzione del ROM che si verifica in almeno due delle sei direzioni di movimento, la limitazione in intrarotazione risulta la più predittiva per OA con evidenza radiografica[7,20] e rigidità al mattino che persiste non più di un'ora. Anche altri studi condotti per la classificazione dell'OA di anca, descritti in uno studio multicentrico condotto dall'American College of Rheumathology, riportano come forti segni clinici associati al dolore all'anca la rotazione interna inferiore a 15°, la flessione inferiore o uguale a 115°, l'età superiore a 50 anni e la rigidità mattutina fino a 60 minuti [7].

2.1 OSTEOARTROSI E LINEE GUIDA

Le raccomandazioni per la gestione dell'OA di anca sono state pubblicate dall'EULAR (European League Against Rheumatism) nel 2005 [22],più recenti sono invece quelle pubblicate dall 'American College of Rheumatology[23].

L'EULAR inoltre ha reso noto le raccomandazioni per la gestione non farmacologica dell'artrosi dell'anca e del ginocchio pubblicate nel 2013[3]. Sono state pubblicate undici raccomandazioni che riguardano:valutazione, approccio generale, informazioni sul paziente e l'educazione, i cambiamenti dello stile di vita, esercizio fisico, perdita di peso, tecnologie assistive e di adattamento. Sono state prese inoltre in considerazione le raccomandazioni dell'OARSI (Osteoarthritis Research Society Internetional.[24]

Secondo queste pubblicazioni l'OA dell'anca richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici. Tutti i pazienti con OA di anca devono essere sottoposti ad un trattamento personalizzato tenendo presente: i fattori di rischio dell'anca, i fattori di rischio generali

(età, sesso, comorbidità, polifarmacoterapia); i livelli di intensità del dolore e il grado di disabilità; la localizzazione ed il grado del danno strutturale; le aspirazioni e le aspettative dei pazienti.[24] Il trattamento non farmacologico dell'OA dell'anca deve includere programmi educazionali, esercizio fisico, uso di strumenti accessori (ove necessario ad esempio bastoni, solette) e riduzione del peso quando necessario. Inoltre il paziente deve essere incoraggiato ad un programma terapeutico non farmacologico. Il fisioterapista può essere utile nella valutazione, per l'istruzione di esercizi appropriati e per ridurre il dolore e migliorare la capacità funzionale. La scelta delle modalità di apprendimento allo svolgimento di attività fisica ad hoc dovrebbe sempre tener conto delle preferenze del paziente (sessioni individuali o in classe) ed essere improntata allo svolgimento frequente di esercizi ad intensità moderata, in congiunzione con il normale svolgimento delle attività quotidiane[25]. L'iniezione intra-articolare di steroidi a lunga durata d'azione non sempre è indicata ma solo in casi selezionati, preferibilmente sotto controllo ecografico o radiografico. L'artroprotesi deve essere presa in considerazione nei pazienti con evidenza radiografica di OA dell'anca che presentano dolore e disabilità refrattari ad altre terapie.[23,24]

2.2 OSTEOARTROSI E TRATTAMENTO CONSERVATIVO

I cambiamenti patologici causati dall'OA spesso portano alla perdita di capacità funzionale e riduzione della qualità della vita. [25].

Nella pratica clinica quindi un trattamento conservativo che include esercizio terapeutico e la terapia manuale sono raccomandati come intervento di prima linea nel trattamento di OA di anca[7,8,26].

La terapia manuale è un intervento comunemente usato nella gestione delle disfunzioni muscolo scheletriche, si serve di tecniche come la manipolazione e mobilizzazione. La manipolazione è una tecnica eseguita ad alta velocità e minima ampiezza applicata al complesso articolare, all'interno del range di movimento anatomico consentito dall'articolazione stessa. Le mobilizzazioni sono tecniche comprese all'interno del movimento passivo del complesso articolare che vanno ad agire a velocità ed ampiezze diverse al fine di rispettare lo stato del tessuto.

Due principi cinematici costituiscono la base della terapia manuale:

- trazione, che consiste nella separazione delle superfici articolari perpendicolarmente rispetto al piano di trattamento.
- La traslazione che può essere: perpendicolare e in avvicinamento al piano di trattamento (compressione traslatoria rettilinea) o parallela al piano di trattamento (scivolamento traslatorio rettilineo) con spostamento dei capi articolari anteriormente/posteriormente, medialmente/lateralmente.

Inoltre la terapia manuale si avvale di tecniche muscolari come lo stretching, strain and counterstrain,trigger point pressure release, tecniche neuro muscolari e altre tecniche sui tessuti molli. Queste tecniche sono somministrate da personale qualificato con lo scopo di ridurre la pressione intra-articolare aumentando l'elasticità della capsula articolare e dei tessuti molli circostanti, [27].

L'esercizio terapeutico è raccomandato per la gestione dell'OA di anca da diverse linee guida[24,28]. Include esercizi attivi diretti all'articolazione dell'anca, esercizi di rinforzo della muscolatura, attività aerobica generale. Può essere svolto a terra o in acqua (idrokinesiterapia) sotto controllo di personale qualificato o anche a domicilio seguendo un programma specifico[29]. L'obiettivo è di incrementare la funzione muscolare, il ROM e ridurre lo stress sul giunto articolare [27,30]. Sebbene l'esercizio terapeutico ha dimostrato effetti benefici sugli outcome di base quali dolore e miglioramento della condizione percepita dal paziente(PGA)nel brave e medio termine[31], i risultati che riguardano i cambiamenti della funzione fisica sono in conflitto. Una aggiornata meta analisi del 2014[30] mostra che l'esercizio terapeutico nell'OA di anca è efficace in termini di dolore e miglioramento della funzione fisica, ma lo studio non ha identificato nessun effetto positivo sul miglioramento della qualità della vita in generale, risultati che combaciano con l'RCT di Inga K et al[32].

L'obiettivo di questa revisione è quello di capire la reale efficacia della terapia manuale nel trattamento conservativo dell'OA confrontandola con un trattamento sham e valutando l'eventuale valore aggiunto rispetto al solo esercizio terapeutico.

Per la ricerca delle informazioni necessarie per questa tesi, sono stati utilizzati i databases *MEDLINE* e PEDro.

Su Medline la ricerca ha previsto l'inserimento di una stringa costituita da:"Osteoathrtitis, Hip"[Mesh]

Oltre al termine MeSH sono state inserite nella stringa alcune parole chiave, di seguito qui riportate:

- Manual therapy,
- Manipulation,
- Phisical therapy,
- Mobilisation,
- Exercise.

La stringa di ricerca finale è stata:

"Osteoarthritis, Hip"[Mesh] AND ("manual therapy" OR manipulation OR "physical therapy" OR mobilisation OR exercise)

I limiti inseriti sono stati: studi RCT e studi su specie umana.

La ricerca su PEDro è stata eseguita utilizzando le seguenti parole chiave:

- Hip osteoarthritis
- Stretching,
- mobilisation,
- manipulation,
- massage

Inoltre sono state consultate le bibliografie degli articoli inclusi per valutare la presenza di eventuali altri articoli non identificati dalle stringhe di ricerca utilizzate.

I criteri di inclusione sono stati:

- Studi clinici randomizzati (RCT)
- Studi che analizzassero l'efficacia della terapia manuale nei soggetti con OA di anca
- Studi che mettessero a confronto la terapia manuale con altre forme di terapia o trattamento sham.
- Studi che includessero pazienti con diagnosi clinica o Rx di OA d'anca.

• Studi fatti sulla specie umana

Sono stati esclusi invece:

- Studi non controllati e non randomizzati
- Studi non in lingua inglese o italiana
- Studi che si riferissero a pazienti che hanno subito interventi chirurgici come trattamento dell'OA
- studi che comprendessero come forme di trattamento idrokinesiterapia o alternative come ad esempio yoga.

Non sono stati stabiliti limiti ulteriori, come la data di pubblicazione dello studio.

4. RISULTATI

Gli articoli risultanti dalla ricerca su Medline sono stati 177. Questi sono stati sottoposti ad uno screening iniziale di titolo, in questo modo sono stati esclusi 153 articoli poiché il titolo non era inerente con la RS, altri 6 sono stati esclusi per lo stesso motivo dopo una più accurata analisi dell'abstract. Dei 25 articoli rimasti 10 sono stati esclusi perché non rispettavano i criteri di inclusione (studi protocollo, studi prognostici, concise report). Altri 9 esclusi dopo lettura dell'abstract perché non rispondevano ai criteri di inclusione, esempio non includono la TM come intervento o gli obiettivi dello studio sono diversi rispetto a quelli di questa RS.

