



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



**Uso della Terapia Infiltrativa Intra-articolare con
Acido Ialuronico o Plasma Ricco di Piastrine per la
prevenzione della progressione dell'artrosi
dell'anca e del ginocchio**

Raccomandazione di Buona pratica Clinica Assistenziale

Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA)

Uso della Terapia Infiltrativa Intra-articolare con Acido Ialuronico o Plasma Ricco di Piastrine per la prevenzione della progressione dell'artrosi dell'anca e del ginocchio

Società Scientifiche proponente:



in collaborazione con le Società Scientifiche:



**SOCIETÀ ITALIANA
DI ORTOPEDIA
E TRAUMATOLOGIA**



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



1. Sommario

1. COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO	9
2. ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI	11
3. INDICE	15
3.1. INTRODUZIONE E RAZIONALE	15
3.1.1. Definizione ed aspetti clinici dell'osteoartrosi	15
3.1.2. Epidemiologia dell'osteoartrosi	15
3.1.3. Impatto sulla qualità di vita e sui costi sanitari	16
3.1.4. Strategia terapeutica attuale e eterogeneità del trattamento	17
3.1.5. Trattamenti infiltrativi intra-articolari	18
3.2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER	21
3.3. METODI	22
3.3.1. Metodi per lo sviluppo delle RBPCA	22
3.3.2. Metodo sistematico di ricerca	22
3.3.3. Quesiti clinici delle RBPCA	22
3.3.4. Criteri di inclusione ed esclusione	24
3.3.5. Fonti di evidenza e strategie di ricerca	25
3.3.6. Processo di selezioni dell'evidenza	26
3.3.7. Estrazione dei dati	27
3.3.8. Sintesi delle evidenze	28
3.3.1. Valutazione critica delle revisioni sistematiche e rischio di bias degli studi primari	28
3.3.2. Valutazione della certezza delle evidenze e la formulazione delle raccomandazioni	29
3.3.3. Dall'evidenza alla formulazione delle raccomandazioni	31
3.4. SINTESI DELLE EVIDENZE e RBPCA	32
3.4.1. Risultati della ricerca e il processo di selezione degli studi	32
3.4.2. Quesito 1 – Confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi dell'anca	35
3.3.2. Quesito 2 – Confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi dell'anca	92
3.3.3. Quesito 3 – Confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio	125
3.3.4. Quesito 4 – Confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio	184
3.4. REVISIONE ESTERNA	240
3.5. APPLICABILITÀ	240
3.5.1. Fattori facilitatori	240
3.5.2. Ostacoli	241
3.5.3. Suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni ..	241
3.5.4. Potenziale impatto economico delle applicazioni delle raccomandazioni	242

3.6.	AGGIORNAMENTO DELLE RBPCA	242
3.7.	INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI	243
3.8.	REFERENCES	243
4.	ALLEGATI	256

Lista di Tabelle

Tabella 1. Domande di ricerca per la rapida revisione sistematica.	24
Tabella 2. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi dell'anca; acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi.	36
Tabella 3. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica con metanalisi a rete inclusa (artrosi dell'anca; acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi).	37
Tabella 4. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica (con o senza metanalisi), secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	41
Tabella 5. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	45
Tabella 6. Eventi avversi gravi riportati negli studi a basso rischio di bias inclusi nella revisione di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾	52
Tabella 7. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica (con o senza metanalisi), secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	56
Tabella 8. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra triamcinolone e acido ialuronico sugli esiti dell'intensità del dolore, sulla funzionalità e sugli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	59
Tabella 9. Panoramica del bilanciamento tra gli effetti desiderabili e indesiderabili degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi per l'artrosi dell'anca).	64
Tabella 10. Rapporto costo-efficacia incrementale per il trattamento con acido ialuronico (Hylan G-F 20) nel caso di base.	67
Tabella 11. Analisi dell'impatto sul budget di uso dell'acido ialuronico (Hylan G-F 20).	68
Tabella 12. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	94
Tabella 13. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e triamcinolone sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.	101

Tabella 14. Panoramica del bilancio tra i benefici e i rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo o corticosteroidi intra-articolari per l'artrosi dell'anca).	105
Tabella 15. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; acido ialuronico vs. placebo.....	126
Tabella 16. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.....	132
Tabella 17. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità fisica e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.....	137
Tabella 18. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; acido ialuronico vs. corticosteroidi.....	142
Tabella 19. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio. .	145
Tabella 20. Panoramica del bilanciamento tra i benefici e i rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra acido ialuronico e placebo, o tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari, per l'artrosi del ginocchio).	152
Tabella 21. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; plasma ricco di piastrine vs. placebo.	184
Tabella 22. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità fisica, della rigidità articolare e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.....	187
Tabella 23. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; plasma ricco di piastrine vs. placebo.	196
Tabella 24. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e corticosteroidi articolari sugli esiti relativi all'intensità del dolore, alla funzionalità e agli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.	199
Tabella 25. Panoramica del bilanciamento tra benefici e rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo, o tra PRP e corticosteroidi intra-articolari, per l'artrosi del ginocchio).	215

Lista di Figure

Figura 1. Domanda clinica secondo le componenti dell'acronimo PICOS (Popolazione, Interventi, Confronti, Esiti, Disegni di studio).	23
Figura 2. Strategia a fasi per la selezione delle migliori evidenze scientifiche.	27
Figura 3. Diagramma di flusso dei risultati della ricerca sull'evidenza e del processo di selezione degli studi.....	34
Figura 4. Metanalisi sull'intensità del dolore a 3 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi dell'anca.	40
Figura 5. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sull'intensità del dolore a 3 mesi rispetto al placebo.	44
Figura 6. Geometria della rete degli studi inclusi per gli esiti di efficacia e di sicurezza.	48
Figura 7. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sulla funzione fisica a 3 mesi: confronto tra ciascun intervento attivo e il placebo, stratificato per il rischio di bias.	50
Figura 8. Metanalisi del rischio di eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei pazienti con artrosi dell'anca.	51
Figura 9. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sugli esiti di sicurezza rispetto al placebo, dopo l'esclusione degli studi ad alto rischio di bias.....	54
Figura 10. Metanalisi del rischio di eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e metilprednisolone nei pazienti con artrosi dell'anca.....	62
Figura 11. Metanalisi dell'intensità del dolore con il follow-up più vicino a 3 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	129
Figura 12. Metanalisi dell'intensità del dolore con il follow-up più vicino a 6 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	131
Figura 13. Metanalisi degli eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	139
Figura 14. Metanalisi degli eventi avversi gravi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	140
Figura 15. Metanalisi degli eventi avversi locali: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	141
Figura 16. Metanalisi sulla riduzione del dolore (scala VAS): confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	144
Figura 17. Metanalisi sul dolore, sulla funzionalità fisica e sulla rigidità (indice WOMAC - punteggio totale): confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.....	148

Figura 18. Metanalisi sugli eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	149
Figura 19. Costo-efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di AI (BioHA) rispetto alla terapia convenzionale.	156
Figura 20. Rapporto costo-utilità di diverse marche di acido ialuronico intra-articolare rispetto alla terapia convenzionale.....	157
Figura 21. Costo-efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di AI nelle fasi iniziali/moderate e avanzate dell'osteoartrite del ginocchio.	159
Figura 22. Metanalisi sul dolore, sulla funzionalità fisica e sulla rigidità (indice WOMAC – punteggio totale): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.....	186
Figura 23. Metanalisi (sottoscala WOMAC dolore): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	191
Figura 24. Metanalisi sul dolore (scala VAS): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	192
Figura 25. Metanalisi (sottoscala WOMAC di funzionalità fisica): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	193
Figura 26. Metanalisi (sottoscala WOMAC di rigidità): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.....	194
Figura 27. Metanalisi degli eventi avversi: confronto tra il plasma ricco di piastrine e il placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	195
Figura 28. Metanalisi sulla riduzione del dolore: confronto tra plasma ricco di piastrine e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	198
Figura 29. Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base al tipo di PRP: Leukocyte-poor (LP) vs. Leukocyte-rich (LR).	206
Figura 30. Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base al numero di iniezioni di PRP: singola vs. multiple.	207
Figura 31. Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base alla severità radiografica secondo le classi di Kellgren-Lawrence.....	209
Figura 32. Metanalisi sulla funzione sportiva e sull'attività fisica, valutate con il KOOS, tra il PRP e i corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.	210

1. COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

Le presenti Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) sono state prodotte da:

Comitato tecnico scientifico

Prof. Giovanni Iolascon. Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa. Presidente della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)

Prof. Andrea Bernetti. Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa. Segretario Generale della SIMFER.

Panel di esperti

Chair metodologico: Prof. Antimo Moretti, Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Tesoriere della SIMFER.

Co-chair metodologico: Dott.ssa Bruna de Oliveira Ascef. PhD in Public Health, MD. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli. Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva. Unità di Statistica Medica.

Prof. Alessandro de Sire, Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Consigliere di Presidenza SIMFER

Dott.ssa Antonella Celano, Presidente APMARR (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare)

Dott.ssa Tiziana Nicoletti, Responsabile Coordinamento Nazionale - Associazioni dei Malati Cronici – Cittadinanzattiva

Dott. Massimiliano Di Carlo, CNAI (Consociazione Nazionale Associazioni Infermieri)

Dott.ssa Irene Tartarotti, delegata FASTER (Federazioni Associazioni Scientifiche Tecnici Radiologia)

Prof. Biagio Moretti, GISEG (Gruppo Italiano Salute e Genere)

Dott.ssa Roberta Carpenedo, SIAARTI (Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva)

Prof. Marco Paoloni SIAMOC (Società Italiana di Analisi del Movimento in Clinica)

Dott.ssa Monica Torrini SIGG (Società Italiana di Gerontologia e Geriatria)

Dott. Lucio Di Mauro SIMLA (Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni)

Dott. Emilio Romanini SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia)

Dott. Roberto Bortolotti SIR (Società Italiana di Reumatologia)

Prof. Antonio Leone SIRM (Associazione Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica)

Dott. Nicolò Girolimetto SIT (Società Italiana di Telemedicina)

Gruppo di lavoro metodologico

Dott.ssa Bruna de Oliveira Ascef. PhD in Public Health, MD. Laurea in Farmacia. Responsabile metodologico. Co-chair EtD Grade. Valutazione critica, sintesi delle evidenze e applicazione del metodo GRADE. Redazione documentale. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli. Unità di Statistica Medica. Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e di Medicina Preventiva.

Dott. Mario Fordellone. Coresponsabile metodologico. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Unità di Statistica Medica, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva

Dott.ssa Paola Schiattarella. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Unità di Statistica Medica, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva. Supporto alla revisione rapida e sistematica della letteratura e alla sintesi delle evidenze. Redazione documentale.

Prof. Antimo Moretti. Chair EtD Grade. Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Tesoriere della SIMFER.

Dott.ssa Mariangela Airoma. Supporto alle attività di revisione e di sintesi delle evidenze. Redazione documentale. Medico Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione. Dottoranda di Ricerca in Pubblica Amministrazione e Innovazione per la Disabilità e l'Inclusione Sociale – Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli. SIMFER.

Revisori esterni indipendenti

Prof. Marco Invernizzi, Università del Piemonte Orientale.

Dott. Alberto Migliore, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, UOS di Reumatologia.

2. ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI

Artrosi dell'anca / Acido ialuronico intra-articolare (AI)

Quesito 1:

Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

Raccomandazione	Certezze delle prove	Forza della raccomandazione	Considerazioni aggiuntive
<p>Il panel suggerisce che si può tenere in considerazione l'uso dell'acido ialuronico per via intra-articolare in alternativa ai corticosteroidi intra-articolari, previo approfondimento dello stato di salute anteriore della persona affetta da artrosi dell'anca.</p>	<p>Molto Bassa</p>	<p>Condizionata (a favore dell'intervento)</p>	<p>La raccomandazione riflette una certezza molto bassa delle evidenze. L'acido ialuronico può essere associato a benefici a breve termine nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione, sebbene l'entità dell'effetto rimanga incerta e non sempre clinicamente rilevante. Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo appare complessivamente sovrapponibile a quello dei corticosteroidi intra-articolari. Alcune evidenze indirette suggeriscono un possibile aumento del rischio di eventi avversi rispetto al placebo. Tuttavia, tali eventi sono rari, generalmente non considerati correlati al trattamento e di incerta rilevanza clinica. Inoltre, i dati provenienti da confronti diretti nella popolazione con artrosi dell'anca non evidenziano differenze sostanziali nel profilo di sicurezza, sebbene con bassa certezza dell'evidenza.</p> <p>Le evidenze disponibili suggeriscono un profilo costo-efficacia potenzialmente favorevole.</p> <p>Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi appare probabilmente favorevole all'acido ialuronico, pur in presenza di un'elevata incertezza delle evidenze, dell'assenza di risultati conclusivi sugli effetti a lungo termine e della limitata trasferibilità dei dati alla popolazione con artrosi dell'anca. Tali elementi non consentono di formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento.</p> <p>Per questo motivo, la raccomandazione è stata formulata in forma condizionale (debole) a favore dell'intervento, riflettendo l'incertezza delle evidenze, la variabilità della risposta individuale, nonché i valori e le preferenze dei pazienti. Il suo impiego può essere considerato in contesti selezionati, in cui una valutazione individuale può giustificare l'uso.</p>

Artrosi dell'anca / Plasma ricco di piastrine intra-articolare (PRP)

Quesito 2:

Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

Raccomandazione	Certezze delle prove	Forza della raccomandazione	Considerazioni aggiuntive
Il panel suggerisce che si può tenere in considerazione l'uso del plasma ricco di piastrine per via intra-articolare, in alternativa ai corticosteroidi intra-articolari, nelle persone affette da artrosi dell'anca, previo approfondimento dello stato di salute anteriore dell'individuo.	Molto Bassa	Condizionata (a favore dell'intervento)	<p>La raccomandazione riflette una certezza molto bassa delle evidenze, con possibili benefici sul dolore e sulla funzione, ma non sempre consistenti o clinicamente rilevanti. I dati di sicurezza sono limitati e non emergono segnali chiari di un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi.</p> <p>La variabilità metodologica tra gli studi, la limitata trasferibilità alle popolazioni con artrosi dell'anca e l'assenza di dati a lungo termine riducono la robustezza delle stime.</p> <p>Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi appare probabilmente favorevole al PRP, sebbene con variabilità tra gli studi e con effetti non sempre clinicamente rilevanti, in presenza di un profilo di sicurezza complessivamente favorevole.</p> <p>La raccomandazione condizionale a favore riflette tale incertezza, la variabilità della risposta individuale, nonché il ruolo dei valori e delle preferenze dei pazienti.</p> <p>Pertanto, il PRP può essere considerato in casi selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso.</p>

Artrosi del ginocchio / Acido ialuronico intra-articolare (AI)

Quesito 3:

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

Raccomandazione	Certezze delle prove	Forza della raccomandazione	Considerazioni aggiuntive
Il panel suggerisce di considerare l'uso dell'acido ialuronico per via intra-articolare, rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari, previa valutazione approfondita dello stato di salute anteriore della persona affetta da artrosi del ginocchio.	Bassa	Condizionata (a favore)	<p>Le evidenze suggeriscono un beneficio clinicamente rilevante nella riduzione del dolore, osservato in modo più consistente in specifici regimi di somministrazione (2–4 iniezioni), sebbene con variabilità tra gli studi.</p> <p>Gli effetti indesiderabili sono prevalentemente locali, lievi e transitori, e non clinicamente importanti.</p> <p>La raccomandazione riflette una bassa certezza delle evidenze e la presenza di un possibile beneficio, a fronte di effetti indesiderati limitati. Tuttavia, la variabilità delle stime e l'incertezza residua giustificano una raccomandazione condizionale.</p> <p>L'acido ialuronico può essere considerato in pazienti selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso.</p>

Artrosi del ginocchio / Plasma ricco di piastrine intra-articolare (PRP)

Quesito 4:

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

Raccomandazione	Certezze delle prove	Forza della raccomandazione	Considerazioni aggiuntive
<p style="text-align: center;">Il panel suggerisce di considerare l'uso del PRP per via intra-articolare, rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari, previa valutazione approfondita dello stato anteriore della persona affetta da artrosi di ginocchio</p>	<p style="text-align: center;">Molto Bassa</p>	<p style="text-align: center;">Condizionata (a favore)</p>	<p>Le evidenze suggeriscono che il bilancio benefici–rischi appare probabilmente favorevole al PRP, in particolare nei pazienti con artrosi di grado lieve–moderato e con regimi multi-iniettivi (3 iniezioni), sebbene con variabilità tra gli studi e con effetti non sempre clinicamente rilevanti.</p> <p>Gli effetti indesiderabili sono prevalentemente locali, lievi e transitori, senza evidenze consistenti di un aumento di eventi avversi gravi. Tuttavia, i dati di sicurezza restano limitati.</p> <p>La raccomandazione riflette una bassa certezza delle evidenze e la presenza di un beneficio, a fronte di effetti indesiderabili di entità nulla o trascurabili. Tuttavia, la variabilità delle stime e l'incertezza residua giustificano una raccomandazione condizionale.</p> <p>Il PRP può essere considerato in pazienti selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso.</p>

3. INDICE

3.1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

3.1.1. Definizione ed aspetti clinici dell'osteoartrosi

L'osteoartrosi, o artrosi, è una patologia degenerativa articolare complessa che interessa tutti i componenti strutturali articolari e periarticolari, quali ossa, cartilagine, legamenti e muscoli. Clinicamente, si manifesta con sintomi e segni quali dolore, rigidità e limitazione funzionale, incidendo in modo significativo sulla qualità della vita delle persone affette.^(1, 2) Secondo l'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI), l'osteoartrosi è sostenuta da molteplici fattori patogenetici, tra cui lo stress cellulare e la degradazione della matrice extracellulare, entrambi legati a micro e macrotraumi responsabili della degradazione cartilaginea; il rimodellamento osseo e la formazione di osteofiti; e l'infiammazione dell'articolazione interessata.^(3, 4)

In ambito scientifico, l'artrosi viene classificata in primaria e secondaria, in base all'eziologia e ai meccanismi patogenetici. L'artrosi secondaria è associata a fattori identificabili, come traumi o patologie infiammatorie, mentre l'artrosi primaria è considerata una condizione idiopatica che insorge in articolazioni integre, senza una causa apparente né un meccanismo patogenetico chiaro.^(5, 6)

Tra le sedi più frequentemente interessate dall'artrosi vi sono quelle del ginocchio e dell'anca.^(7, 8) Tuttavia, l'osteoartrosi può colpire anche le piccole articolazioni delle mani, con particolare predilezione per l'articolazione trapezio-metacarpale, soprattutto nelle donne.⁽⁹⁾

3.1.2. Epidemiologia dell'osteoartrosi

L'osteoartrosi è una condizione cronica di rilevante impatto globale che interessa oltre 500 milioni di persone.⁽¹⁰⁾ Secondo il *Global Burden of Disease Study (GBD) 2021*, circa il 7,6% della popolazione globale nel 2020, equivalente a circa 595 milioni di individui, conviveva con questa patologia, evidenziando un incremento significativo rispetto al 1990, quando la prevalenza era del 4,8%, e, in particolare, un aumento del 3,5% tra gli adulti di età compresa tra i 30 e i 60 anni.^(11, 12) L'incidenza dell'osteoartrite aumenta progressivamente con l'età, riflettendo l'effetto cumulativo di fattori biomeccanici cronici e di fattori sistemici, come l'obesità e la sindrome metabolica. Le donne sono maggiormente suscettibili allo sviluppo di tale patologia, probabilmente a causa di cambiamenti ormonali e alterazioni biomeccaniche post-menopausa, anche se i meccanismi fisiopatologici non sono ancora del tutto chiariti.⁽¹³⁾ Le regioni ad alta prevalenza di osteoartrosi, standardizzata per età, sono quelle ad alto reddito dell'Asia-Pacifico e del Nord America, mentre le aree a basso reddito, come quelle dell'Africa subsahariana, presentano tassi più bassi. Secondo il GBD 2021, questa disparità potrebbe riflettere un bias di rappresentazione legato alla provenienza dei dati prevalentemente raccolti in paesi ad alto reddito. Tuttavia, tale variazione potrebbe

anche derivare da un'interazione complessa tra fattori genetici, metabolici e stili di vita. Il carico di casi di osteoartrosi è destinato ad aumentare ulteriormente in futuro a causa dell'invecchiamento della popolazione. Si stima che 642 milioni di persone vivranno con artrosi del ginocchio e 62,6 milioni con artrosi dell'anca entro il 2050. ^(14, 15)

In Italia, i dati dell'Annuario Statistico Italiano 2024 dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) collocano l'artrosi e l'artrite tra le malattie croniche più frequenti dopo l'ipertensione arteriosa. Nel quinquennio 2018–2022, la prevalenza è oscillata tra il 14,6% e il 16,4% della popolazione. Nel 2023 la prevalenza nazionale di artrosi/artrite è pari al 14,6%, con valori più bassi nelle regioni del Nord-est (12–13%) e più alti nelle regioni del Sud e nelle Isole (fino al 23,6% in Campania e oltre il 18% in Sicilia, Molise e Sardegna).⁽¹⁶⁾

Dati convergenti emergono anche dall'Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, ⁽¹⁷⁾ che stima una prevalenza di osteoartrosi pari al 18,8% nel 2021, in aumento rispetto al 16,8% rilevato nel 2012. Sono state riscontrate marcate differenze geografiche, con prevalenze più elevate nelle regioni meridionali e insulari: Campania (30,7%), Basilicata (24,1%), Sardegna (23,5%), Puglia (23,3%), Sicilia (22,4%) e Calabria (21,2%). Rilevanti risultano anche le differenze di genere, con una prevalenza del 22,9% tra le donne e del 14,7% tra gli uomini, mentre l'età rappresenta un determinante cruciale, raggiungendo il massimo tra gli over 85 di entrambi i sessi.⁽¹⁷⁾

3.1.3. Impatto sulla qualità di vita e sui costi sanitari

L'osteoartrosi rappresenta una delle principali condizioni croniche responsabili di disabilità e di deterioramento della qualità della vita legata alla salute (HRQoL), con conseguenze significative sia per l'individuo sia per la collettività, in termini sociali ed economici.⁽¹⁴⁾ A livello globale, l'osteoartrosi è associata al 2,19% del totale degli anni vissuti con disabilità (YLD) per tutte le patologie, classificandosi come la quattordicesima causa più frequente di disabilità, con prevalenza in aumento con l'età, coinvolgendo circa un terzo degli individui con età pari o superiore ai 70 anni, fascia nella quale rientra tra le dieci principali cause di YLD. Il carico di disabilità è cresciuto del 9,5% tra il 1990 e il 2020, con il contributo più consistente proveniente dall'osteoartrosi del ginocchio (61%), seguita da quella della mano (24%) e da quella dell'anca (5,5%).

Nelle persone affette da osteoartrosi, il dolore articolare, la rigidità e la limitazione funzionale hanno un impatto negativo significativo sull'HRQoL.⁽¹⁸⁾ Circa l'80% delle persone che convivono con la condizione risultano impossibilitate a svolgere autonomamente le attività quotidiane, determinando una restrizione delle attività e della partecipazione sociale paragonabile a quella osservata nell'artrite reumatoide. Questo comporta, nel tempo, un progressivo isolamento sociale e un crescente bisogno di supporto. ⁽¹⁷⁾

Dal punto di vista economico, l'osteoartrite rappresenta un notevole carico per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Le evidenze disponibili indicano che i costi indiretti dell'osteoartrite, legati a una ridotta produttività lavorativa, all'interruzione anticipata dell'attività professionale e alle assenze per motivi di salute, sono fino a otto volte superiori ai costi diretti.⁽¹⁹⁾ In particolare, il Rapporto Osservasalute 2023⁽²⁰⁾ ha stimato un costo medio di 925 € per paziente/anno a livello nazionale in Italia.

Per quanto riguarda l'impatto sui ricoveri ospedalieri, già nel 2015 è stata superata la soglia dei 100.000 interventi annui di sostituzione protesica primaria e di revisione⁽²⁰⁾. Inoltre, il Report Scheda di dimissione ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute (2018)⁽²¹⁾ ha registrato 180.215 ricoveri per sostituzione di articolazioni maggiori e 12.980 per reimpianto o revisione di protesi di anca o ginocchio, pari complessivamente al 3,1% di tutti i ricoveri ospedalieri e al 6,8% delle giornate di degenza.⁽²¹⁾

3.1.4. Strategia terapeutica attuale e eterogeneità del trattamento

La gestione dell'osteoartrite, una condizione cronica, richiede un approccio multimodale, che può includere terapia farmacologica, riabilitazione, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, interventi chirurgici.⁽²²⁾ Ad oggi non sono disponibili farmaci in grado di modificare la natura dell'osteoartrite. Pertanto, le strategie terapeutiche attualmente impiegate mirano principalmente al controllo del dolore e al miglioramento della funzionalità articolare, con l'obiettivo di favorire il mantenimento della massima autonomia possibile del paziente.^(22, 23)

Le principali linee guida internazionali, come quelle di OARSI, *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), raccomandano un approccio terapeutico graduale e multimodale, che prevede inizialmente interventi conservativi, per poi procedere, in caso di fallimento, a trattamenti più invasivi fino all'intervento chirurgico.⁽²²⁻²⁵⁾ Queste raccomandazioni, basate su revisioni sistematiche e aggiornamenti delle evidenze cliniche, sottolineano l'importanza di un percorso terapeutico progressivo e personalizzato per la gestione dell'artrosi dell'anca e del ginocchio.⁽²²⁻²⁵⁾

Questo approccio progressivo prevede inizialmente l'educazione del paziente, il cambiamento dello stile di vita, come il calo ponderale, e l'esercizio fisico, associati poi all'uso di farmaci (farmaci antinfiammatori non steroidei orali (FANS) o topici) per controllare il dolore. L'utilizzo delle infiltrazioni intra-articolari di cortisone può essere considerato un'alternativa qualora il dolore persista offrendo sollievo sintomatico a breve termine; questo beneficio immediato spiegherebbe la loro crescente adozione, soprattutto quando i trattamenti sistemici risultano inefficaci o controindicati⁽²⁴⁻²⁷⁾.

In Italia ci si rifà principalmente alle raccomandazioni internazionali di EULAR e OARSI, integrate con documenti di consenso nazionali prodotti da società scientifiche come la Società Italiana di Reumatologia (SIR) e la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT). Le linee guida SIR del

2019⁽²⁸⁾ per la gestione dell'artrosi di ginocchio, anca e mano raccomandano un approccio multimodale progressivo, con infiltrazioni intra-articolari indicate dopo fallimento di terapie non farmacologiche e sistemiche; l'AI offre beneficio sintomatico in particolare nell'artrosi del ginocchio (livello evidenza 1-2), i corticosteroidi sollievo rapido per riacutizzazioni dolorose in tutti i casi di OA (livello 2), mentre PRP e cellule staminali mesenchimali mancano di evidenze chiare pertanto devono essere prese in considerazione solo in caso di osteoartrite sintomatica del ginocchio. Il consenso multidisciplinare SIOT del 2021 ⁽²⁹⁾ conferma l'utilità delle infiltrazioni di AI (sicure e ripetibili per dolore e funzione fino a 6 mesi) e corticosteroidi (per sollievo breve, con cautela per usi ripetuti), ma evidenzia evidenze limitate per PRP, inserendole in un percorso conservativo che privilegia educazione, esercizio e calo ponderale

Infine, l'intervento chirurgico rappresenta l'alternativa terapeutica nei pazienti in cui non si osservi un miglioramento clinico e persista una compromissione funzionale severa, associata a una marcata riduzione della qualità della vita. ⁽²²⁻²⁵⁾

3.1.5. Trattamenti infiltrativi intra-articolari

Tra le opzioni terapeutiche non chirurgiche, la terapia infiltrativa intra-articolare si è affermata come un trattamento rilevante per alleviare i sintomi dell'artrosi. Tale intervento consiste nell'iniezione di sostanze terapeutiche direttamente nell'articolazione colpita. Le sostanze più comunemente utilizzate includono corticosteroidi, acido ialuronico e, più recentemente, preparati a base di cellule staminali e plasma ricco di piastrine. I corticosteroidi vengono utilizzati per il loro potente effetto antinfiammatorio e analgesico.