Tramite la ricerca su Medline sono stati inseriti 6 RCT alla RS.

La ricerca su PEDro ha dato 42 articoli, di questi 10 sono stati eliminati perché doppioni, 29 eliminati perché non rispecchiavano i criteri di inclusione. Dopo lettura dell'abstract altri due sono stati eliminati ed uno è stato incluso nello studio.

Nel totale sono stati inseriti 7 RCT.

Tutti gli articoli sono RCT di alta qualità metodologica, secondo la scala di punteggio metodologico fornita dal database PEDro.

Tutti gli studi hanno specificato la procedura di randomizzazione; Hanno utilizzato delle buste sigillate e oscurate generate elettronicamente o da programmi informatici (Bennel, et al., 2014) (Brantingham, et al., 2012) (Poulsen, et al. 2013) (Abbott, et al., 2012) (French, et al., 2013) (Bezelga, et al., 2015) o da una sequenza di numeri casuali (Hugo, et al., 2004).

I campioni considerati sono di modeste dimensioni, la media è di 116,71 con un range che va da 40 a 206 pazienti. Tutti gli studi, per stabilire l'adeguatezza del campione, hanno condotto un'analisi intention to treat, inoltre tutti hanno indicato i criteri di inclusione ed esclusione.

Lo studio di Poulsen et al (2013) include pazienti con diagnosi clinica e radiografica di OA di anca senza specificare secondo quali criteri, mentre in tutti gli altri studi vengono inclusi pazienti che rispondono a diagnosi di OA di anca secondo i criteri dell'American College of Rheumatology Tutti gli studi RCT hanno riportato la cecità dei valutatori, mentre due RCT sfruttando un trattamento placebo hanno posto in cieco anche i partecipanti. (Bezelga, et al., 2015) (Bennell, et al., 2014)

A parte lo studio di studio di Bezelga dove il trattamento include solo una seduta, gli altri studi hanno una durata di intervento maggiore. Due RCT hanno durata di 5 settimane (Hoeskma, et al., 2004) (Brintingham, et al., 2012); 6 settimane lo studio di Poulsen et al.; 8 settimane lo studio di French et al.; 12 settimane lo studio di Bennel et al.; 3 settimane più due sedute alla sedicesima settimana lo studio di Abbott et al.

Lo studio di Bezelga et al., propone un follow up a breve termine subito dopo il trattamento.

Gli studi che propongono un follow up a medio termine sono 3(Brantingham et al.,2012; Hoeskma et al., 2004; French et al., 2013): lo studio di Brantingham propone un follow up a 12 settimane, lo studio di Hoeskma a 29 settimane con follow up intermedi a 5 e 17 settimane, lo studio di French un follow up a 18 settimane. Gli autori che propongono un follow up a lungo termine di un anno sono Abbott e Poulsen. Abbott et al., 2012 pone follow up intermedi a 9 settimane e 6 mesi, mentre lo studio di Poulsen et al., 2013 pone follow up intermedio a 3 mesi dal trattamento. Infine lo studio di Bennell et al., 2014 pone un follow up di 9 mesi.

Dei 7 RCT inclusi nella revisione sistematica 2 studi (Bennel et al 2014, Carlos et al 2015) mettono a confronto la reale efficacia di un intervento di terapia manuale in termini di dolore e funzione fisica rispetto ad un intervento sham.

Lo studio di *Bennel* [33] ha come obiettivo quello di determinare la reale efficacia di un trattamento fisioterapico in termini di riduzione del dolore e incremento della funzione fisica in pazienti con osteoartrosi d'anca. Otto fisioterapisti con un'esperienza clinica maggiore di 5 anni sono stati istruiti in nove cliniche private differenti al fine di fornire entrambi i trattamenti. I partecipanti hanno ricevuto dieci trattamenti individuali per 12 settimane: due volte nella prima settimana per una durata di 45-60 min, una seduta nelle successive 6 settimane e infine approssimativamente una seduta ogni due settimane con la durata di 30 min.Il trattamento fisioterapico include: l'intervento di TM che consiste in manipolazione dell'anca, mobilizzazione dell'anca e della colonna lombare, massaggio dei tessuti profondi e stretching, un programma di esercizi domiciliari (da eseguire quattro volte a settimana e proseguire nei mesi successivi fino al follow up per tre volte a settimane) di rinforzo dei muscoli abduttori quadricipiti, stretching a fine range di movimento e incremento dell'equilibrio. Infine educazione e consulenza con il consiglio dell'utilizzo del bastone se necessario. Questo programma multimodale viene comparato ad intervento sham che consiste nella somministrazione di us inattivo applicato anteriormente e posteriormente alla regione dell'anca dal fisioterapista. Questo gruppo non riceve né terapia manuale né istruzioni per eventuali esercizi. Durante i sei mesi successivi viene chiesto ai pazienti di applicare il gel per 5 min 3 volte a settimana.

Lo studio di *Bezelga* [34] si avvale di un trattamento di MWM (mobilization with movement). La MWM combina una forza di scivolamento con un movimento passivo o attivo con l'obiettivo di eliminare il dolore durante il movimento, migliorare il range e la funzionalità articolare. Il meccanismo di azione di questa tecnica sulle problematiche muscolo scheletriche non è conosciuto; è stato suggerito che tale tecnica potrebbe alterare un errore posizionale del giunto articolare, ma questo è improbabile nell'articolazione dell'anca che ha superfici articoli congruenti. L'efficacia

della MWM si può spiegare attraverso diversi principi di azione: perchè fornirebbe un allungamento capsulare e dei muscoli articolari circostanti ristabilendo così una normale artrocinematica articolare e inibizione del dolore con ulteriore miglioramento del controllo motorio, attraverso meccanismi neurofisiologici che agiscono a livello del sistema centrale, attraverso la stimolazione dei meccanocettori articolari che inibiscono di conseguenza gli stimoli nocicettvi. Inoltre il movimento ripetuto della MWM potrebbe alterare la concentrazione dei mediatori anti-infiammatori, da non sottovalutare l'effetto psicologico come la riduzione dell'evitamento del movimento dovuto alla paura.

Nonostante i risultati positivi di tale metodica in alcune condizioni comuni dolorose come spalla, gomito, caviglia e in una serie di casi di pazienti con OA di ginocchio[35-37] gli effetti della MWM non sono stati mai indagati in isolamento nelle problematiche di OA di anca. A questo proposito lo studio di Bezelga [34] ha come obiettivo primario quello di valutare l'immediata efficacia di un singolo intervento di MWM in termini di dolore e come obiettivo secondario valutare se ci sono risultati nel miglioramento del ROM e nella funzionalità articolare nei pazienti con OA di anca. Al gruppo intervento sono state applicate due tecniche di MWM eseguite da clinici esperti: la prima eseguita in flessione di anca con soggetto supino e il fisioterapista accanto ad esso, la cinta è stata avvolta intorno al bacino del terapeuta e a contatto con la coscia del paziente, il più possibile vicino alla giunzione articolare. Il terapista sostenendo la gamba del paziente porta in flessione l'anca fino al limite consentito senza provocare dolore. Stessa procedura è stata eseguita per la MWM in rotazione interna di anca. Tecniche descritte dettagliatamente nell'RCT. Il fisioterapista adatta l'angolo e la forza della mobilizzazione su ciascun paziente al fine di ottenere un maggior ROM e riduzione del dolore. Nel totale vengono eseguite 3 serie da 10 ripetizioni intervallate da un minuto di riposo. Nel gruppo sottoposto a trattamento sham vengono eseguite tecniche simulate nella posizione simile a quelle del GI ma senza applicazione di forze. Nel totale vengono eseguite 3 serie mantenendo la posizione per 10 sec.

Quattro RCT inclusi nella revisione sistematica includono come trattamento l'esercizio terapeutico e un intervento di terapia manuale. (Hoeksma et al, Abbott et al, French H et al, Brantingham et al) L'RCT di *Hoeksma* [27] è il solo incluso a valutare la reale efficacia di un trattamento di TM comparandolo ad un programma di esercizio terapeutico . Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 9 trattamenti due volte a settimana per un periodo di 5 settimane. La prima sessione di trattamento è stata utilizzata per personalizzare il protocollo di trattamento per il singolo paziente. Il programma di TM inizia con stretching rivolto all'identificazione e al trattamento di muscoli retratti. In aggiunta vengono eseguite tecniche di trazione e successivamente manipolazioni eseguite nella posizione trovata più limitata . Tutte le manipolazioni vengono ripetute durante ogni sessione fino a quando il terapeuta ritiene opportuno di aver ottenuto i risultati ottimali. Queste

tecniche hanno l'obiettivo di migliorare l'elasticità della capsula articolare e della muscolatura che la circonda .

Il programma di esercizio terapeutico invece è un adattamento al protocollo di Van Baar et al, pianificato dal fisioterapista e personalizzato in base ai sintomi dei singoli pazienti [6]. Gli obiettivi sono: incrementare la forza muscolare,la resistenza, la coordinazione, migliorare il rom e l'abilità nel cammino e ridurre il dolore. Inoltre in entrambi i gruppi è stata inclusa educazione e promozione dell'attività fisica in generale.

L'RCT di *Abbott* [38] invece include pazienti aventi OA di anca o di ginocchio. Vengono suddivisi in quattro gruppi e l'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia a lungo termine di: un trattamento di terapia manuale che includa anche usual care, un trattamento multimodale individuale in aggiunta all'usual care e un trattamento combinato di esercizio terapeutico più terapia manuale e usual care messi a confronto con un intervento di sola usual care. Il gruppo usual care non riceve fisioterapia. Il programma di esercizio terapeutico consiste in un programma multimodale che include esercizi di warm up/aerobici, esercizi di rinforzo muscolare, di controllo motorio e stretching. Inoltre sono stati inclusi esercizi individuali in base alle esigenze di ogni singolo partecipante e un programma di esercizi a casa. Questi esercizi sono stati applicati seguendo le miglior evidenze pratiche secondo gli autori dello studio.

Il protocollo di terapia manuale utilizzato nello studio di Abbott et al è composto prevalentemente da tecniche volte a modificare la qualità e la quantità di movimento dell'articolazione e dei tessuti molli ad essa associati. Sono stati inoltre inclusi interventi di terapia manuale individuale in base alla condizione fisica di ciascun paziente. Gli autori dello studio definiscono la terapia manuale come l'applicazione di forze manuali applicate da personale esperto volte a modificare la qualità e la gamma di movimento dell'articolazione bersaglio e strutture dei tessuti molli.

Ogni partecipante dei tre gruppi intervento si è sottoposto a 9 sessioni di trattamento di circa 50 min: sette nelle prime nove settimane e due sessioni di richiamo alla sedicesima settimana.

Lo studio di *French* [39]compara invece un intervento di esercizio terapeutico ad un intervento che include sia esercizio terapeutico che terapia manuale. È presente inoltre un gruppo intervento in lista di attesa, i cui partecipanti dopo nove settimane di follow up vengono randomizzati in uno dei due gruppi intervento.. Il gruppo esercizio terapeutico ha partecipato a 6-8 sessioni di fisioterapia individuale per 30 minuti per oltre 8 settimane. È stato utilizzato un protocollo semistrutturato che forniva indicazioni sulla prescrizione degli esercizi e la progressione, tali esercizi potevano inoltre essere personalizzati in base alle condizioni fisiche dei singoli pazienti risultate dalla valutazione. Gli esercizi erano mirati ad aumentare il ROM, la stabilità dell'anca e la forza muscolare, tramite il rinforzo iniziale a basso carico e in posizione di scarico per poi aumentare il carico e cambiare posizione. I muscolo bersaglio principali sono stati i glutei, che sono comunemente atrofizzati nell'OA di anca. Inoltre un programma di esercizi da svolgere a casa completava il trattamento più

l'invito a svolgere esercizio aerobico come cammino, bicicletta o nuoto per almeno 30 min 5 giorni a settimana.

Il secondo gruppo intervento (ET+TM) ha partecipato ha 6-8 sedute individuali di fisioterapia di 45 minuti per un periodo di 8 settimane. Le sedute includevano esercizio terapeutico svolto per 30 minuti(come precedentemente descritto) e 15 minuti di terapia manuale. Il trattamento di terapia manuale era basato sull'esecuzione di non più di 5 tecniche, durante la sessione individuale, scelte in base al dolore, rigidità e restrizione di movimento che presenta ogni singolo paziente. L'RCT di *Brantingham* [40]è il solo incluso in questa revisione che compara invece due modalità di terapia manuale in aggiunta all'esercizio terapeutico. Un gruppo è sottoposto a terapia manuale e manipolazione (MMT) rivolta in modo specifico all'articolazione dell'anca che include manipolazione, mobilizzazione, stretching attivo-assistito pre e post trattamento. L'altro gruppo oltre al trattamento descritto sopra include MMT rivolto a tutta la catena cinetica dell'arto inferiore, quindi manipolazione e mobilizzazione lombo sacrale, di ginocchio, caviglia e piede. Trattamento descritto in modo più approfondito all'interno dello studio stesso. Per entrambi i gruppi il trattamento include esercizi aerobici in assenza di dolore con incremento graduale e l'avviso di mantenersi attivi con attività aerobica. Nessun trattamento è stato fornito tra la fine della fisioterapia (quinta settimana) fino al momento del follow up di tre mesi successivi L'obiettivo di questo studio è quello di determinare l'efficacia a breve termine di un trattamento di MMT più esercizio rivolto oltre che all'anca anche a tutta la catena cinetica dell'arto inferiore, rispetto al solo trattamento di MMT più esercizio rivolto in modo specifico all'anca. Tutti i partecipanti di entrambi i gruppi hanno ricevuto nove sessioni di trattamento per un periodo di 5 settimane.

L'obiettivo dell'RCT di *Poulsen* [41]è quello di studiare l'efficacia di un programma di educazione con o senza l'aggiunta di un intervento di terapia manuale comparandoli con un minimo intervento di controllo. I pazienti randomizzati vengono cosi suddivisi in tre gruppi. I pazienti in tutti e tre i gruppi ricevono l'istruzione di non avviare o modificare l'uso di farmaci antidolorifici durante il periodo di intervento di sei settimane. Il programma di educazione è stato svolto da un fisioterapista che aveva ricevuto una informazione specifica per tale insegnamento. Tale programma include un totale di 5 sessioni: una personale iniziale intervista, tre sessioni di gruppo e un colloqui di follow up. Ogni paziente riceve un foglio di carta con le raccomandazioni per attività della vita quotidiana e esercizi di stretching, di equilibrio e mobilità dell'anca da svolgere a casa.

In questo studio il programma di terapia manuale per il gruppo sottoposto a TM+PE è stato sviluppato

dallo stesso Poulsen che ha incluso tre differenti tecniche: TPPR, MET, joint mobilization.

La terapia è individualizzata secondo i risultati che ha dato la valutazione, prendendo in considerazione il dolore che producono i trigger point e il rom ridotto per ciascun movimento. La

durata della sessione del trattamento è di 15-25 min per due volte la settimana, per sei settimane. I pazienti ricevo le tre seguenti tecniche: TPPR, MET e manipolazione.Lo scopo della tecnica trigger point pressure release è quello di ottenere desensibilizzazione muscolare e rilassamento dei punti trigger tramite pressione meccanica digitale. I muscoli posteriori e laterali dell'anca sono palpati al fine di individuare punti grilletto, a questo punto la pressione viene applicata finchè il paziente non riferisce una riduzione del dolore. Questo è normalmente realizzato in 1-3 minuti.

Altra tecnica presa in considerazione da Poulsen nel suo RCT è la MET(tecnica ad energia muscolare).