3.1.5.1. Acido Ialuronico - AI

L'acido ialuronico (AI) è un glicosaminoglicano composto da disaccaridi ripetuti di acido glucuronico e di D-N-acetilglucosamina, presente naturalmente nel liquido sinoviale in concentrazioni relativamente elevate.⁽³⁰⁾ Questo tende a ridursi nei pazienti affetti da artrosi, causando dolore e limitazione funzionale. L'iniezione intra-articolare di AI sfrutta numerosi benefici biochimici e biologici, quali l'azione di lubrificazione, la funzione assorbente dello shock da carico, l'azione di condroprotezione, l'effetto antinfiammatorio, di sintesi e di scaffolding del proteoglicano e di protezione subcondrale. ^(31, 32) È inoltre impiegato per il suo effetto viscosupplementare, ripristinando la reologia fisiologica del liquido sinoviale e simulandone il comportamento viscoelastico.[30] L'AI è generalmente ottenuto mediante processi di fermentazione batterica, meno frequentemente mediante estrazione da tessuti di origine aviaria, che non sono esenti da effetti indesiderati. ⁽³¹⁾

Ad oggi esistono numerose preparazioni di AI che si differenziano tra loro in base al peso molecolare: a basso peso (meno di 500.000 dalton) e ad alto peso (600.000-2.000.000 dalton). Sono disponibili, inoltre, formulazioni cross-linked caratterizzate dalla presenza di legami crociati tra più

molecole di AI lineare; tale modifica delle proprietà reologiche dell'AI ne determina la formazione di uno stato simile a un gel, il che può aumentarne il tempo di permanenza nell'articolazione, potenziandone il potere di viscosupplementazione.⁽³³⁾

3.1.5.2. Plasma ricco di piastrine - PRP

Il PRP (plasma ricco di piastrine o plasma arricchito con piastrine) è un concentrato autologo ricco di piastrine, fattori di crescita e citochine (come PDGF, TGF- β , VEGF, FGF), che favoriscono la proliferazione e la differenziazione cellulare, nonché la modulazione dell'infiammazione sinoviale.⁽³⁴⁻³⁶⁾ Agisce promuovendo l'angiogenesi, con potenziale effetto condrogenico nei pazienti con artrosi del ginocchio e dell'anca.^(34, 37, 38)

È impiegato principalmente nella gestione conservativa dell'artrosi di grado lieve-moderato del ginocchio e dell'anca, in pazienti che non rispondono adeguatamente ai farmaci sistemici o alla viscosupplementazione con AI.⁽³⁹⁾ Le formulazioni di PRP presentano una variabilità significativa tra gli studi, non rispondendo alla necessità di uniformare la concentrazione piastrinica, il contenuto leucocitario, lo stato di attivazione e il numero di iniezioni, adattando così i protocolli allo stadio della malattia per ottimizzare il trattamento dell'osteoartrosi.^(34, 40)

3.1.5.3. Corticosteroidi

I corticosteroidi sono ampiamente impiegati in ambito clinico per le loro proprietà antinfiammatorie, analgesiche e immunosoppressive.⁽⁴¹⁾ A livello articolare, il loro meccanismo d'azione si basa sulla riduzione della permeabilità vascolare e sull'inibizione del reclutamento cellulare sinoviale, ostacolando così la produzione di mediatori proinfiammatori quali leucotrieni e prostaglandine. Tali effetti determinano un rapido miglioramento dei sintomi, con una riduzione del dolore e del versamento articolare, che può comparire già nei primi giorni successivi alla somministrazione e durare per alcune settimane o, in alcuni casi, anche per alcuni mesi.⁽⁴¹⁾ Per queste ragioni, le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi vengono utilizzate prevalentemente per il controllo sintomatico a breve termine dell'artrosi, in particolare del ginocchio e dell'anca, soprattutto nei pazienti in cui i farmaci sistemici, come i FANS, risultano inefficaci o controindicati. I principi attivi più frequentemente impiegati in questo contesto includono metilprednisolone, triamcinolone, betametasona, desametasona e idrocortisone.⁽⁴²⁾ Nonostante la loro efficacia, l'impiego ripetuto e prolungato di corticosteroidi intra-articolari può comportare effetti avversi, tra cui la progressiva degenerazione cartilaginea e altre complicanze.⁽³⁹⁾

3.1.5.4. Differenze tra artrosi dell'anca e del ginocchio nel contesto infiltrativo

Le infiltrazioni intra-articolari del ginocchio e dell'anca presentano differenze sostanziali in termini di accessibilità anatomica e di precisione. Il ginocchio è un'area anatomica facilmente accessibile mediante l'approccio palpatorio diretto, con vie di somministrazione anterolaterali o superolaterali ben identificabili;

per operatori esperti, l'accuratezza può superare il 90 %, anche senza ecografia, che però aumenta ulteriormente la precisione rispetto alla sola valutazione anatomica. Per l'anca, l'accesso è più complesso: l'articolazione profonda, la vicinanza al fascio neurovascolare e la variabilità anatomica della regione rendono l'iniezione "blind" poco attendibile, con una precisione stimata compresa tra il 60 % e l'80 %.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

L'uso sistematico della guida ecografica garantisce una precisione prossima al 100 % nelle infiltrazioni all'anca, riducendo il rischio di infiltrazioni extra-articolari o di danni alle strutture adiacenti.
(27, 45, 46)

3.1.5.5. Lacune nella pratica clinica e nella letteratura

L'elevata prevalenza e la progressione graduale della malattia rendono prioritario identificare strategie terapeutiche efficaci, sicure e sostenibili, in particolare nelle fasi iniziali e moderate, al fine di ritardare o evitare l'intervento chirurgico e contenere il carico sul sistema sanitario. Nonostante l'ampio impiego di infiltrazioni intra-articolari di corticosteroidi, AI e PRP, persistono rilevanti lacune nella standardizzazione dei protocolli e nelle prove di efficacia. Le principali linee guida internazionali presentano raccomandazioni discordanti: le linee guida NICE (2022)⁽²⁵⁾ e l'*American College of Rheumatology* (ACR) (2019)⁽²⁷⁾ non raccomandano l'uso di viscosupplementazione con AI per il ginocchio e per l'anca.

Le linee guida OARSI del 2013 per la gestione dell'osteoartrosi del ginocchio evidenziano l'impiego non sicuro dell'AI nelle infiltrazioni intra-articolari.^(32, 47, 48) Anzi, secondo la revisione OARSI del 2019, l'uso di AI intrarticolare è raccomandato condizionatamente negli individui con OA del ginocchio, soprattutto se comorbidità sono presenti e non è routinario.⁽²²⁾ Questa eterogeneità nelle raccomandazioni genera incertezza sulla reale efficacia e sull'appropriatezza delle diverse opzioni terapeutiche.

3.1.5.6. Migliorare l'approccio terapeutico

L'eterogeneità delle raccomandazioni disponibili e la variabilità nella pratica clinica generano incertezza sull'efficacia e sull'appropriatezza delle infiltrazioni intra-articolari con AI e PRP nel trattamento dell'artrosi dell'anca e del ginocchio. In questo contesto, la presente raccomandazione di buona pratica clinico-assistenziale si propone di analizzare in modo sistematico e critico le evidenze disponibili, al fine di formulare raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza, armonizzare l'approccio terapeutico, migliorare l'appropriatezza prescrittiva e supportare decisioni condivise, efficaci e sostenibili.

Questa eterogeneità nelle raccomandazioni genera incertezza sulla reale efficacia e sull'appropriatezza delle diverse opzioni terapeutiche. Pertanto, il presente studio si propone di analizzare criticamente le evidenze disponibili sulle infiltrazioni intra-articolari nel trattamento dell'artrosi dell'anca e del ginocchio, al fine di fornire indicazioni più chiare alla pratica clinica.

3.2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER

Le presenti Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) sono state sviluppate con un approccio metodologico sistematico, con l'obiettivo di valutare in modo integrato l'efficacia, la sicurezza e la costo-efficacia delle terapie infiltrative intra-articolari con l'acido ialuronico (AI) o il plasma ricco di piastrine (PRP) nella gestione e nella prevenzione della progressione dell'artrosi dell'anca e del ginocchio.

Le finalità delle raccomandazioni sono:

1. Promuovere una maggiore uniformità e qualità nell'approccio clinico quotidiano;
2. Assicurare ai pazienti, su tutto il territorio nazionale, l'accesso a trattamenti ottimali e aggiornati;
3. Fornire un punto di riferimento affidabile, basato sulle migliori evidenze disponibili, a supporto delle decisioni delle istituzioni sanitarie nazionali e regionali, degli enti regolatori e dei professionisti del settore.

I quesiti clinici sono stati formulati secondo l'approccio PICO (Popolazione, Interventi, Confronti e *Outcomes*), considerando:

- **P - Popolazione:** adulti con più di 45 anni affetti da artrosi primaria di anca o ginocchio;
- **I - Interventi:** infiltrazioni intra-articolari in monoterapia con AI (in qualsiasi formulazione) o PRP;
- **C - Confronti:** placebo o corticosteroidi intra-articolare;
- **O - Outcomes:**
 - Esiti critici di beneficio clinico (riduzione del dolore, miglioramento della funzionalità, rallentamento della progressione radiologica, ritardo dell'intervento protesico) con un follow-up minimo di 3 mesi.
 - Esiti critici di sicurezza (rischi / effetti indesiderabili)
 - Valutazione del profilo costo-efficacia.

Il processo di sviluppo ha previsto la raccolta sistematica degli esiti percepiti dai pazienti come più rilevanti, quali la riduzione del dolore e il miglioramento della funzione, valutati principalmente tramite la scala WOMAC.

Gli utilizzatori target delle RBPCA sono:

- I professionisti sanitari, in particolare medici fisiatristi, reumatologi, ortopedici e tutti i professionisti della salute, coinvolti nella gestione dell'osteoartrite, ai quali le raccomandazioni offrono supporto scientifico nella scelta di interventi terapeutici appropriati e sicuri.
- Le istituzioni sanitarie a livello nazionale e regionale e gli enti regolatori per finalità di programmazione e di governance sanitaria.
- Le persone affette da osteoartrite possono trarre beneficio da una maggiore trasparenza, appropriatezza e personalizzazione dei percorsi terapeutici.

3.3. METODI

3.3.1. Metodi per lo sviluppo delle RBPCA

Lo sviluppo della presente RBPCA è stato condotto in conformità con le indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico-assistenziali (BPCA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁽⁴⁹⁾ (dicembre 2024), e con lo strumento AGREE-II.⁽⁵⁰⁾

3.3.2. Metodo sistematico di ricerca

In conformità con le indicazioni metodologiche per le BPCA⁽⁴⁹⁾, la presente RBPCA si basa su una revisione sistematica rapida delle evidenze disponibili, condotta anch'essa secondo le raccomandazioni metodologiche della Cochrane Collaboration per le revisioni rapide⁽⁵¹⁾

La rapida revisione rappresenta un approccio metodologico semplificato ma strutturato, finalizzato a fornire sintesi affidabili, tempestive e utili al processo decisionale clinico. Sono stati applicati criteri di inclusione ed esclusione rigorosi, con priorità attribuita alle revisioni sistematiche più recenti e metodologicamente robuste, in particolare quelle basate su trial clinici randomizzati (RCT) e studi osservazionali comparativi prospettici.

3.3.3. Quesiti clinici delle RBPCA

La domanda di ricerca centrale che guida la rapida revisione sistematica per la formulazione delle RBPCA è: **L'infiltrazione intra-articolare di AI o di PRP dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi dell'anca e/o del ginocchio per la gestione dei sintomi e la prevenzione della progressione della malattia, rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?**

La Figura 1 illustra i componenti dell'acronimo PICOS: Popolazione, Interventi, Confronti, Esiti e Disegni di studio.

P	Adulti con età superiore ai 45 anni con artrosi primaria di anca e ginocchio
I	Monoterapia infiltrativa intra-articolare che include: <ul style="list-style-type: none"> • Acido ialuronico (qualsiasi formulazione) • Plasma ricco di piastrine (PRP)
C	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Corticosteroidi intra-articolari
O	<p>Esiti critici di benefici clinici</p> <p><i>Progressione all'Imaging</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografico <ul style="list-style-type: none"> ○ Riduzione dello spazio articolare (Joint Space Narrowing - JSN) ○ Progressione del grado Kellgren-Lawrence • Risonanza magnetica (ad esempio GEMRIC) <p><i>Sostituzione protesica (prevenzione della sostituzione articolare)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo alla sostituzione articolare (<i>Time to Arthroplasty</i>) • Sopravvivenza senza protesi articolare <p>Riduzione del dolore</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore (preferibilmente con WOMAC) <p>Funzionalità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disabilità (preferibilmente WOMAC) <p>Esiti critici di effetti indesiderabili (Sicurezza / Rischi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rischio di eventi avversi • Rischio di infezione articolare/artrite settica • Rischio di reazioni locali (dolore e gonfiore) <p>Il profilo di costo-efficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panoramica delle caratteristiche e dei risultati degli studi di economia sanitaria internazionali e italiani
S	Revisioni sistematiche con il livello di evidenza più alto disponibile (trial clinici randomizzati, studi osservazionali di confronto prospettici), preferibilmente con metanalisi, con il maggior numero di studi e con le più aggiornate.

Figura 1. Domanda clinica secondo le componenti dell'acronimo PICOS (Popolazione, Interventi, Confronti, Esiti, Disegni di studio).

Le domande sono state suddivise in quattro quesiti clinici: (1) artrosi dell'anca – AI, (2) artrosi dell'anca – PRP, (3) artrosi del ginocchio – AI, e (4) artrosi del ginocchio – PRP (Tabella 1). I risultati verranno analizzati e presentati secondo tale articolazione.

Tabella 1. Domande di ricerca per la rapida revisione sistematica.

Domanda	Descrizione
Domanda di ricerca centrale	L'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico (AI) o di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi dell'anca e/o del ginocchio per la gestione dei sintomi e la prevenzione della progressione della malattia, rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?
Quesito 1	L'infiltrazione intra-articolare di AI dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi dell'anca rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?
Quesito 2	L'infiltrazione intra-articolare di PRP dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi dell'anca rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?
Quesito 3	L'infiltrazione intra-articolare di AI dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi del ginocchio rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?
Quesito 4	L'infiltrazione intra-articolare di PRP dovrebbe essere utilizzata nelle persone affette da artrosi del ginocchio rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

3.3.4. Criteri di inclusione ed esclusione

Questa revisione sistematica rapida si concentra su studi che coinvolgono adulti di età superiore ai 45 anni con artrosi primaria dell'anca o del ginocchio.

Gli interventi considerati includono monoterapie infiltrative intra-articolari, in particolare AI (in qualsiasi formulazione) e PRP (in qualsiasi preparato). Queste terapie sono confrontate con il placebo o con corticosteroidi intra-articolari, quali l'acetato di metilprednisolone, l'acetone di triamcinolone, l'acetato di betametasona e l'acetato di desametasona. Sono stati esclusi gli studi che considerano le combinazioni di acido ialuronico e PRP come interventi o trattamenti di confronto. Le combinazioni con altri interventi sono incluse solo se gli interventi riabilitativi o farmacologici sono ancillari, ad esempio in studi in cui è consentito l'uso di paracetamolo al bisogno.

Tra gli effetti desiderabili (benefici) sono stati considerati gli esiti critici di interesse, che riguardano sia l'efficacia clinica sia l'impatto globale sulla salute. Sono stati valutati: la progressione all'imaging, la prevenzione o il ritardo della sostituzione protesica, la riduzione del dolore e della disabilità, con un follow-up di almeno 3 mesi (12 settimane). Inoltre, sono stati presi in esame anche gli effetti indesiderabili, tra cui i profili di sicurezza e di costo-efficacia delle strategie terapeutiche.

Sono state incluse le revisioni sistematiche che rappresentano il livello più elevato di evidenza disponibile per ciascun esito di interesse. Una revisione sistematica è uno studio che raccoglie, valuta criticamente e sintetizza in modo rigoroso tutte le evidenze disponibili relative a una specifica domanda di ricerca, utilizzando una metodologia predefinita, trasparente e riproducibile. La scelta di includere

esclusivamente revisioni sistematiche è stata motivata dall'elevato volume di letteratura disponibile sull'argomento, dalla necessità di ottimizzare l'impiego del tempo e delle risorse e dall'obiettivo di fornire una sintesi strutturata, affidabile e basata su evidenze di alta qualità. Tale approccio consente di integrare in modo efficiente le conoscenze già consolidate nella letteratura scientifica e di evitare la duplicazione delle analisi condotte su singoli studi primari. Sono state considerate ammissibili le revisioni sistematiche che abbiano consultato almeno due database scientifici e che abbiano effettuato una valutazione del rischio di bias mediante strumenti validati. La presente revisione ha incluso revisioni sistematiche che sintetizzano la letteratura mediante metodi meta-analitici basati su confronti diretti tra gli interventi. Ove necessario, il profilo di evidenza è stato integrato mediante revisioni sistematiche che impiegano la metanalisi in rete (*network meta-analysis, NMA*), che consente il confronto simultaneo di molteplici trattamenti, anche attraverso confronti indiretti.

Sono state infine selezionate revisioni sistematiche che includano RCT e/o studi osservazionali comparativi prospettici, poiché tali disegni di studio sono ritenuti in grado di fornire evidenze più solide e affidabili per il confronto tra interventi.

3.3.5. Fonti di evidenza e strategie di ricerca

È stata condotta un'ampia ricerca per individuare tutti gli studi pertinenti in grado di rispondere alla principale domanda clinica. Per ciascun quesito, specifico per popolazione e interventi, sono stati applicati criteri di eleggibilità mirati, definiti caso per caso durante la valutazione full-text nel processo di selezione.

Le banche dati consultate includono Medline via PubMed e la Cochrane Library, con un intervallo di pubblicazione compreso **tra il 1° gennaio 2014 e il 28 febbraio 2025**. I limiti temporali sono stati stabiliti per garantire che l'evidenza raccolta sia recente e rilevante, riflettendo le pratiche cliniche attuali e i progressi scientifici più recenti.

Sono state sviluppate strategie di ricerca personalizzate per ciascun database, seguendo il framework PICOS. L'attenzione si è concentrata sulla componente Popolazione ("knee osteoarthritis" OR "hip osteoarthritis"), sulla componente Intervento ("Hyaluronic Acid" OR "Platelet-Rich Plasma") e sulla componente Disegno dello studio (revisioni sistematiche). In particolare, per PubMed è stata utilizzata una strategia di ricerca validata per individuare le revisioni sistematiche.⁽⁵²⁾ Le strategie di ricerca sono disponibili nell'Allegato 1

Sono state inoltre consultate le fonti bibliografiche citate negli articoli inclusi. Per la rilevazione del profilo di costo-efficacia nel contesto italiano, è stata condotta una ricerca manuale mirata tramite i motori di ricerca di *Google Scholar*.

3.3.6. Processo di selezioni dell'evidenza

Il processo di selezione è stato condotto da cinque revisori in modo indipendente seguendo i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti. Gli studi identificati nei database sono stati importati in Rayyan, dove i duplicati sono stati rimossi e successivamente è stato avviato il processo di selezione delle evidenze. A causa dell'elevato numero di revisioni sistematiche potenzialmente idonee individuate durante lo screening, è stato proposto un processo di selezione strategico e graduale per l'identificazione degli studi (**Figura 2**). Il triage è stato effettuato sulla base della lettura dei titoli e degli abstract, escludendo gli studi non idonei. Nella fase successiva, gli articoli in formato full-text sono stati scaricati e i revisori li hanno valutati secondo criteri di eleggibilità completi. In caso di disaccordo tra i revisori in una fase specifica, è stato consultato un sesto revisore senior, membro della SIMFER.

Per garantire la solidità e l'affidabilità delle evidenze, la selezione delle fonti segue criteri rigorosi. Gli studi sono scelti in base a quattro elementi chiave:

1. Selezionare Rilevanza degli esiti
2. Qualità della revisione sistematica
3. Tipologia degli studi analizzati
4. Sovrapposizione degli studi primari

La selezione delle revisioni sistematiche ha seguito un approccio sequenziale e strutturato. In primo luogo, è stata valutata la rilevanza degli esiti rispetto agli obiettivi della presente sintesi, con riferimento specifico alla popolazione target (osteoartrosi dell'anca o del ginocchio) e al tipo di intervento (AI o PRP). In secondo luogo, è stata condotta la valutazione della qualità metodologica mediante lo strumento AMSTAR-2. Sono state incluse solo le revisioni classificate come di qualità moderata o alta, con preferenza per quelle caratterizzate da maggiore rigore metodologico e da una base di evidenze più ampia (**Figura 2**). Tra le revisioni eleggibili, è stata data priorità a quelle basate su RCT e agli studi osservazionali di confronto prospettici. Infine, è stata effettuata una verifica della sovrapposizione degli studi primari, privilegiando le revisioni più aggiornate e con il maggior numero di studi inclusi (**Figura 2**).

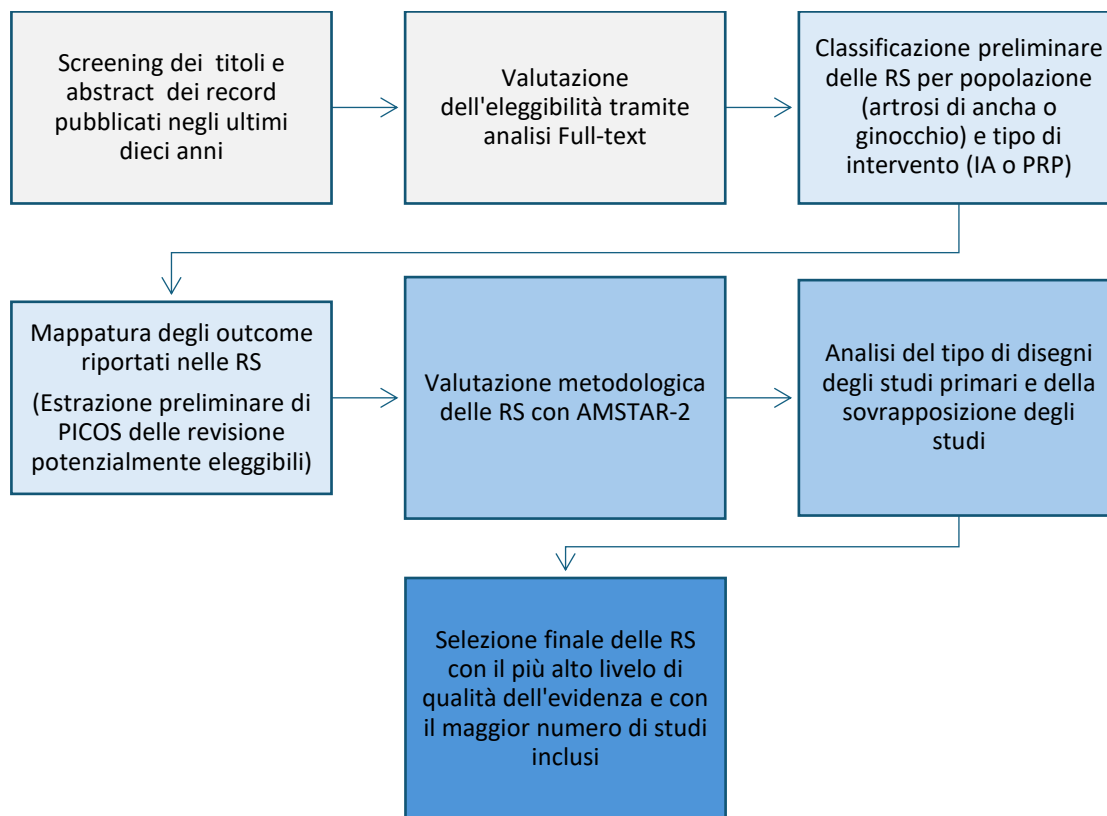


Figura 2. Strategia a fasi per la selezione delle migliori evidenze scientifiche.

Legenda: RS, revisioni sistematiche; IA, acido ialuronico; PRP, plasma ricco di piastrine; PICOS, popolazione, interventi, confronti, esiti/outcomes, disegni di studio.

3.3.7. Estrazione dei dati

L'estrazione dei dati è stata condotta mediante una scheda standardizzata e pretestata, appositamente sviluppata per questa revisione. Il processo ha riguardato esclusivamente revisioni sistematiche e metanalisi che soddisfacevano i criteri di inclusione predefiniti. Per ciascuna revisione inclusa, sono stati raccolti dati rilevanti per valutare la solidità metodologica, le caratteristiche degli studi primari inclusi e i risultati relativi agli esiti di interesse. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, sono state estratte le seguenti informazioni: tipologia della revisione (revisione sistematica con o senza meta-analisi), registrazione del protocollo (inclusa l'eventuale registrazione in PROSPERO), strategia di ricerca (incluse le banche dati consultate e la data dell'ultima ricerca effettuata), strumenti utilizzati per la valutazione del rischio di bias, dichiarazioni relative a finanziamenti o conflitti di interesse, e principali limitazioni riportate dagli autori.

Sono state inoltre raccolte informazioni dettagliate sugli studi inclusi in ciascuna revisione, tra cui: il numero totale di studi primari, la tipologia di disegno degli studi (ad esempio, RCT o studi non randomizzati) e la valutazione del rischio di bias degli studi inclusi.

Per gli esiti binari, sono stati estratti i numeri di eventi osservati e i numeri totale di partecipanti analizzati per ciascun confronto, insieme alle misure di associazione disponibili, tra cui il rischio relativo (RR), l'odds ratio (OR) e l'hazard ratio (HR), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e valori di p. Per gli esiti di tipo continuo, sono state estratti le misure di tendenza centrale (media, mediana) e le misure di variabilità associate, come la deviazione standard (DS), l'intervallo interquartile (IQR) e il range. Inoltre, sono stati estratti i dati quantitativi derivati dalle metanalisi delle revisioni sistematiche incluse, tra cui le stime degli effetti aggregati (es. differenza media (MD), differenza media standardizzata (DMS), RR, OR, HR), IC95%, i valori di p e le analisi di eterogeneità (es. I^2).

L'estrazione dei dati è stata effettuata in modo indipendente da due revisori. Eventuali discrepanze sono state risolte mediante discussione e, se necessario, con il coinvolgimento di un terzo revisore.

3.3.8. Sintesi delle evidenze

La sintesi delle evidenze è stata condotta secondo un approccio qualitativo descrittivo, strutturato per popolazione, intervento ed esiti. Sono stati presentati le caratteristiche principali degli studi inclusi, i risultati delle analisi descrittive e quantitative derivati dalle metanalisi riportate nelle revisioni sistematiche selezionate e, infine, le relative tabelle *Summary of Findings (SoF)*.

3.3.1. Valutazione critica delle revisioni sistematiche e rischio di bias degli studi primari

La valutazione critica delle revisioni sistematiche idonee è stata effettuata con lo strumento **AMSTAR-2**.⁽⁵³⁾ Le revisioni sono state classificate in base al numero e alla gravità delle debolezze metodologiche riscontrate, come ad alta, moderata, bassa o criticamente bassa, in termini di affidabilità. Ai fini della classificazione complessiva, abbiamo considerato come domini critici gli item relativi alla ricerca esaustiva, alla valutazione del rischio di bias degli studi inclusi, all'adeguatezza dei metodi di metanalisi e alla valutazione del bias di pubblicazione. I criteri relativi al protocollo preregistrato (item 2) e alla lista degli studi esclusi con motivazione (item 7), pur essendo valutati e riportati, non sono stati considerati come domini critici ai fini della classificazione finale, bensì soltanto come possibili debolezze non critiche. Secondo i criteri di classificazione adottati, basati su AMSTAR-2, una revisione è considerata di alta affidabilità se presenta al massimo una debolezza non critica; è classificata come moderata se mostra più di una debolezza non critica ma nessun limite metodologico critico; è invece giudicata a bassa affidabilità

se presenta almeno un limite metodologico critico. Le revisioni con più di un limite critico sono considerate di bassa affidabilità critica e non idonee a fornire una sintesi attendibile delle evidenze disponibili.

Ai fini di questa valutazione, sono state incluse solo le revisioni sistematiche con un giudizio di affidabilità alto o moderato.

Per quanto riguarda gli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche, sono stati riportati sia il giudizio degli autori sul rischio di bias sia il metodo di valutazione adottato per tali studi. Si segnala che le valutazioni del rischio di bias derivano da revisioni sistematiche diverse, che includono studi non sovrapponibili e adottano approcci di valutazione diversi. Pertanto, i giudizi di rischio di bias non sono automaticamente trasferibili tra i diversi corpi di evidenza e sono stati considerati separatamente nell'applicazione del metodo GRADE.

3.3.2. Valutazione della certezza delle evidenze e la formulazione delle raccomandazioni

La valutazione della certezza delle evidenze è stata condotta secondo le raccomandazioni del metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾ in linea con quanto previsto dal Manuale metodologico dell'ISS per la produzione delle RBPCA⁽⁴⁹⁾.

I domini considerati per valutare la certezza complessiva delle evidenze comprendevano: il disegno dello studio, il rischio di bias, l'indirettezza (indirectness), l'inconsistenza (inconsistency), l'imprecisione (imprecision) e il bias di pubblicazione ⁽⁵⁴⁾.

Nell'ambito della presente RBPCA, l'imprecisione è stata valutata esaminando gli intervalli di confidenza (IC) o di credibilità (ICr) delle stime aggregate di effetto in relazione alle soglie di rilevanza clinica predefinite. Quando disponibile, è stata utilizzata la soglia di minima differenza clinicamente importante (*Minimal Important Difference*, MID), definita come la più piccola differenza di effetto percepita come rilevante dal paziente, in accordo con le raccomandazioni del metodo GRADE ⁽⁵⁴⁾.

È stata mantenuta una distinzione esplicita tra significatività statistica e rilevanza clinica. La significatività statistica è stata considerata come informazione descrittiva, mentre la rilevanza clinica e la valutazione dell'imprecisione sono state basate principalmente sulla relazione tra l'IC o l'ICr e le soglie MID predefinite per ciascun esito, in linea con l'approccio GRADE Core.

Nelle revisioni sistematiche che riportavano una MID per uno specifico esito, è stato valutato e adottato l'uso della soglia proposta dagli autori. Si riconosce tuttavia l'ampia variabilità dei valori di MID riportati in letteratura, che può influenzare l'interpretazione della rilevanza clinica e della precisione delle stime degli effetti.⁽⁵⁸⁾ Intervalli di confidenza che attraversavano entrambe le soglie sono stati interpretati come segnali di una seria imprecisione.

In assenza di una MID esplicitamente definita, per gli esiti dicotomici sono state adottate le soglie convenzionali raccomandate dal metodo GRADE, considerando valori di RR inferiori a 0,80 come indicativi di una riduzione clinicamente rilevante del rischio e valori superiori a 1,25 come indicativi di un aumento clinicamente rilevante del rischio ^(56, 59). Il rischio assoluto è stato stimato applicando il RR al rischio di base del gruppo di controllo, secondo l'approccio GRADE, qualora non fossero disponibili dati grezzi sugli eventi.

Per gli esiti continui relativi all'intensità del dolore e alla funzionalità calcolati come differenza media standardizzata (SMD) tra i gruppi di trattamento, è stata applicata la soglia MID di $-0,37$ deviazioni standard (DS), come riportato nella revisione sistematica di Pereira et al.,⁽⁶⁰⁾ basata su Rudjes et al.⁽⁶¹⁾. Questo valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante tra i gruppi, pari a circa 9 mm su una scala VAS da 100 mm (assumendo una DS di 25 mm). Una DMS $\leq -0,37$ DS è stata interpretata come indicativa di un miglioramento clinicamente rilevante; valori più elevati (cioè più vicini a zero) suggeriscono un beneficio non clinicamente rilevante.