Queste tecniche sono una metodologia di diagnosi e trattamento manipolativo in cui i muscoli del paziente sono la parte attiva, intrinseca. Tutto si effettua da posizioni ben precise e controllate, con direzioni che seguono assi determinati e contro una resistenza specifica, più o meno intensa, da parte dell'operatore. Si agisce secondo una serie di meccanismi riflessi e si sfrutta la contrazione del muscolo al fine di ottenere il successivo rilasciamento e aumento del ROM. La manipolazione ha lo scopo di influenzare la muscolatura dell'anca e la congiunta capsula tramite una forza eseguita ad alta velocità e minima ampiezza (HVLA). Il terapista pone l'articolazione in una posizione specifica in base alla restrizione di movimento e sensazione di end-feel individuati. Quando si arriva alla restrizione di movimento e quindi alla barriera, viene applicato il thrust tramite una forza manuale sufficiente a determinare cavitazione dell'articolazione. I movimenti combinati sono eseguiti in: flessione con rotazione interna, flessione con rotazione esterna e flessione con movimento di abduzione. I pazienti che appartengono al gruppo di minimo intervento ricevono un opuscolo comprendente un programma di allungamento, lo stesso dato al gruppo PE, e ricevono 5-10 min di istruzioni su tale programma, inoltre viene loro consigliato di non avviare o modificare l'uso di farmaci antidolorifici.

Di seguito è stata creata una tabella che mette a confronto gli studi RCT.

Tabella RCT inclusi

AUTORE/ANNO	PARTECIPANTI	INTERVENTO/CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee	Totale pz randomizzati n.206 con OA di anca e di ginocchio in accordo con i criteri dell'ACR Età media 66 anni	TM: terapia manuale +esercizi attivi da eseguire a casa 3v/settimana	 Outcome primario WOMAC (a un anno di follow up) Outcome secondari Dolore 	 Ad un anno differenza stastisticamente significativa tra il gruppo TM vs Usual Care (P=0.03) Ma non significativa per il gruppo ET vs Usual Care
Abbott et all (2012)	TM: terapia manulae n =54 pz abbandoni n =3 pz	 ET: Esercizio multimodale supervisionato -warm -esercizi aerobici 	Funzione fisica -timed up and go test -30-s sit to stand test, - 40 m self paced walk test	 (P=0.061) Tutti i gruppi intervento miglioravano ma solo il
PEDRO 8/10	 ET: esercizio terapeutico n = 51 pz abbandoni n = 2 pz TM+ET: n.pz= 50 pz abbandoni n=5 pz 	-di forza -stretching -di controllo neuromuscolare	valutazione globale del pz	gruppo TM + Usual Care raggiungeva una riduzione clinicamente significativa rispetto alla baseline (> 28 punti alla WOMAC)
	GC: gruppo controllo n=51 pz abbandoni n =4 pz Totale pz inclusi nell'analisi= 206 Sottoposti a 9 sessioni di trattamento	Ed esercizi da svolgere a casa 3v/settimana		TM + ET non sembrano aver prodotto miglioramenti statisticamente significativi negli outocome
	(7 nelle prime tre settimane e 2 alla sedicesima settimana)	TM+ET: terapia manuale ed esercizio. Durata trattamento 50 min		Negli out come secondari tutti i gruppi di fisioterapia in aggiunta alla usual care

		GC: usual care senza nessun	miglioravano
Fo	ollow up: baseline,9 sett,6 mesi e	trattamento aggiuntivo	
	n anno		

Effect of Physical Therapy on Pain and Function in Patients With Hip Osteoarthritis	Totale pz randomizzati n.102 Con OA secondo I criteri dell'American College of Reumatology	 GI: i pz sono sottoposti a tecniche di terapia manuale che includono: Manipolazione mobilizzazione anca e lombare 	 Outcomes primario (a 13 settimane) VAS WOMAC 	un trattamento fisioterapico multimodale rispetto allo sham non conferisce maggiori benefici, sia in termini di dolore che funzionalità.
A Randomized Clinical Trial Bennel et al (2014)	Età > o uguale a 50 anni GI: terapie fisiche n = 49 pz	- massaggio connettivale - stretching - esercizi a casa(4 volte a settimana) - educazione e consulenza - fornitura del bastone se necessario	Outcomes secondari:VASHOOSAssessment of quality life	Entrambi i gruppi hanno comunque ottenuto risultati in termini di dolore e funzionalità statisticamente significativi.
PEDRO 9/10	 abbandoni n.7 GC: trattamento sham n = 53 pz 	Esercizi a casa eseguiti tre volte a settimana durante i 6 mesi al follow up	 efficacia percepita dal paziente (dolore e funzione) -PCS(pain catastrophizing scale 	Complessivo miglioramento del dolore dimostrato a: 13 settimane Nel 52% dei pz del GC rispetto al 48% del GI
	abbandoni n = 12 pz Tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi primaria Durata trattamento 12 settimane	GC: trattamento sham include: ultrasuono inattivo gel applicato dal terapeuta in regione antero-posteriore dell'anca applicazione del gel da parte del pz 3 volte a settimana durante i 6 mesi	 - PASE(measure by the the physical Activity for Elderly -n.di giorni in cui viene usato il bastone 	 - 36 settimane Nel 38% del GI rispetto al 36% del GC Complessivo miglioramento funzionalita a: - 13 settimane Nel 52% GI rispetto al 40% del GC - 36 settimane

Follow up a 13 settimane e 36		Nel 38%GI rispetto al
		27% del GC
		Otcomes secondari no
		differenze significative
		tra i due gruppi

AUTORE/ANNO	PARTECIPANTI	INTERVENTO/CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Full Kinetic Chain Manual and Manipulative Therapy Plus Exercise Compared With Targeted Manual and Manipulative Therapy Plus Exercise for Symptomatic Osteoarthritis of the Hip Brantigham et al (2012) PEDRO 8/10	Totale di 111 pazienti con diagnosi OA da lieve a moderata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology Età range 40-85 anni GC: targeted hip MMT plus exercise n = 58 pz abbandoni = 3 GI: full kinematic chain MMT plus exercise n = 53 pz abbandoni = 7 Durata trattamento 5 settimane (9 sessioni)	• GC	Outcome primario: WOMAC Outcomes secondari: Harris Hip Score Overall therapy effectiveness	Comparando I due gruppi non ci sono differenze statisticamente e clinicamente significative sia nell'outcome primario che secondario a 5 settimane di follow up e 3 mesi follow up. WOMAC p=0.45 HHS p=0.79

Exercise and Manual Physiotherapy Arthritis Research Trial (EMPART) for Ostearthritis of the Hip	Totale pz randomizzati n.131 con OA d'anca in accordo con i criteri dell'ACR Età 40-80 anni	 ET: durata del trattamento 30 min Esercizi personalizzati in base alle condizioni dei singoli pz, mirati ad aumentare ROM, stabilità dell'anca e forza muscolare 	Outcome primario: WOMAC Outcome secondary phisical function 5 times sit to stand test 50 foot walk test -ROM(goniometro)	non ci sono state differenze significative tra il gruppo ET e ET+TM a 9 e 18 settimane sia per quanto riguarda WOMAC PF che per gli atri out come secondari eccetto soddisfazione del
French	• ET: esercizio terapeutico N = 45 pz	 Esercizi di rinforzo a basso carico in posizione di scarico per poi aumentare il carico e cambiare posizione 	-FABER -dolore	paziente(p=0.02)
(2013)	ET+TM: esercizio terapeutico+terapia manuale	- Programma di esercizi a casa	- MQS	a 9 settimane ci sono significative differenze tra WCG comparato con il
PEDRO 8/10	N = 43 pz • WCG: waitlist control group N = 43 pz	pz incoraggiati a intraprendere esercizi aerobici	-SF-36 -HADS(hospital anxiety and depression scale	gruppo ET e ET+TM negli otucome: WOMAC PF (P=0.002)
	(a 9 settimane di follow up questi pz vengono randomizzati, 22 nel gruppo	(cammino,cyclette,nuoto) per 30 min minimo,5 giorni a settimana	-PGA(patient global assessment)	Aggregate ROM (P=0.001)
	ET+TM e 21 nel gruppo ET) Durata trattamento 8 settimane (8 sessioni) Follow up a 9 e 18 settimane	-informazioni verbali e scritti riguardo lo svolgimento degli esercizi e attività aerobica		No differenze significative negli altri outcome
		• ET+TM: durata		

		trattamento 45 min 30 min esercizio terapeutico 15 min TM che comprende mobilizzazione generale e non più di 5 tecniche mirate alla riduzione di dolore,stiffness e aumento restrizione di movimento		
Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: a randomized clinical trial. Hoeksma et al et al (2004) PEDRO 8/10	Totale di 109 pz con diagnosi di OA di anca secondo i criteri dell'ACR • GI: Terapia manuale n = 56 pz età 72±7 abbandoni n=12 • GC: Esercizio terapeutico n.= 53 pz età 71±6 abbandoni n=9	 GI Stretching (10-15 minuti per due volte) Tecniche di Trazione (eseguite in base alla limitazione del ROM di ciascun pz) GC Trattamento individualizzato che include: esercizi attivi con attrezzi, treadmill o cycling, walking exercise Mobilizzazione passiva 	Out come Primario: miglioramento generale percepito dal pz(misurato solo a 5 settimane) Secondari: Pain (VAS) Funzionalita dell'anca - Harris Hip score - Walking test Walking speed ROM (Goniomentro)	 Out come primario: nel GI migliora l'81% dei pz rispetto al GC dove migliora il 50% dei pz Out come secondari Differenze statisticamente significative del GC rispetto al GI si evidenziano solo nell' SF- 36 role physical functioning a 5 settimane di Follow up (ma non clinicamente rilevanti) GI ha invece ottenuto cambiamenti significati rispetto al GC a: Harris hip score a 5-17 e 29 settimane di follow up

	Durata trattamento 5 settimane (9 sessioni) Follow up a 5-17-29 settimane	dell'anca - Stretching In entrambi i gruppi educazione e promozione dell'attività fisica in generale	Qualità della vita (SF-36)	 Walking speed a 5 e 17 settimane di follow up ma non a 29 sett Pain walking VAS e ROM (gradi in flesso estensione) a 5-17 e 29 settimane di follow up
Patient education with or without manual therapy compared to a control group in patients with osteoarthritis of the hip. A proof-of principle three-arm parallel group	Totale partecipanti randomizzati =118 Con OA clinica e radiografica unilaterale.	GI: istruiti da una fisioterapista Il programma comprende 5 sessioni(2 individuali e 3 di gruppo) -presentazione in power poin e modelli anatomici utilizzati come sussidi	 Out come primario NRS (dolore percepito dal paziente Outcomes secondari: HOOS Miglioramento	Out come primario NRS -no differenze tra GI e GC a tutti e tre i follow up sulla riduzione del dolore
E.Poulsen et al (2013) PEDRO 8/10	Età range 40-80 anni Randomizzazione di tre gruppi: • GI: patient education N =39 pz esclusi=2 abbandoni=1	didattici -consegnato un paper con raccomandazioni per le ADL e esercizi di stretching,equilibrio e mobilità dell'anca domiciliari.	- ROM passivo - uso di farmaci antidolorifici a 12 mesi - intervento di anca entro il periodo di follow up di 12 mesi	 -Il gruppo PE+MT mostra sia una differenza rilevante clinicamente di 1.9 punti comparata con GI sia con il gruppo GC (P=0.026) Outcome secondari a sei settimane
	PE+MT: patient education	• PE+MT: - Educazione del paziente		-Differenze significative sono state rilevate tra i tre gruppi per

+ manual therapy	-trigger point release therapy	HOOS subscales pain,	
N = 43 pz	-muscle Energy technique	funzionalità nello sport e Qo	oL
esclusi=5		ma non nell'HOOS subscales	S
abbandoni=4	-joint manipulation	sumptoms e ADL	
• GC: minimo intervento n. =36 abbandoni =4 Durata trattamento 6	Durata trattamento 15-25minuiti due volte a settimana	-HOOS PE+TM risultati clinicame statisticamente rilevanti rispetto al gruppo GC	ente e
settimane	• GC:		
Follow up: a 3 mesi e un anno	-opuscolo che include un programma di stretching uguale al GI -10 min di istruzione sul programma	-miglioramento percepito paziente a 6 settimane il 76.5% dei pz PE+MT ha riscontrato miglioramento rispetto al 22.2%dei pz de e i 12.5% del GC	0

5.DISCUSSIONE

Per analizzare l'efficacia dei vari trattamenti, nei diversi studi sono state analizzate differenti misure di outcome. Tra i questionari di valutazione, quello maggiormente utilizzato è la WOMAC, ritenuta una misura affidabile, valida e sensibile in persone con OA di anca. È stata utilizzata nello studio di Brantingham, Bennel, French e Abbott. Altri questionari di valutazione utilizzati sono stati l'SF-36, SF-12, HOOS.

Altre misure di out come, utilizzate negli RCT selezionati, raccomandate dall' OMERACT.OARSI guidelines sono: dolore (indagato tramite VAS o NRS), ROM, performance fisica (che prevede l'utilizzo di diversi test funzionali) e valutazione globale del paziente.

Lo studio di *Bennel* [36]confronta un intervento di fisioterapia multimodale con un trattamento sham, utilizza come misure di out come primario dolore (VAS) e WOMAC. Il trattamento multimodale include terapia manuale, educazione ed un programma di esercizi multimodale. In questo caso lo studio dimostra che le differenze trai due gruppi per i seguenti outcome non sono statisticamente significative. La differenza media tra i gruppi è stata di 6,9 mm per il dolore (95% CI-3.9 A 17,7) e 1,4 unità per la funzionalità (95% CI -3.8 a 4.5), entrambi quindi a favore del trattamento simulato. Nonostante l'assenza di differenze significative tra i gruppi, ci sono comunque miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi a 13 e 36 settimane di follow up in ciascun gruppo per quanto riguarda gli out come primari. Mentre per gli out come secondari non ci sono differenze tra i due gruppi, ad eccezione del balance step test che ha dato risultati a favore del gruppo di trattamento attivo a 13 settimane di follow up. I risultati ottenuti dal trattamento sham, che include stimolazione tattile e la comunicazione incentrato sul paziente, si traducono in miglioramenti clinici rilevanti quali feedback soggettivo di riduzione del dolore e aumento della funzione riferiti dal pazienti, che sono quindi equivalenti ai risultati che si possono ottenere da un trattamento di fisioterapia multimodale. Questo risultato può essere spiegato se si prende in considerazione l'influenza che hanno gli effetti psicosociali sull'efficacia del trattamento di OA di anca. Componenti come la fiducia del paziente nel trattamento e la sua efficacia sono noti per conferire maggior validità all'intervento placebo, è dimostrato inoltre che la qualità del rapporto terapeutico fra fisioterapista-paziente influenzano outocome come il dolore e la funzione, inoltre una comunicazione più incentrata sul paziente (ascolto, fornire rassicurazione) migliora questa relationship. E 'essenziale quindi secondo gli autori sfruttare i meccanismi psico-sociali e contestuali accanto a considerazioni di trattamento tradizionali per ottimizzare il risultato della terapia.

Lo studio di *Abbott* [38] dimostra che, sia la terapia manuale che l'esercizio terapeutico in aggiunta all'usual care produce miglioramenti significativi sul dolore e funzione fisica, nei pazienti con moderata/grave OA di anca e ginocchio, che si mantengono ad un anno di follow up. L'analisi intention to treat fatta per tutti i partecipanti indica una differenza statisticamente significativa alla WOMAC ad un anno di follow up a favore del gruppo TM più usual care rispetto al gruppo di sola usual care. Mentre il gruppo usual care più esercizio terapeutico ha mostrato significativi risultati nei tre test di performance fisica (time up and go test, 30-s sit to stand test, 40 m self-paced walk time). Gli effetti dei tre interventi fisioterapici sul punteggio WOMAC non sono statisticamente differenti fra i pazienti affetti da OA di anca rispetto ad OA di ginocchio, inoltre la percentuale di pazienti che si è sottoposta ad intervento di protesi ad un anno di follow up non differisce tra i tre gruppi intervento. La combinazione di esercizio fisico e terapia manuale non è migliore rispetto ad un singolo intervento, questo secondo l'autore perché un intervento combinato potrebbe non essere vantaggioso somministrarlo in una singola sessione di trattamento, che ha una durata standard. Quindi avere minor tempo a disposizione sembra andare a ridurre l'efficacia del trattamento stesso. In conclusione lo studio dimostra che la terapia manuale fornisce miglioramenti clinicamente significativi in termini di dolore, così come l'esercizio sui test di performance e questionari autoriferiti dai pazienti che non sono andati incontro a chirurgia sostitutiva dell'articolazione. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli dell'RCT di Hoeksma et al., dove si dimostra che un trattamento di TM è superiore ad esercizio terapeutico. Nonostante lo studio di Abbott non ha come obiettivo quello di confrontare i due interventi (TM verso esercizio terapeutico) e non è stata quindi eseguita un'analisi statistica, in termini di risultati la WOMAC ha comunque fornito una maggior riduzione di punteggio nel gruppo TM rispetto ad esercizio.