Per altri esiti continui calcolati come DMS, si è adottata la convenzione secondo cui una differenza di 0,2 DS è considerata piccola, 0,5 DS moderata e 0,8 DS ampia. ⁽⁶²⁾.

Inoltre, per gli esiti continui, calcolati come differenza media (DM) tra i gruppi di trattamento, sono state considerate le MID riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. (83) per ciascun punteggio: 6,4/96 per l'indice totale WOMAC, 5/20 per il punteggio del dolore WOMAC, 0,6/8 per il sottopunteggio di rigidità WOMAC, 4,6/68 per il punteggio della funzione WOMAC e 10/100 per le sottoscale del Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). ⁽⁶³⁾

La qualità delle evidenze, valutata secondo l'approccio GRADE e suddivisa per tipo di esito, è stata esaminata in modo indipendente da due revisori; eventuali discrepanze sono state risolte mediante consenso. Il livello di qualità delle evidenze riflette il grado di fiducia nei risultati delle stime di effetto ed è classificato in conformità con il Manuale Metodologico dell'ISS ⁽⁴⁹⁾:

- **Alta:** alto grado di fiducia nei risultati; è molto improbabile che ulteriori studi possano modificare la stima dell'effetto.
- **Moderata:** discreto grado di confidenza; ulteriori studi potrebbero confermare o modificare la stima dell'effetto.
- **Bassa:** risultati poco credibili; è necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime più affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.
- **Molto bassa:** dati totalmente inaffidabili; non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

Nel caso delle evidenze provenienti da revisioni sistematiche con NMA, sono state seguite le indicazioni specifiche del metodo GRADE per la valutazione della certezza dell'evidenza in questo tipo di sintesi.⁽⁶⁴⁾ La valutazione dell'incoerenza tra evidenze dirette e indirette costituisce un dominio specifico nell'ambito del GRADE applicato alle NMA. Tuttavia, richiede la disponibilità di stime separate per confronti diretti e indiretti oppure l'applicazione di metodi statistici dedicati. In assenza di tali informazioni, come nel caso in esame, non è possibile effettuare una valutazione formale dell'incoerenza. In linea con le raccomandazioni del GRADE Working Group, l'impossibilità di valutare questo dominio non comporta automaticamente un declassamento della certezza dell'evidenza, in assenza di segnali che suggeriscano un'incoerenza rilevante. Pertanto, la valutazione è stata basata sulle stime complessive di rete, integrate da un'esplicita dichiarazione della limitazione metodologica.^(57, 65)

Per quanto riguarda la transitività, è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità delle principali caratteristiche cliniche e metodologiche tra i confronti (popolazione, interventi e comparatori) e mediante l'analisi della struttura della rete.

3.3.3. Dall'evidenza alla formulazione delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono state elaborate seguendo il metodo GRADE, che consente di valutare la certezza complessiva delle prove e di definire la forza delle raccomandazioni in modo sistematico, trasparente e riproducibile. Per ciascun quesito clinico è stato sviluppato uno specifico *Evidence to Decision* (EtD) framework, che rende esplicito il processo decisionale del panel. Gli EtD consentono di valutare, sulla base delle evidenze disponibili, se gli effetti desiderabili di un intervento superano quelli indesiderabili, riflettendo il grado di certezza con cui il panel ritiene che l'intervento comporti un beneficio netto o, al contrario, un incremento del rischio.⁽⁵⁴⁾

La formulazione delle raccomandazioni ha seguito le indicazioni metodologiche dell'ISS per la stesura delle RBPCA, con l'obiettivo di garantire trasparenza, tracciabilità e solidità metodologica in ogni fase del processo.⁽⁴⁹⁾

Nella valutazione della forza delle raccomandazioni sono stati considerati i criteri previsti dal GRADE EtD framework, tra cui:

- la rilevanza e l'entità degli effetti desiderabili e indesiderabili;
- il bilancio complessivo tra effetti desiderabili e indesiderabili
- la certezza delle prove disponibili
- i valori
- il profilo di costo-efficacia dell'intervento

Altri criteri del GRADE EtD, quali i costi e l'uso delle risorse, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità, non sono stati oggetto di valutazione strutturata per questa RBPCA, in coerenza con quanto previsto dal Manuale, che ne prevede l'uso in base al tipo di raccomandazione e al mandato del gruppo.⁽⁴⁹⁾

La forza delle raccomandazioni RBPCA varia in base alla qualità delle evidenze e al contesto, dando luogo a indicazioni forti o deboli (condizionate), favorevoli, neutre o contrarie all'intervento, a seconda della certezza e dei fattori valutati.^(49, 54)

- Una **raccomandazione forte** indica un'elevata certezza che i benefici dell'intervento superino in modo significativo i rischi, oppure che gli effetti negativi superino i benefici.
- Una **raccomandazione debole o condizionata**, invece, riflette una maggiore incertezza e lascia spazio a una decisione individualizzata, che tenga conto dei valori e delle preferenze dei pazienti, oltre che del contesto specifico.

Il panel di esperti, guidato dal chair e supportato da un co-chair metodologico, aveva una composizione multidisciplinare e multiprofessionale e comprendeva professori universitari, medici specialisti e rappresentanti delle società scientifiche di medicina fisica e riabilitativa, reumatologia, ortopedia, radiologia, anestesia, geriatria, medicina legale, telemedicina e analisi del movimento, oltre a rappresentanti delle professioni sanitarie e delle tecniche, e delle associazioni di pazienti e cittadini.

Il Comitato tecnico-scientifico ha svolto funzioni di supervisione e di indirizzo, mentre il gruppo di lavoro metodologico ha curato la valutazione critica delle evidenze, la sintesi dei dati, l'applicazione del metodo GRADE e la redazione del documento.

Questa composizione eterogenea e integrata è stata concepita per garantire che le raccomandazioni siano basate sulle migliori evidenze disponibili e sulle esperienze cliniche e assistenziali, favorendo un approccio condiviso e orientato ai bisogni delle persone affette da artrosi dell'anca o del ginocchio.

3.4. SINTESI DELLE EVIDENZE e RBPCA

3.4.1. Risultati della ricerca e il processo di selezione degli studi

Figura 3 mostra il diagramma di flusso PRISMA, che sintetizza i risultati della ricerca delle evidenze e descrive le fasi del processo di selezione degli studi. Dai database consultati, sono stati identificati 318 articoli. Dopo la rimozione di 3 duplicati, il numero totale di articoli sottoposti alla fase di screening è stato pari a 315. Di questi, 265 articoli sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. I restanti 50 articoli sono stati selezionati per il recupero del testo completo. Quattro articoli non sono stati recuperati, portando il totale a 46 articoli valutati in full-text per l'eleggibilità. Durante questa

fase, ulteriori 37 articoli sono stati esclusi^(27, 66-101), principalmente a causa di confronti di non interesse, in particolare AI vs. PRP (Figura 3).

Al termine del processo di selezione, nove articoli^(60, 63, 102-108) sono stati inclusi nella presente revisione rapida. Per quanto riguarda il Quesito 1 (AI e placebo/corticosteroidi; artrosi dell'anca), è stata inclusa una revisione sistematica con metanalisi di RCT⁽¹⁰⁴⁾, che ha analizzato l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari di AI in confronto sia al placebo sia ai corticosteroidi nella popolazione affetta da artrosi dell'anca, e una revisione sistematica con NMA⁽⁶⁰⁾, che ha valutato l'efficacia comparativa di diversi trattamenti intra-articolari, tra cui l'AI, il PRP e il corticosteroide, nel contesto dell'artrosi dell'anca e del ginocchio. L'inclusione di questa NMA, valutata come di qualità metodologica moderata tramite lo strumento AMSTAR-2, ha rappresentato un'evidenza aggiuntiva al profilo di evidenza, contribuendo a una valutazione comparativa più articolata tra AI, corticosteroidi e placebo nel trattamento dell'artrosi dell'anca. Tuttavia, trattandosi di una sintesi basata principalmente su studi condotti su pazienti con artrosi del ginocchio, l'evidenza risulta indiretta rispetto alla popolazione di interesse, a causa della limitata disponibilità di studi specifici sull'artrosi dell'anca e della scarsità di confronti diretti tra gli interventi. Inoltre, è stato incluso uno studio di costo-efficacia che confronta l'AI nell'artrosi dell'anca.⁽¹⁰²⁾

Per il Quesito 2 (PRP vs placebo o corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi dell'anca), non è stata identificata alcuna revisione sistematica con metanalisi che soddisfacesse i criteri di inclusione predefiniti e presentasse una qualità metodologica almeno moderata da includere nel profilo di evidenza. Pertanto, è stata utilizzata la revisione sistematica con network meta-analysis (NMA) di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾, riconoscendo tuttavia tutte le limitazioni metodologiche legate alla valutazione del confronto indiretto tra PRP e placebo o corticosteroide.

Per il Quesito 3 (AI vs placebo o corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi del ginocchio), sono state incluse cinque revisioni sistematiche di qualità metodologica moderata^(103, 105-107) che hanno valutato popolazioni affette da artrosi del ginocchio sottoposte a infiltrazioni intra-articolari di AI rispetto al placebo o ai corticosteroidi. Tra queste, è stata inclusa anche la revisione sistematica con network meta-analysis già utilizzata per i Quesiti 1 e 2, che ha valutato in particolare l'esito funzionale nel confronto tra AI e placebo.⁽⁶⁰⁾

Per il Quesito 4 (PRP vs placebo o corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi del ginocchio), sono state incluse due revisioni sistematiche di qualità metodologica moderata che hanno valutato l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari di PRP rispetto al placebo o ai corticosteroidi in popolazioni con artrosi del ginocchio.^(63, 108)

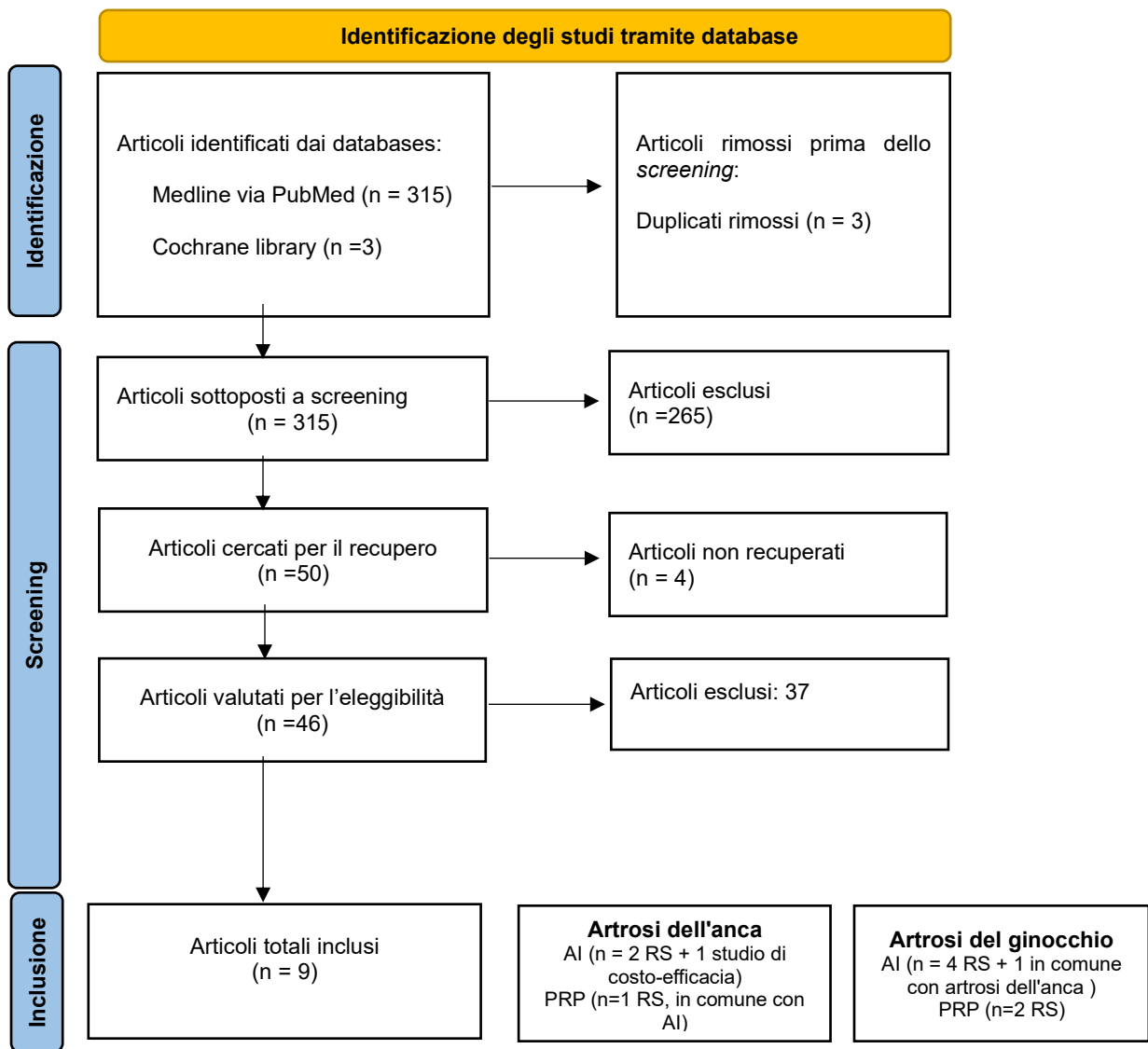


Figura 3. Diagramma di flusso dei risultati della ricerca sull'evidenza e del processo di selezione degli studi.

RS: revisione sistematica; RCT, studi randomizzati controllati

3.4.2. Quesito 1 – Confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

3.4.2.1. Caratteristiche degli studi inclusi (AI vs. placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da nell'artrosi dell'anca

I. Revisione sistematica senza e con metanalisi con confronto diretto

È stata identificata un'unica revisione sistematica con metanalisi di moderata qualità, relativa all'utilizzo dell'AI rispetto al placebo o ai corticosteroidi nella popolazione affetta da artrosi dell'anca, condotta da Leite et al. (2018).⁽¹⁰⁴⁾ Una seconda revisione sistematica più recente, condotta da Patel et al. (2024), è stata identificata e includeva uno studio primario pubblicato nel 2018 non presente nella revisione di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾ Tuttavia, secondo la valutazione AMSTAR-2, questa revisione è risultata di qualità metodologica molto bassa e, pertanto, è stata esclusa dalla sintesi. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è fornita nell'Allegato 2.

La revisione sistematica condotta da Leite et al. (2018)⁽¹⁰⁴⁾ aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni intra-articolari di AI nel trattamento dell'artrosi dell'anca, rispetto a placebo o ad altri agenti infiltrativi. I dettagli del metodo della revisione sistematica sono riportati nella Tabella 2. In sintesi, la ricerca è stata condotta su sette banche dati elettroniche (MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL, Web of Science, LILACS e Scopus) fino a novembre 2016 (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi dell'anca; acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi.