L'RCT di *Hoeksma*et al mostra che dopo un trattamento di 5 settimane l' 81% dei pz sottoposti ad un intervento di terapia manuale ha ottenuto un miglioramento sull'outcome primario (miglioramento generale percepito dal paziente) rispetto al 50% dei pz del gruppo sottoposto all' esercizio terapeutico. Il gruppo di TM ha mostrato miglioramenti significativi negli out come secondari Harris hip score (mantenuti a 5, 17 e 29 settimane di follow up) e walking speed (miglioramenti mantenuti a 5 e 17 settimane di follow up ma non a 29). Inoltre l'analisi dei risultati sugli impairments ha dimostrato miglioramenti in termini di riduzione di dolore, rigidità e aumento del ROM nel gruppo di TM comparato con quello di esercizio terapeutico. Risultati mantenuti a 3 mesi e 6 mesi dal termine del trattamento. L'unico outcome (su un numero > a 10 test per la valutazione della performance fisica) a favore del gruppo esercizio terapeutico è stato l'SF-36 sottoscala funzione fisica a 5 settimane di follow up, ma non è stato ritenuto clinicamente rilevante dagli autori dello studio. Una limitazione di questo studio può essere il numero relativamente elevato di pazienti che sono andati incontro ad un intervento di arto protesi d'anca durante il

periodo di follow up (9 per ciascun gruppo), tuttavia in conclusione non sono state trovate differenze sulla base dell'intention to treat e l'analisi pre-protocollo.

Inoltre è stato standardizzato il numero di sessioni del trattamento al fine di garantire un equa esposizione del terapeuta in entrambi i gruppi. A detta degli autori si potrebbe pensare che le sessione di esercizio terapeutico sono poche al fine di ottenere ottimi risultati, ma in letteratura non c'è un consenso sul numero e la frequenza delle sedute di esercizio. Inoltre confrontando i risultati dello studio di van Baar (il quale protocollo è risultato efficace) con gli out come del gruppo esercizio dello studio di Hoeskman, questi sono risultati simili. In conclusione un programma di terapia manuale è considerato superiore rispetto all'esercizio terapeutico, inoltre gli effetti della TM sono mantenuti a sei mesi dal trattamento.

L'obiettivo degli studi di Hoeskman e Abbott non era quello di confrontare un intervento di TM verso un intervento sham come l'RCT di Bennel, ma i risultati dei primi due studi a favore di un intervento di TM possono essere ritenuti in lieve disaccordo con lo studio di Bennel. Se infatti prendiamo in considerazione dettagliatamente lo studio di Abbott notiamo che il gruppo usual care +TM ha ottenuto risultati clinicamente e statisticamente significativi alla WOMAC rispetto alla sola usual care. Mentre i risultati dello studio di Bennel sono a favore del trattamento sham negli out come primari (VAS e WOMAC), dimostrando che un trattamento multimodale non conferisce maggior beneficio.

Una possibile spiegazione di tale risultato può essere dovuta alla differenza che c'è tra i due studi nel tipo di intervento, nello sham dello studio di Bennel è comunque presente la figura del terapeuta che è a contatto con il paziente per dieci sessioni di trattamento per una durata di 12 settimane, si sviluppa quella che un' alleanza terapeutica, in grado di influenzare gli out come quali funzione fisica e dolore. Nello studio di Abbott il gruppo sottoposto alla sola usual care non è sottoposto a nessun trattamento eccetto qualche cura di routine da parte del medico di base. Inoltre nello studio di Abbott,il gruppo intervento oltre che a tecniche di TM è sottoposto ad altri tipo di intervento come esercizio terapeutico, quindi in realtà non si va a comparare un reale intervento di solo TM con un intervento sham.

Nello studio di *French* [39] come misura di out come primario viene utilizzata la WOMAC Liker version (PF sub scale). Non ci sono differenze significative a 9 settimane di follow up (mean difference, .09; 95% confidence interval [CI] _2.93 to 3.11) e 18 settimane (mean difference, .42; 95% CI, _4.41 to 5.25), tra il gruppo sottoposto al solo esercizio terapeutico e il gruppo sottoposto ad esercizio terapeutico + TM. Simili risultati tra i due gruppi sono stati riscontrati per gli outcome secondari quali: performance fisica (che include il 5 times sit-to-stand test e 50-foot walk test), ROM attivo, dolore (NRS), stato di salute generale misurato tramite la SF-36 e HADS (Hospital Ansiety and Depression Scale) e PGA (Physician Global Assessment, usando 7-point scale).E'

stata invece riscontrata una differenza significativa sulla misura di outcome secondaria quale la soddisfazione del paziente (P=0.02) a favore del gruppo esercizio terapeutico+TM.

I risultati di questo studio sono paragonabili a quelli dello studio di Abbott dove appunto si dimostra che la combinazione di esercizio fisico più terapia manuale non è migliore rispetto ad un singolo intervento. Tali risultati possono però essere ritenuti in conflitto con lo studio di Hoeksman et al., che mette a confronto un intervento di sola terapia manuale rispetto all'esercizio terapeutico, piuttosto che in aggiunta all'esercizio terapeutico. Hoeksma trova che la TM da sola ha un effetto superiore in termini di dolore, funzione e PGA comparato con l'esercizio terapeutico. Secondo French questa incongruenza nei risultati può essere dovuta alla diversità di tecniche usate nei vari studi, mentre infatti Hoeskma utilizza manipolazioni ad alta velocità, French utilizza tecniche di mobilizzazione. Inoltre gli autori sottolineano come l'eterogeneità del campione sia in termini di età che in termini di gravità clinica, possono aver attenuato gli effetti del trattamento.

Entrambi i gruppi intervento ottengono miglioramenti nell'outcome PF self reported, ROM e miglioramento percepito dal paziente, rispetto al gruppo di controllo a 9 settimane.

I partecipanti al gruppo controllo hanno avuto una riduzione del punteggio WOMAC a 9 settimane di follow up rispetto alla baseline. La non cecità tra i partecipanti può aver introdotto una misura di bias cognitiva, che può verificarsi con i risultati soggettivi riferiti dai pazienti, in cui i partecipanti del gruppo di controllo riportano risultati negativi a causa della delusione per non ricevere l'intervento ma può riguardare anche l'inclusione di pazienti con sintomi gravi.

Lo studio di *Poulsen* [41]utilizza come misura di out come primario il dolore riferito dal paziente (11-box NRS) subito dopo le sei settimane di trattamento. I pazienti che hanno riferito una riduzione del dolore per ciascun gruppo dopo le sei settimane di trattamento rispetto alla baseline sono stati rispettivamente 8 per il gruppo educazione, 7 per il gruppo intervento e 21 per il gruppo educazione + terapia manuale (P<0.001).

Non ci sono invece differenze statisticamente significative tra i tre gruppi per l'outcome primario ma confrontando il gruppo educazione + terapia manuale verso il gruppo controllo, il primo ha ottenuto una riduzione del dolore di 1.9 in termini di punteggio rispetto al gruppo controllo. Per gli outcome secondari a sei settimane di follow up il gruppo educazione +terapia manuale mostra un risultato statisticamente e clinicamente rilevante nell'HOOS (tutte le sottoscale) rispetto al gruppo controllo (P<0.05) Non ci sono differenze significative tra i due gruppi in termini di ROM. Escludendo dall'analisi i pazienti che sono andati incontro a protesi d'anca, il gruppo educazione +terapia manuale comparato al gruppo controllo, negli outcome NRS (P=0.026) e HOOS mantiene i risultati a dodici mesi dal trattamento. Non sono state rilevate differenze comparando il gruppo educazione al gruppo controllo ai diversi follow up. Secondo gli autori dello studio la riduzione del dolore e gli improvement raggiunti in tutte le sottoscale della HOOS posso

avere diverse spiegazioni, una di questa può essere il contributo dato dalla componente fisica della terapia manuale e il suo effetto placebo. Inoltre il gruppo educazione + terapia manuale ha ricevuto 12 sessioni in più di trattamento rispetto al gruppo educazione e minimo intervento, introducendo così il rischio di bias di attenzione. I risultati di questo studio possono comunque dirsi in accordo con quelli dello studio di Hoeksma et al e Abbott et al.

I risultati dello studio di *Brantingham* [40] dimostrano che non ci sono differenze statisticamente e clinicamente significative quando si confronta il gruppo sperimentale (MMT completa della catena cinematica più esercizio fisico) con il gruppo di confronto (mirata MMT dell'anca più esercizio fisico) a tre mesi di follow up in pazienti con lieve e moderata OA di anca e caratteristiche simili alla baseline.

Come outcome primario è stata utilizzata la WOMAC includendo i parametri dolore, rigidità articolare e funzione. Non ci sono differenze significative tra i due gruppi per questo outcome (P=0.45). Confrontando invece i dati alla baseline con quelli del follow up entrambi i gruppi mostrano miglioramenti (anche se una minima differenza) a 5 settimane e 3 mesi di follow up. Outcome secondari sono Harris Hip Score (utilizzata la scala con 10 item e l'altra misura include i miglioramenti percepiti dal paziente (OTE, overall therapy effectiveness) rispettivamente attraverso due scale (15-point e 7-poin). Nella misura di outcome OTA non ci sono differenze significative (P=0.88). Se si analizzano singolarmente i risultati dei due gruppi si osserva che nel gruppo sottoposto a target di MMT più esercizio i pazienti che riferiscono miglioramenti sono 72 contro i 28 che non ne hanno ottenuti. Nel gruppo sottoposto a MMT completa della catena cinematica sono 66 i pazienti che hanno riferito miglioramenti mentre 34 quelli che non hanno ottenuto giovamento. L'HHS non ha dato risultati significativi, confrontando il punteggio della baseline con quello 5 settimane c'è stato un lieve miglioramento in entrambi i gruppi ma non statisticamente significativo (P=0.79). Miglioramenti che si mantengono anche a 3 mesi di follow up.

l'obiettivo principale dello studio era quello di confrontare due approcci di terapia manuale che dai risultati si dimostrano non essere diversi tra loro in termini di risultato.

Lo studio dimostra che i cambiamenti osservati all'interno dei due gruppi sembrano mantenersi fino a 3 mesi di follow up senza l'aggiunta di ulteriori trattamenti, anche se non ci sono prove di efficacia, questo risultato fornisce una comprensione del potenziale beneficio della MMT. Lo studio di Brantingham è stato inserito anche all'interno di una revisione sistematica (Romeo et al., 2013) dove lo scopo era quello di analizzare il ruolo della terapia manuale e dell'esercizio terapeutico nel trattamento dell'OA di anca. La revisione include 10 RCT, 8 relativi all'esercizio terapeutico e 2 RCT relativi alla terapia manuale, questo a dimostrazione del fatto che gli studi presenti in letteratura per quanto riguarda la TM sono ancora pochi. I risultati di tale revisione sono in accordo con l'RCT de Brantingham dove appunto gli autori concludono dicendo che un approccio manuale combinato con esercizio fisico rivolto a tutta la catena cinetica dell'arto inferiore non da risultati

migliori rispetto all'approccio focalizzato solo sull'anca. Inoltre la revisione riporta che non è stato possibile identificare il miglior trattamento, né l'intensità, la durata e la frequenza.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare due approcci di TM e non valutare l'efficacia di un intervento di TM rispetto alla baseline. Qundi i risultati che si ottengono da questo RCT rispetto alla baseline ci suggeriscono il potenziale beneficio della TM nell'OA di anca, ma supposizioni riguardo l'efficacia di un singolo intervento di trattamento non possono essere dedotte in quanto nessun gruppo controllo o placebo è incluso nello studio.

Nello studio di *Bezelga* [34] le misure di out come vengono esaminate dopo cinque minuti dal trattamento; un gruppo sottoposto a MWM e l'altro ad un trattamento sham. I risultati confermano le ipotesi degli autori, dimostrando che il gruppo intervento ha ottenuto miglioramenti statisticamente e clinicamente rilevanti rispetto ad un trattamento sham dopo una singola sessione di trattamento MWM.

Come misura di out come primario viene utilizzata l'NRPS. Il dolore all'anca diminuisce immediatamente dopo una singola sessione di MWM nel gruppo intervento in 16 pazienti rispetto ai 2 pazienti del gruppo sham. (P<0.01)

Gli outcome secondari sono ROM in flessione e rotazione interna di anca e performance fisica (timed up and go, sit to stand, 40m self placed wolk test). Anche per questi out come il gruppo intervento ha ottenuto risultati significativi sia statisticamente che clinicamente, rispetto allo sham. Precisamente per il ROM in flessione di anca tutti i pz trattati con MWM hanno ottenuto miglioramenti rispetto agli 11 del gruppo sham (P<0.01), superando la MDC di 1,11°. Per il ROM in rotazione interna i miglioramenti si sono verificati in 16 pz sottoposti a MWM rispetto ai 4 del gruppo sham, superando la MDC di 0,55°. In quest'ultimo non tutti i soggetti sono migliorati, questo è coerente con l'approccio terapeutico secondo il concetto Mulligan, in cui viene eseguita una MWM di prova e se il dolore e/rom migliorano questi sono indizi per continuare. Per i test funzionali, al TUG 15 pazienti del gruppo trattamento hanno ottenuto miglioramenti rispetto ai 3 del trattamento sham (P<0.01). Gli altri due test funzionali (30s Chair Stand e 40m Self Placed Walk) risultano a favore del gruppo intervento.

Secondo gli autori dello studio in una condizione degenerativa come l'OA di anca è plausibile quindi che una singola sessione potrebbe raggiungere una riduzione del dolore clinicamente rilevante ma non l'aumento del ROM come dimostra la rotazione interna in questo studio. È quindi forse necessario un periodo di trattamento più lungo per aumentare il ROM. I risultati positivi ottenuti sui test funzionali nello studio di Bezelga sembrano in contrasto con quelli ottenuti nello studio di Abbott et al., 2013 dove dopo l'applicazione di nove sedute di terapia manuale i pazienti non mostrano miglioramenti significativi sui test funzionali. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i due studi utilizzano tecniche di terapia manuale differenti. Lo studio di Bezelga prende

in considerazione gli effetti della sola MWM e i risultati vengono misurati subito dopo la sessione di MWM, quindi vengono riportati gli effetti di una singola sessione di trattamento che risulta essere inoltre insufficiente come trattamento in problematiche croniche come l'OA di anca, questo è quindi un limite delle studio oltre alla dimensione del campione. Lo studio di Abbott invece ha un follow up a lungo termine, ad un anno. Sarebbe quindi fondamentale eseguire ulteriori ricerche che valutano gli effetti della MWM nel medio e lungo periodo.

Solamente due sono gli studi individuati che confrontano un intervento di TM con sham o placebo (Bennell et al 2014., Bezelga et al 2015). I risultati sembrano essere in conflitto tra loro. In realtà questi studi non possono essere messi a confronto; Infatti lo studio di Bennel non compara un puro intervento di TM con un intervento sham, ma un intervento multimodale che include anche esercizio terapeutico. Mentre lo studio di Bezelga ha come limite,oltre alle dimensioni del campione, il fatto che i risultati sono esaminati subito dopo una singola sessione di trattamento, risultando quindi necessari ulteriori studi che indaghino gli effetti di tale intervento nel lungo termine.

Dai risultati emersi si può inoltre aggiungere che la TM nel trattamento dell'OA di anca risulta più efficace nella misura di outocome WOMAC, mentre si è visto che in tutti gli studi che includono come trattamento anche la combinazione della TM un'altra misura di out come in cui risulta efficace è il miglioramento generale percepito dal paziente.