Revisione Sistematica	Leite et al. 2018 ⁽¹⁰⁴⁾
Designi di studi	Revisione sistematica con metanalisi di RCT
Popolazione	Artrosi dell'anca
Descrizione dell'intervento	Acido ialuronico (varie formulazioni in base al peso molecolare); somministrato in 1, 2 o 3 iniezioni
Descrizione del comparatore	placebo, PRP, mepivacaina, metilprednisolone, soluzione salina
Esiti principali analizzati	Dolore, funzionalità, sicurezza
Registro del protocollo SR	CRD42015017132
Banche dati consultate	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, registri clinici, ricerca manuale
Data della ricerca	Marzo 2017
Criteri di inclusione/esclusione	(1) RCT; (2) confronto acido ialuronico vs placebo o altre infiltrazioni intra-articolari; (3) almeno un esito: dolore, funzionalità, qualità della vita, EA; inclusi studi non pubblicati (congressi) e articoli completi
Strumento per il rischio di bias	Cochrane Risk of Bias 1.0
Disegni degli studi primari	RCT
Numeri di studi primari inclusi	8 tra cui 5 sono rispetto a comparazione di interesse
Valutazione GRADE	Valutata con GRADE
Conflitto di interessi	Nessuno dichiarato
Qualità AMSTAR-2	Moderata
Limitazioni	Piccoli campioni; criteri eterogenei; difficoltà nell'analisi dei sottogruppi

PRP, plasma ricco di piastrine; RCT, trial clinici randomizzati.

Sono stati inclusi otto studi nella revisione di Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾. Tuttavia, per la comparazione di interesse in questa sintesi sono stati considerati dati provenienti da cinque RCT ⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾: quattro studi hanno confrontato l'AI con il placebo ^(109, 110, 112, 113), mentre tre studi hanno confrontato l'AI con il metilprednisolone. Gli esiti analizzati comprendevano il dolore, la disabilità funzionale, il tasso di risposta clinica (secondo i criteri OMERACT-OARSI) e la frequenza degli eventi avversi. Tali esiti sono stati sintetizzati attraverso analisi meta-analitiche, utilizzando la DMS (IC95%) per le variabili continue (es. dolore e disabilità) e il RR (IC95%) per le variabili dicotomiche (es. risposta clinica, eventi avversi). Le analisi sono state condotte utilizzando modelli a effetti fissi o a effetti casuali, in base al livello di eterogeneità statistica riscontrato tra gli studi. Due revisori hanno selezionato gli studi e, in modo indipendente, valutato il rischio di bias degli studi primari, utilizzando lo strumento della Cochrane Collaboration. Sono stati inclusi cinque trial clinici randomizzati, condotti in Europa e in Nord America, che confrontano diverse formulazioni di acido ialuronico con placebo, soluzione salina o metilprednisolone. La numerosità campionaria varia tra 57 e 357 partecipanti, con età media compresa tra 59 e 69 anni. I criteri di inclusione risultano complessivamente omogenei e si basano sull'età adulta, sul dolore d'anca di grado moderato, sulla severità radiologica secondo Kellgren–Lawrence e, in alcuni studi, sui criteri diagnostici ACR o sull'indicazione alla protesi d'anca. Gli interventi prevedono una o più iniezioni intra-articolari di

acido ialuronico, con diversi prodotti commerciali. Il finanziamento industriale è in parte riportato negli studi. Tre studi sono stati giudicati dagli autori della revisione sistematica come a basso rischio di bias ^(109, 110, 112), mentre le altre due ^(111, 113) sono state giudicate ad alto rischio di bias in più di un dominio. ⁽¹⁰⁴⁾

II. *Revisione sistematica e network metanalisi (NMA)*

Complessivamente, sono state valutate sei revisioni sistematiche con NMA utilizzando lo strumento AMSTAR-2 ^(60, 71, 74, 75, 92, 101). La revisione di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ è stata giudicata di qualità metodologica moderata e si distingue per essere la più aggiornata e per comprendere il maggior numero di RCT con una dimensione campionaria adeguata (≥ 100 partecipanti per braccio) (Tabella 3). Le altre quattro revisioni, invece, sono state escluse e classificate come di qualità moderata o bassa, principalmente a causa di limitazioni nella strategia di ricerca, nella valutazione del rischio di bias e nella trasparenza delle analisi statistiche condotte (Allegato 2).

Tabella 3. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica con metanalisi a rete inclusa (artrosi dell'anca; acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi).

Revisione Sistematica	Pereira et al. (2025) ⁽⁶⁰⁾
Designi di studi	Revisione sistematica con NMA di RCT
Popolazione	Artrosi dell'anca e ginocchio
Descrizione dell'intervento	<p>Comparazioni di interesse – acido ialuronico, PRP, corticosteroide e placebo</p> <p>Interventi inclusi nella rete di evidenza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapie autologhe (7 studi): plasma ricco di piastrine; cellule staminali mesenchimali adipose; siero autologo condizionato 2. Corticosteroidi (12 studi): Triamcinolone; Betametasona, Metilprednisolone 3. Acido ialuronico e combinazioni: AI monoterapia; AI/diclofenac; AI/triamcinolone 4. Altre terapie: Atelocollagene, Capsaicina, Fasitibant, Lorecivivint, Albumina sierica a basso peso molecolare, Orgoteina, Idrogel di poliacrilamide, Sprifermina, Tr14/Zel4
Descrizione del comparatore	<p>Placebo o trattamento usuale</p> <p>Nodo di riferimento nella rete: placebo intra-articolare.</p>
Esiti principali analizzati	Intensità del dolore, funzionalità, sicurezza
Registro del protocollo SR	CRD42021254489
Banche dati consultate	CENTRAL, contatti con l'industria, registri di studi clinici (es. FDA, ClinicalTrials.gov), ricercatori, e ricerca manuale nelle liste di riferimento degli studi eleggibili e di 55 revisioni sistematiche pubblicate tra il 2000 e il 2023
Data della ricerca	CENTRAL (dall'inizio fino al 12 ottobre 2023) e revisioni sistematiche pubblicate tra il 2000 e il 2023
Criteri di inclusione/esclusione	<ol style="list-style-type: none"> (1) RCT con ≥ 100 partecipanti per braccio; (2) pazienti ≥ 18 anni con OA del ginocchio o dell'anca confermata (clinicamente e/o radiologicamente); (3) almeno un esito tra: dolore, funzionalità, qualità della vita o eventi avversi; (4) confronto tra interventi intra-articolari (inclusi placebo e cura usuale care); (5) inclusi studi pubblicati e non pubblicati (congressi);

Revisione Sistemática	Pereira et al. (2025) ⁽⁶⁰⁾
	(6) esclusi studi in lingue diverse dall'inglese e pubblicati in riviste predatorie.
Strumento per il rischio di bias	Cochrane Risk of Bias 1.0
Designi degli studi primari	RCT (≥ 100 partecipanti per braccio)
Numeri di studi primari inclusi	Numero di studi inclusi (intensità del dolore a 12 settimane) La rete di evidenza sull'intensità del dolore a 12 settimane comprende 56 RCT. Tra questi, le comparazioni di interesse contro placebo o tra di esse coinvolgono: AI: 37 RCT; PRP: 5 RCT; Triamcinolone: 5 RCT
Valutazione GRADE	No
Conflitto di interessi	Nessuno dichiarato
AMSTAR-2	Moderata
Limitazioni	Inclusione prevalente di studi su ginocchio; esclusione di studi per rischio di bias senza analisi di sensibilità appropriata; elevata eterogeneità non gestita (soprattutto per PRP e AI)

AI, acido ialuronico, PRP, plasma ricco di piastrine; RCT, trial clinici randomizzati.

La revisione sistemática con NMA bayesina ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni intra-articolari nel trattamento dell'artrosi del ginocchio e dell'anca, includendo esclusivamente RCT di grandi dimensioni, con almeno 100 partecipanti per braccio (Tabella 3). ⁽⁶⁰⁾

In totale, sono stati analizzati 57 RCT con 22795 partecipanti, con una dimensione campionaria mediana di 368 soggetti per studio. Dei trial inclusi, 54 (94,8%) riguardavano pazienti con artrosi del ginocchio, mentre tre (5,2%) includevano soggetti con artrosi dell'anca (RCT di Spitzer et al.,⁽¹¹¹⁾ Brander et al.,⁽¹¹³⁾ e NCT02698865). Sono stati considerati 18 interventi intra-articolari attivi confrontati con placebo o con le cure abituali.⁽⁶⁰⁾

Nella presente revisione sono riportati i risultati relativi agli interventi di maggiore rilevanza per le domande cliniche, ovvero PRP e AI, per un periodo di almeno 12 settimane. Nell'ambito della rete di evidenze di Pereira et al.,⁽⁶⁰⁾ il PRP è stato valutato in cinque RCT ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁾ e l'AI in 37 RCT ^(111, 116, 119-153), consentendo confronti diretti e indiretti rispetto al placebo e, in alcuni casi, tra i trattamenti stessi e il triamcinolone. L'esito primario era l'intensità del dolore e gli esiti secondari comprendevano la funzione fisica, entrambi valutati in 5 punti temporali (2, 6, 12, 24 e 52 settimane). Nella valutazione della sicurezza, l'esito principale consisteva negli abbandoni dello studio dovuti a eventi avversi, mentre tra gli esiti secondari sono stati inclusi gli eventi avversi locali, totali e gravi, nonché gli abbandoni per qualsiasi causa. Il rischio di bias è stato valutato per gli autori della revisione mediante lo strumento Cochrane Risk of Bias 1.0, ed è stata condotta un'analisi principale che ha escluso gli studi ad alto rischio di bias. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando modelli bayesiani a effetti casuali, con l'interpretazione dei risultati basata su una MID predefinita di $-0,37$ DS, corrispondente a 9 mm su una scala VAS da 100 mm per l'intensità del dolore (Tabella 3). ⁽⁶⁰⁾

Secondo quanto riportato dagli autori della revisione sistematica, ⁽⁶⁰⁾ i principali fattori che hanno contribuito alla classificazione degli studi come ad alto rischio complessivo sono stati la presenza di dati di esito mancanti e l'assenza di cecità da parte dei terapeuti. Tra i 56 studi che hanno riportato l'intensità del dolore, 34 (60,7%) sono stati giudicati dagli autori a elevato rischio di bias; una proporzione analoga (29 su 48 studi, 60,4%) è stata osservata per l'esito della funzione fisica. Limitando la valutazione agli interventi di interesse, gli autori hanno ritenuto ad alto rischio di bias per l'esito del dolore quattro studi (80%) sul PRP; lo stesso vale per 11 su 12 studi (91,7%) sui corticosteroidi e per 26 su 37 studi (70,3%) sull'AI. A causa dell'elevato numero di RCT inclusi, le caratteristiche dei partecipanti non sono state riportate nel presente documento; sono disponibili nel materiale supplementare della revisione sistematica originale. ⁽⁶⁰⁾

Nella valutazione della certezza dell'evidenza derivata dalla NMA di Pereira et al., ⁽⁶⁰⁾ le reti per gli esiti di dolore, funzionalità e sicurezza sono state esaminate considerando sia l'analisi complessiva sia quella che esclude gli studi ad alto rischio di bias. Nell'analisi che include tutti gli studi, la geometria delle reti appare moderatamente connessa, con alcuni confronti tra gli interventi attivi. Tuttavia, il placebo rappresenta il nodo predominante e la maggior parte delle evidenze deriva da confronti rispetto al placebo (Figura 6). Nell'analisi che esclude gli studi ad alto rischio di bias, la struttura delle reti per il dolore e la funzionalità risultano prevalentemente incentrate sul placebo, con una configurazione prossima a quella di una rete a stella. In questo contesto, i confronti tra interventi attivi e placebo, inclusi l'AI e il PRP, si basano principalmente su evidenza diretta, mentre le stime indirette non sono disponibili separatamente. Per gli esiti di sicurezza, la rete risulta più sparsa, ma mantiene una struttura analoga, con prevalenza dei confronti rispetto al placebo.

Nel complesso, la NMA ⁽⁶⁰⁾ è caratterizzata da una struttura prevalentemente placebo-centrica, con limitata disponibilità di confronti tra interventi attivi, in particolare nell'analisi principale. In linea con l'approccio GRADE alle NMA, quando non sono disponibili stime dirette e indirette separate o quando i confronti sono dominati dall'evidenza diretta, la valutazione della certezza dell'evidenza si basa sulle stime di rete. Di conseguenza, la certezza dell'evidenza è stata valutata mediante stime di rete. La mancanza di stime indirette separate non ha consentito di valutare l'incoerenza secondo l'approccio GRADE. In questo contesto, i risultati devono essere interpretati tenendo conto del fatto che le stime disponibili riflettono principalmente evidenza diretta o fortemente influenzata da essa.

Per quanto riguarda la transitività, è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità delle principali caratteristiche cliniche e metodologiche tra i confronti (popolazione, interventi e comparatori). La struttura della rete, prevalentemente ancorata a confronti con placebo, rafforza la plausibilità di tale assunzione (Figura 6). Tuttavia, non è possibile escludere una certa variabilità negli effetti modificatori. In assenza di evidenze di violazione, non è stato effettuato alcun ulteriore declassamento per questo dominio.

3.4.2.2. Effetti desiderati (benefici) dell'acido ialuronico (vs. placebo) nell'artrosi dell'anca

Per la comparazione AI versus placebo, sono stati identificati dati relativi agli esiti principali: dolore, funzionalità e rischio di eventi avversi. Tuttavia, non sono stati riportati esiti relativi alla progressione all'imaging né alla prevenzione della sostituzione articolare.

III. Riduzione del dolore (AI vs. placebo)

Nella revisione di Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾, sono stati inclusi i dati di due RCT ^(109, 110) che hanno valutato l'AI rispetto al placebo sulla riduzione del dolore nell'artrosi dell'anca a 3 mesi di follow-up. Il dolore è stato misurato con le scale WOMAC e VAS. I risultati aggregati hanno mostrato una differenza media standardizzata (DMS) di $-0,14$ (deviazioni standard [DS] a favore dell'AI, ma non statisticamente significativa [IC 95%: $-0,46, 0,18$; $p = 0,39$]) (**Figura 5**). La stima puntuale risulta inferiore alla soglia di rilevanza clinica e l'ampiezza dell'IC che attraversa la soglia di MID rappresenta un beneficio clinicamente incerto, compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con l'assenza di effetto. La metanalisi non ha evidenziato eterogeneità tra gli studi inclusi ($I^2 = 0\%$; $p = 0,52$).⁽¹⁰⁴⁾ La certezza dell'evidenza è stata valutata come bassa, a causa di imprecisione molto seria (Tabella 4).

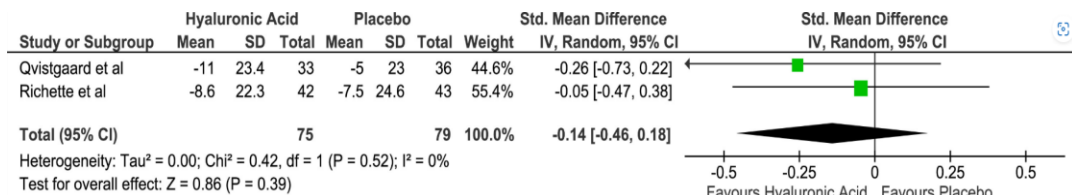


Figura 4. Metanalisi sull'intensità del dolore a 3 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi dell'anca.