Dai dati emersi da questa revisione si può notare come negli ultimi anni la ricerca scientifica ha rivolto una maggior attenzione verso l'utilizzo della terapia manuale nelle problematiche di OA di anca. Nonostante ciò risulta che gli studi a disposizioni restano comunque limitati, ed eterogenei tra loro sia per il tipo di trattamento incluso che per i periodi di follow up ed outcome presi in considerazione. Questo lavoro di revisione si è posto come obiettivo quello di valutare l'efficacia della terapia manuale nel menagement di pz affetti da OA di anca. Si è inoltre indagato se la terapia manuale avesse un valore aggiunto rispetto al solo esercizio terapeutico e un'efficacia maggiore rispetto al trattamento sham

Tutti gli studi inclusi sono in accordo fra loro sul fatto che un trattamento di TM dà risultati significativi su out come quali miglioramento generale percepito dal paziente, soddisfazione del paziente e riduzione del dolore. Ci sono invece risultati in contrasto per quel che riguarda il ROM, dove in alcuni studi (Hoeskmaet al, Bezelga et al) si dimostra migliorato mentre nello studio di Poulsen et al non ha dato risultato significativo. Lieve disaccordo sull'efficacia di un trattamento di TM manuale sull'outcome performance fisica, tre studi ne confermano l'efficacia (Hoeskma et al, Poulsen et al, Bezelga et al,) mentre nello studio di Bennel si dimostra che un intervento di esercizio terapeutico dà risultati rilevanti sull'oucome performance fisica rispetto ad un intervento di TM.

Gli studi di French et al., e Abbott et al). dimostrano che terapia manuale unita all'esercizio terapeutico non da un valore aggiunto in termini di risultati rispetto al solo esercizio terapeutico. Per quanto riguarda un trattamento di TM comparato con intervento sham o placebo e quale dei due sia superiore in termini di risultati la ricerca scientifica non è in grado ancora di rispondere a tale quesito;

Pertanto i risultati di questa ricerca incoraggiano un intervento di terapia manuale nei pazienti affetti da OA di anca, ma vista l'eterogeneità degli studi, sia nei diversi interventi di TM che includono, sia negli out come presi in considerazione e periodi di follow up ulteriori studi sono necessari al fine di indagare il tipo, la durata, l'intensità e la frequenza del trattamento manuale migliore nella gestione di tale problematica. Inoltre sono necessari ulteriori studi che vadano a comparare un intervento di TM rispetto allo sham e/o gruppo di controllo e che mettano a confronto tecniche di TM diverse tra loro al fine di indagare quale di queste sia più efficace.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCPC and Yuqing Zhang, DSc. Epidemiology of OA. Rheum Dis Clin North Am. 2013 Feb; 39(1): 1–19.
- 2. F. C. Breedveld. Osteoarthritis the impact of a serious disease. Rheumatology 2004; 43 (Suppl. 1): 14-18
- 3. Fernandes L. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. ARD Online First, published on April 17, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2012-202745
- 4. Rossignol M, Leclerc A, Hilliquin P, Allaert FA, Rozenberg S, Valat JP et al. Primary osteoarthritis and occupations: a national cross sectional survey of 10 412 symptomatic patients Occupational and Environmental Medicine 2003; 60: 882-886.
- 5. Goker B. Radiographic osteoarthritis of the hip joint in Turkey. Rheumatol Int 2001; 21:94-6.
- 6. Loeser RF, Shakoor N. Aging or osteoarthritis: which is the problem? Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:653-73
- 7. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991; 34:505–514.[PubMed: 2025304]
- 8. Gelberman RH, Cohen MS, Shaw BA, Kasser JR, Griffin PP, Wilkinson RH. The association of femoral retroversion with slipped capital femoral epiphysis. J Bone Joint Surg Am. 1986;68:1000–1007. [PubMed: 3745237]
- 9. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. Ann Intern Med. 2000; 133:635–646. [PubMed: 11033593]
- 10. Cooper C, Inskip H, Croft P, et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. Am J Epidemiol. 1998; 147:516–522. [PubMed: 9521177]
- 11. Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar JA, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2002; 41:1155–1162. [PubMed: 12364636]
- 12. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Am J Med. 1999; 107:542–548.[PubMed: 10625021]
- 13. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. BMCMusculoskelet Disord. 2008; 9:132. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-132. [PubMed:18831740]
- 14. David T. Felson and Yuqing Zhang. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Athritis & Rheumatism .
- 15. Andrew J Teichtahl Occupational risk factors for hip osteoarthritis are associated with early hip structural abnormalities: a 3.0 T magnetic resonance imaging study of community-based adults. Arthritis Res Ther. 2015; 17(1): 19. Published online 2015 Jan 28. doi: 10.1186/s13075-015-0535-3
- 16. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 59-63.

- 17. Shepard GJ, Banks AJ, Ryan WG. Ex-professional association footballers have an increased prevalence of osteoarthritis of the hip compared with age matched controls despite not having sustained notable hip injuries. Br J Sports Med 2003; 37: 80-1.
- 18. Drawer S, Fuller CW. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. Br J Sports Med 2001; 35: 402-8.
- 19. Bierma-Zeinstra SM, Oster JD, Bernsen RM, Verhaar JA, Ginai AZ, Bohnen AM. Joint space narrowing and relationship with symptoms and signs in adults consulting for hip pain in primary care. J Rheumatol. 2002; 29:1713–1718. [PubMed: 12180735]
- 20. Birrell F, Croft P, Cooper C, Hosie G, Macfarlane GJ, Silman A. Radiographic change is common in new presenters in primary care with hip pain. PCR Hip Study Group. Rheumatology (Oxford).2000; 39:772–775. [PubMed: 10908697
- 21. Birrell F, Croft P, Cooper C, Hosie G, Macfarlane G, Silman A. Predicting radiographic hip osteoarthritis from range of movement. Rheumatology (Oxford). 2001; 40:506–512. [PubMed:11371658]
- 22. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005;64: 669-81.
- 23. Hochberg MC, Altman RD, April KT, 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 (Hoboken). 2012; 64: 465-74.
- 24. W. Zhang Ph.D., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelinesOsteoarthritis and Cartilage (2008) 16, 137e162
- 25. Robertsson O, Wingstrand H, Onnerfalt O. Intracapsular pressure and pain in coxarthrosis. J Arthroplasty 1995;5:632
- 26. Cowan SM, Blackburn MS, McMahon K, Bennell KL. Current Australian physiotherapy management of hip osteoarthritis. Physiotherapy 2010;96:289-95
- 27. Hoeskma HL, Dekker J, Ronday HK, et al.Comparison of manual therapy and exercisetherapy in osteoarthritis of the hip: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2004; 51:722-9.
- 28. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL: Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008, 336(7642):502-503
- 29. Bijlsma JW, Dekker J: A step forward for exercise in the management of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005,44(1):5-6.
- 30. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S:Exercise for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD007912
- 31. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S.Exercise for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3)CD007912
- 32. Krauss I, Steinhilber B, Haupt G, Miller R, Martus P, Janssen P: Exercise therapy in hip osteoarthritis—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 592–9. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0592
- 33. Bennell KL¹Effect of physical therapy on pain and function in patients with hip osteoarthritis: a randomized clinical trial. 2014 May 21;311(19):1987-97. doi: 10.1001/jama.2014.4591.

- 34. Beselga C Immediate effects of hip mobilization with movement in patients with hip osteoarthritis: a randomised controlled trial. Manual Therapy 2016 Apr;22:80-85
- 35. Abbott JH. Mobilization with movement applied to the elbow affects shoulder range of movement in subjects with lateral epicondylalgia. Man Ther 2001; 6: 170-7.
- 36. Collins N, Teys P, Vicenzino B. The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on dorsiflexion and pain in subacute ankle sprains. Man Ther 2004; 9: 77-82
- 37. 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 2013; 29: 87-95.
- 38. Abbott JH 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. Osteoarthritis and Cartilage 2013 Apr;21(4):525-534
- 39. French HPExercise and Manual Therapy Arthritis Research Trial (EMPART) for osteoarthritis of the hip: a multicentre randomised controlled trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2013 Feb;94(2):302-314
- 40. Brantingham JWFull kinetic chain manual and manipulative therapy plus exercise compared with targeted manual and manipulative therapy plus exercise for symptomatic osteoarthritis of the hip: a randomized controlled trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2012 Feb;93(2):259-267
- 41. Poulsen E Patient education with or without manual therapy compared to a control group in patients with osteoarthritis of the hip. A proof-of-principle three-arm parallel group randomized clinical trial. Osteoarthritis and Cartilage 2013 Oct;21(10):1494-1503