Figura riprodotta da Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾. Hyaluronic acid, acido ialuronico; df, grado di libertà; IV, varianza inversa; Std., standardizzato. SD, deviazione standard.

Nella revisione sistematica di Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾, un ulteriore RCT ⁽¹¹³⁾ ha indagato l'effetto del trattamento sull'indice WOMAC del dolore a 6 mesi. I risultati hanno mostrato differenze minime tra i gruppi (AI: $-2,19$ [DS 2,2] vs Placebo: $-2,26$ [DS 2,2]), il che indica un effetto non clinicamente importante. A causa di un singolo studio, caratterizzato da un elevato rischio di bias e di imprecisione, la certezza dell'evidenza è stata valutata molto bassa (Tabella 4).

Tabella 4. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica (con o senza metanalisi), secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico dovrebbe essere utilizzata rispetto al placebo?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ACIDO IALURONICO	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione del dolore (12 settimane o 3 mesi; valutato con: dolore WOMAC e dolore VAS durante la deambulazione)												
2 (109, 110)	studi randomizzati (154 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Molto Serio ^a	nessuno	Numeri di pazienti AI (N=75) vs. Placebo (N=79) Variazione media (DS) rispetto al basale Qvistgaard et al. ⁽¹⁰⁹⁾ AI: -11 (23,4) vs. Placebo: -5 (23) Richette et al. ⁽¹¹⁰⁾ AI: -8,6 (22,3) vs. Placebo: -7,5 (24,6) (La differenza osservata non è statisticamente significativa)			⊕⊕○○ Bassa ^a	CRITICO	
Riduzione del dolore (24 settimane o 6 mesi; valutato con: Indice WOMAC del dolore)												
1 (113)	studi randomizzati (312 partecipanti)	Serio ^b	--	non importante	Serio ^c	--	Variazione media (DS) rispetto al basale Brander et al. ⁽¹¹³⁾ AI: - 2,19 (2,2) vs. Placebo: - 2,26 (2,2), p=0.75 (La differenza osservata non è statisticamente significativa)			⊕○○○ Molto Bassa ^{b,c}	CRITICO	

Disabilità (12 settimane o 3 mesi; valutata con: funzionalità WOMAC e indice totale WOMAC)

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico dovrebbe essere utilizzata rispetto al placebo?

Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ACIDO IALURONICO	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
2 ^(109, 110)	studi randomizzati (154 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Molto serio ^d	nessuno	Variazione media (DS) rispetto al basale Qvistgaard et al. AI: - 3,7 (NR) vs. Placebo: - 6,2 (NR) Richette et al. AI: - 6,7 (22,3) vs. Placebo: - 5,7 (19,9) (La differenza osservata non è statisticamente significativa)		⊕⊕○○ Bassa ^d		CRITICO	

Eventi avversi

3 ^(110, 112, 113)	studi randomizzati (432 partecipanti)	Serio ^{b, e}	non importante	non importante	Serio ^f	nessuno	75/221 (33.9%)	63/211 (29.9%)	RR 1,07 (da 0,78 a 1,48)	21 in più per 1.000 (da 66 in meno a 143 in più)	⊕⊕○○ Bassa ^{b, e, f}	CRITICO
------------------------------	---------------------------------------	-----------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------------	---	----------------------------------	---------

Valutazione della certezza dell'evidenza secondo l'approccio GRADE, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾.

^{a.} -2 per imprecisione: l'IC è ampio e attraversa la soglia di minima differenza clinicamente importante (MID = -0,37); numero di partecipanti limitato.

^{b.} -1 per rischio di bias: lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per i domini "dati di esito incompleti" e "reporting selettivo"; gli altri domini presentano un rischio di bias non chiaro.

^{c.} -1 per imprecisione: campione di piccole dimensioni associato a elevata variabilità delle stime, con conseguente ampiezza dell'IC e incertezza sull'entità dell'effetto.

^{d.} -2 per imprecisione: campioni di piccole dimensioni e ampia variabilità determinano IC che attraversano la soglia di rilevanza clinica; inoltre, la presenza di dati incompleti contribuisce a una seria incertezza nella stima.

^{e.} -1 per rischio di bias / -1 per imprecisione: lo studio di Brander et al.⁽¹¹³⁾ è stato valutato ad alto rischio di bias per dati di esito incompleti e reporting selettivo. Lo studio di Atchia et al. (75) ha riportato un rapporto di rischio molto elevato (RR = 11,00), basato su un campione di piccole dimensioni, con un'ampia incertezza nella stima.

^{f.} basso numero di eventi e intervallo di confidenza al 95% che attraversa entrambe le soglie di rilevanza clinica raccomandate dal metodo GRADE per gli esiti dicotomici (RR < 0,80 e RR > 1,25), indicando compatibilità sia con una riduzione clinicamente rilevante sia con un aumento clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili.⁽⁵⁹⁾

AI, acido ialuronico; DS, deviazione standard; VAS, Visual Analog Scale (scala analogica visiva del dolore); OA, osteoartrosi; RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza; DMS, differenza media standardizzata; MID, soglia minima di differenza clinicamente importante; RCT, studio controllato randomizzato.

Per quanto riguarda l'evidenza addizionale derivata dalla NMA, sono stati confrontati gli effetti delle AI rispetto al placebo nella riduzione del dolore in pazienti con artrosi dell'anca o del ginocchio, con follow-up a 3, 6 e 12 mesi (Figura 5, Figura 6 e Tabella 5).

A 3 mesi, l'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore è molto incerto, con una DMS pari a $-0,10$ (ICr 95% da $-0,20$ a $-0,01$) (Figura 5). Tuttavia, nonostante la significatività statistica, l'entità dell'effetto è inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID), con una probabilità nulla di superarla, il che indica un effetto non clinicamente importante (nullo o trascurabile). La certezza dell'evidenza è stata valutata come molto bassa, principalmente a causa dell'elevato rischio di bias in numerosi studi e della limitata trasferibilità dei risultati, poiché la maggior parte delle evidenze deriva da pazienti con artrosi del ginocchio più che dell'anca (Tabella 5).

A 6 mesi, l'AI può avere un effetto ridotto o nullo sulla riduzione del dolore, con una stima prossima al valore nullo (DMS $-0,02$; ICr 95% da $-0,12$ a $0,08$). L'ICr non è compatibile con un beneficio clinicamente rilevante, suggerendo un effetto non clinicamente importante (nullo o trascurabile). La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata (Tabella 5).

A 12 mesi, l'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore è risultato non clinicamente importante (nullo o trascurabile), con una DMS pari a $-0,05$ (ICr 95% da $-0,21$ a $0,11$), poiché l'IC esclude un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla soglia MID. La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata (Tabella 5).

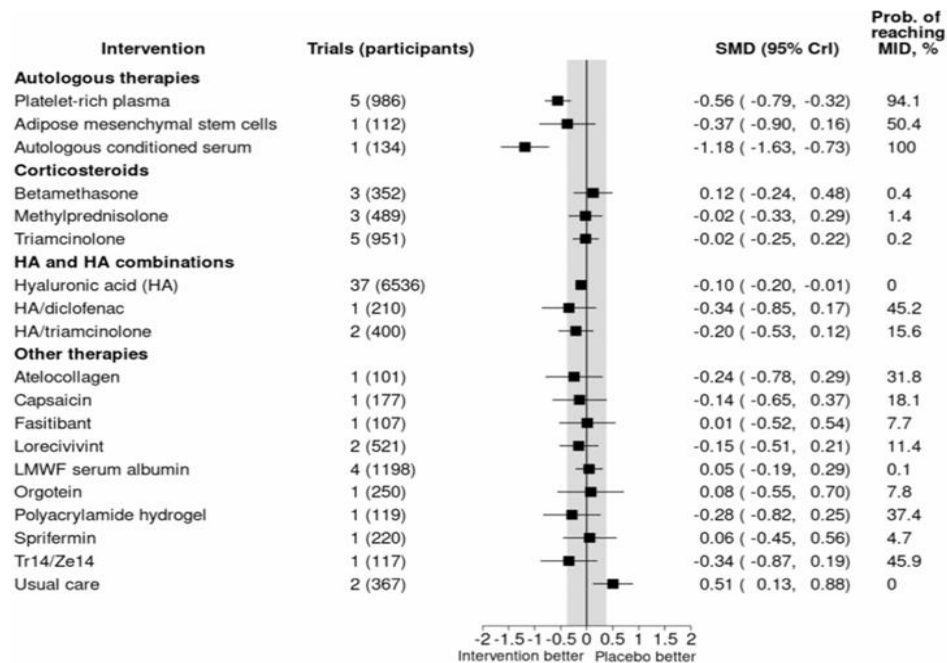


Figura 5. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sull'intensità del dolore a 3 mesi rispetto al placebo.

Figura riprodotta da Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ NMA sugli effetti dei trattamenti sull'intensità del dolore a 12 settimane rispetto al placebo (n = 56 studi). Le stime derivano dai dati più vicini a 12 settimane. Eterogeneità bassa ($\tau^2 = 0,051$; ICr al 95%: 0,029–0,092). L'area ombreggiata indica effetti inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID=0,37). DMS < 0 indica una minore intensità del dolore durante l'intervento rispetto al controllo.

DMS: differenza media standardizzata; ICr: intervallo di credibilità; LMWF: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; HA: acido ialuronico; MP: metilprednisolone; PA gel: gel di poliacrilamide; ACS: siero autologo condizionato (autologous conditioned serum); HA/TC: acido ialuronico combinato con triamcinolone; LMWF SA: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; AAMSC: cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo autologo; HA/diclof. Acido ialuronico combinato con diclofenac; PRP: plasma ricco di piastrine.

Tabella 5. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico dovrebbe essere preferibile al placebo?

Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi

Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca

Contesto: NMA di trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)

Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari

Confronto: Placebo o cura standard

No partecipanti	RCT e	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%) o OR (ICr95%)	Probabilità di superare la MID ‡ (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza
Intensità del dolore a 12 settimane (3 mesi)							
37 (6536)				Tutti gli studi: -0,10 (-0,20, -0,01)	0		Molto Bassa ^a
(111, 116, 119-153)		NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: -0,04 (-0,19, 0,11); n=11 Alto rischio di bias: -0,14 (-0,26, -0,02); n=26	0	AI: 40% Placebo: 28%	⊕○○○
Intensità del dolore 24 settimane (6 mesi)							
10 (1982)				Basso rischio di bias: -0,02 (-0,12, 0,08)	0%	AI: 46% Placebo: 40%	Moderata ^b
(119, 132-134, 136, 141, 142, 147, 148)		NMA	AI vs. placebo				⊕⊕⊕○
Intensità del dolore 52 settimane (12 mesi)							
4 (623)				Basso rischio di bias: -0,05 (-0,21, 0,11)	NR Basso rischio: 0,1%	AI: 49% Placebo: 28%	Moderata ^c
(129, 133, 134, 148)		NMA	AI vs. placebo				⊕⊕⊕○
Funzione fisica 12 settimane (3 mesi)							
29 (4707)				Tutti gli studi: -0,11 (-0,20, -0,03)	0		Molto bassa ^d
(111, 116, 119, 120, 122-130, 135-137, 139, 141, 143, 145-153)		NMA	AI vs. Placebo	Basso rischio di bias: -0,05 (-0,20, 0,09); n=8 (1279) Alto rischio di bias: -0,16 (-0,26, -0,05); n=21 (3428)	0	NR	⊕○○○
Funzione fisica 24 settimane (6 mesi)							
5 (912)				Basso rischio di bias: -0,02 (-0,18, 0,14)	0,1	NR	Moderata ^e
(119, 128, 133, 147, 148)		NMA	AI vs. placebo				⊕⊕⊕○
Funzione fisica 52 settimane (12 mesi)							

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico dovrebbe essere preferibile al placebo?

Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi

Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca

Contesto: NMA di trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)

Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari

Confronto: Placebo o cura standard

No RCT e partecipanti	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%) o OR (ICr95%)	Probabilità di superare la MID ‡ (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza
3 (415) (133, 147, 148)	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: 0,02 (-0,19, 0,22)	0,2	NR	Moderata ^e ⊕⊕⊕○
Eventi Avversi Totali						
4 (623) ‡	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: OR (ICr95%): 1,03 (0,66, 1,62)	Probabilità (OR>1): 56,1%	44%	Bassa ^f ⊕⊕○○
Eventi Avversi Gravi						
6 (1177) ‡	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: OR (ICr95%): 1,86 (1,16, 3,03)	Probabilità (OR>1): 99,3%	NR	Bassa ^g ⊕⊕○○
Eventi Avversi Locali						
6 (1177) ‡	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: OR (ICr95%): 1,35 (0,70, 2,56)	Probabilità (OR>1): 86,3%	NR	Bassa ^h ⊕⊕○○

Valutazione della certezza dell'evidenza effettuata secondo l'approccio GRADE per NMA, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica con NMA di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾

Le stime derivano dalla NMA e riflettono principalmente confronti diretti. Non è stato possibile valutare l'incoerenza dovuta alla mancanza di stime indirette separate. La transitività è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità tra gli studi ed è risultata plausibile per tutti gli esiti, pur con maggiore incertezza per quelli relativi alla sicurezza, a causa della minore densità della rete. Pertanto, non è stato effettuato il declassamento per questo dominio.

^a. La stima della NMA è stata declassata di 3 livelli per: -2 per il rischio di bias (26 studi su 37 erano a rischio elevato; gli studi a basso rischio mostravano un effetto nullo e non statisticamente significativo, mentre quelli ad alto rischio suggerivano un effetto maggiore e statisticamente significativo, indicando una possibile sovrastima degli effetti). La probabilità di effetti più marcati negli studi ad alto rischio di bias è molto elevata (86,2%), il che suggerisce fortemente che il bias possa influenzare i risultati.; -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca).

^b. La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca).

^c. La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio).

^d. La stima della NMA è stata declassata di 3 livelli per: -2 per il rischio di bias (21 studi su 29 erano a rischio elevato e solo questi mostravano un effetto statisticamente significativo). La probabilità di effetti maggiori negli studi ad alto rischio di bias è molto elevata (87%), suggerendo fortemente che il bias potrebbe influenzare i risultati; -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio).

^e. La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca).

^f. La stima della NMA è stata declassata di 2 livelli per: -1 per mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi riguarda pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca); -1 per imprecisione (l'ICr al 95% supera entrambe le soglie di rilevanza clinica predefinite (riduzione o aumento del rischio del 25%; cioè RR 0,80 e 1,25), includendo così sia benefici sia rischi clinicamente importanti) e ⁽⁵⁹⁾.

^g. Eventi avversi gravi probabilmente non correlati al trattamento. La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: -1 per il rischio di bias (mancanza di trasparenza e assenza di dati a livello degli studi inclusi); -1 per l'indirettezza (limitata trasferibilità alla popolazione target e gli eventi avversi gravi non sono riportati come correlati al trattamento).

^h. La stima della NMA è stata declassata di 2 livelli per: -1 per imprecisione 1 per imprecisione (l'ICr al 95% è ampio e attraversa entrambe le soglie di rilevanza clinica predefinite [RR 0,80–1,25], includendo sia benefici sia rischi clinicamente importanti) ⁽⁵⁹⁾; -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca).

§. Il numero di studi si riferisce a tutti quelli che hanno contribuito a questo esito nella NMA.

‡. Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzionalità, è stata adottata la soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante tra i gruppi, pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm, assumendo una deviazione standard di 25 mm. Una DMS pari o inferiore a -0,37 DS indica un miglioramento clinicamente rilevante; valori superiori alla MID suggeriscono un beneficio di entità non clinicamente significativa.

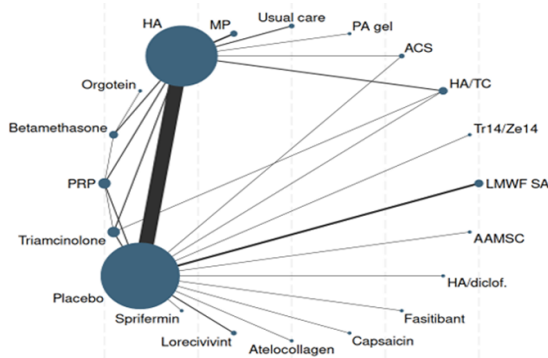
Uno DMS < 0 indica una minore intensità del dolore o un miglioramento della funzione fisica con l'intervento rispetto al controllo.

&. Valori SUCRA per i diversi trattamenti intra-articolari nel tempo – esclusi gli studi ad alto rischio di bias (n = 22). Per l'intensità del dolore, valori SUCRA più elevati indicano una maggiore probabilità che l'intervento sia il più adatto. Per quanto riguarda gli eventi avversi (EAs), valori SUCRA più elevati indicano una maggiore probabilità che l'intervento sia il più rischioso.

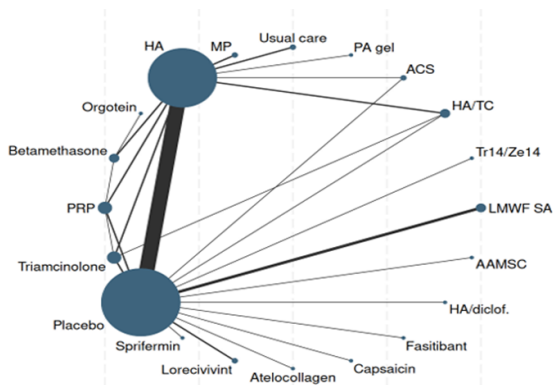
L'eterogeneità statistica tra gli studi (τ^2) stimata nella NMA è risultata generalmente bassa. Per l'intensità del dolore, i valori di τ^2 sono stati: 0,051 nell'analisi principale a 12 settimane; 0,045 nell'analisi di sensibilità al rischio di bias a 12 settimane; 0,010 e 0,005, rispettivamente, a 24 e 52 settimane, escludendo gli studi ad alto rischio di bias. Per la funzione fisica, τ^2 è stato pari a 0,026 nell'analisi principale a 12 settimane, a 0,045 nell'analisi di sensibilità e, rispettivamente, a 0,016 e 0,004 a 24 e 52 settimane, escludendo gli studi ad alto rischio di bias. Per quanto riguarda gli eventi avversi, τ^2 è stato pari a 0,062 per qualsiasi evento, 0,050 per gli eventi avversi gravi e 0,060 per gli eventi avversi locali (tutti escludendo gli studi ad alto rischio di bias). Secondo i criteri adottati dagli autori della NMA, si considera bassa l'eterogeneità per valori di $\tau^2 < 0,05$, moderata per $\tau^2 \approx 0,09$ ed elevata per $\tau^2 \geq 0,16$.

‡. Non sono state fornite le referenze degli studi individuali nella revisione sistematica di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ relativi agli esiti di sicurezza.

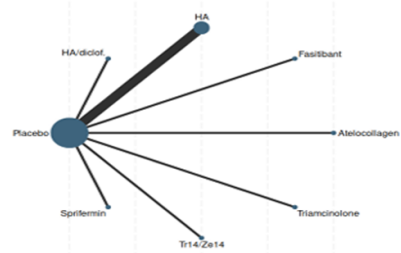
NMA: Metanalisi a rete – Network Meta-Analysis; NR: Non riportato; ICr95%: Intervallo di credibilità al 95%; OR: odds ratio; PRP: Plasma ricco di piastrine – Platelet-Rich Plasma; RCT: Studio controllato randomizzato – Randomized Controlled Trial; DMS: Differenza media standardizzata – Standardized Mean Difference; SUCRA: Area sotto la curva cumulativa di classificazione – Surface Under the Cumulative Ranking Curve.



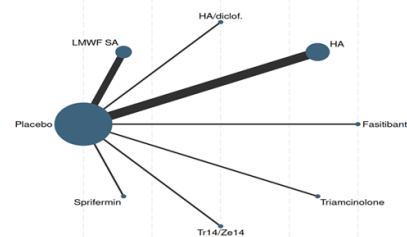
A) Intensità del dolore a 3 mesi (tutti gli studi)



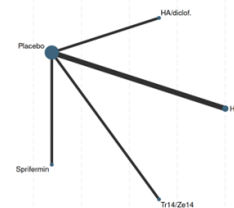
B) Funzionalità fisica a 3 mesi (tutti gli studi)



C) Eventi avversi totali (escludendo studi ad alto rischio di bias)



D) Eventi avversi gravi (escludendo studi ad alto rischio di bias)



E) Eventi avversi locali (escludendo studi ad alto rischio di bias)

Figura 6. Geometria della rete degli studi inclusi per gli esiti di efficacia e di sicurezza.

Figura riprodotta da Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾

Geometria dell'evidenza: i nodi (cerchi) rappresentano ciascun intervento intra-articolare; la dimensione del nodo è proporzionale al numero di partecipanti randomizzati per ciascun braccio di trattamento. Le linee (spigoli) tra i nodi indicano confronti diretti tra due interventi, e il loro spessore riflette il numero di studi che hanno valutato quel confronto.

Contesto: trial clinici randomizzati con meno di 100 partecipanti.

Interventi: triamcinolone, acido ialuronico, terapie autologhe, plasma ricco di piastrine, corticosteroidi, Tr14/Ze14 e altri trattamenti intra-articolari.

Confronto: placebo o cura standard.

A) Intensità del dolore a 3 mesi (n=56; tutti gli studi);

B) Funzionalità fisica a 3 mesi (n=48; tutti gli studi);

C) Eventi avversi totali (n = 10; escludendo studi ad alto rischio di bias);

D) Eventi avversi gravi (n = 16; escludendo studi ad alto rischio di bias);

E) Eventi avversi locali (n = 5; escludendo gli studi ad alto rischio di bias).

IV. Funzionalità/Disabilità (AI vs. placebo)

L'efficacia dell'AI sulla funzione fisica nei pazienti con artrosi è stata valutata utilizzando due fonti di evidenza distinte^(60, 104).

La revisione sistematica di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾ ha incluso due RCT^(109, 110) con follow-up a 3 mesi che hanno utilizzato scale validate per la valutazione della funzione fisica (WOMAC funzione fisica e indice

totale WOMAC). Le medie di cambiamento dal basale non hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi nel gruppo trattato con AI rispetto al placebo in entrambi gli studi. I dati non sono stati combinati in una metanalisi a causa dell'eterogeneità delle misure utilizzate e della presentazione dei risultati. La certezza dell'evidenza è stata classificata come bassa per imprecisione e per rischio di bias (Tabella 4).

L'efficacia dell'AI sulla funzione fisica rispetto al placebo è stata anche valutata nella NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾, con follow-up a 3, 6 e 12 mesi (Figura 7 e Tabella 5). A 3 mesi, le evidenze sono molto incerte sull'effetto dell'AI sulla funzione fisica, con una DMS pari a $-0,11$ (ICr 95% da $-0,20$ a $-0,03$). Sebbene la stima indichi una differenza statisticamente significativa a favore dell'AI, l'entità dell'effetto è inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID), il che suggerisce un beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile). La certezza dell'evidenza è stata valutata molto bassa.

A 6 mesi, l'AI probabilmente ha poco o nessun effetto clinicamente importante sulla funzione fisica rispetto al placebo, con una DMS di $-0,02$ (ICr 95% da $-0,18$ a $0,14$). L'ICr esclude un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla soglia MID. La certezza dell'evidenza è moderata.

A 12 mesi, l'AI probabilmente ha poco o nessun effetto clinicamente importante sulla funzione fisica rispetto al placebo, con una DMS di $0,02$ (ICr 95% da $-0,19$ a $0,22$). Anche in questo caso, l'ICr esclude un beneficio clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è moderata. (Tabella 5).

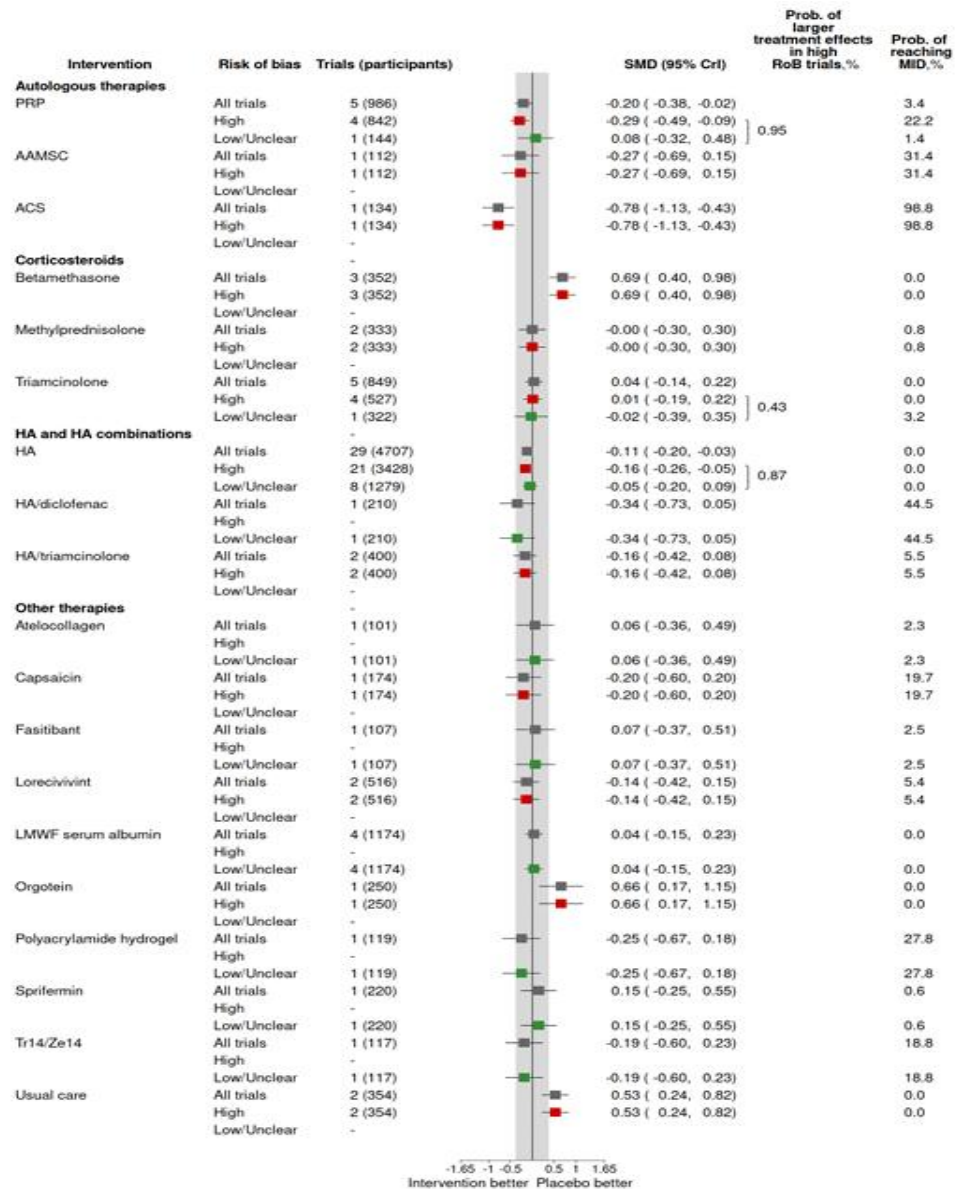


Figura 7. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sulla funzione fisica a 3 mesi: confronto tra ciascun intervento attivo e il placebo, stratificato per il rischio di bias.

Figura riprodotta da Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾. Metanalisi in rete basata su tutti gli studi (n = 48) e presentata in base al rischio complessivo di bias (alto vs basso/incerto).

Le stime derivano dai dati più vicini a 12 settimane. Eterogeneità bassa ($\tau^2 = 0,026$; ICr 95%: 0,011–0,054). L'area ombreggiata indica effetti inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID, $-0,37$ e $0,37$). $DMS < 0$ indica una minore intensità del dolore durante l'intervento rispetto al controllo. Secondo i criteri adottati dagli autori della NMA, si considera bassa l'eterogeneità per valori di $\tau^2 < 0,05$, moderata per $\tau^2 \approx 0,09$ ed elevata per $\tau^2 \geq 0,16$.

DMS: differenza media standardizzata; ICr: intervallo di credibilità; LMWF: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; HA: acido ialuronico; MP: metilprednisolone; PA gel: gel di poliaccrilamide; ACS: siero autologo; HA/TC: acido ialuronico combinato con triamcinolone; LMWF SA: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; AAMSC: cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo autologo; HA/diclof. Acido ialuronico combinato con diclofenac; PRP: plasma ricco di piastrine.

3.4.2.3. Effetti non desiderati (rischi) dell'acido ialuronico (vs. placebo) nell'artrosi dell'anca

V. Rischi di eventi avversi (AI vs. Placebo)

La sicurezza dell'AI è stata valutata nella revisione sistematica con metanalisi tradizionale di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾, specifica per l'artrosi dell'anca, sia nella NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾, che ha incluso prevalentemente studi condotti su pazienti con artrosi del ginocchio.

La revisione sistematica con metanalisi di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾ ha incluso tre RCTs (432 partecipanti)^(110, 112, 113) che hanno valutato il rischio di eventi avversi associati all'uso di AI rispetto al placebo nel trattamento dell'artrosi dell'anca. Gli eventi avversi si sono verificati nel 33,9% dei partecipanti trattati con AI e nel 29,9% di quelli nel gruppo placebo. La metanalisi ha stimato un RR pari a 1,07 (IC 95% da 0,78 a 1,48), non statisticamente significativo, e l'ICr attraversa sia il valore nullo sia la soglia di rilevanza clinica, risultando clinicamente incerto (Figura 8). Corrispondente a 21 eventi in più per 1.000 pazienti trattati (da 66 in meno a 143 in più) (Figura 8). La certezza dell'evidenza è stata valutata bassa a causa del rischio di bias nei singoli studi, dell'imprecisione nella stima dell'effetto e della variabilità dei criteri di segnalazione degli eventi avversi. (Tabella 4).

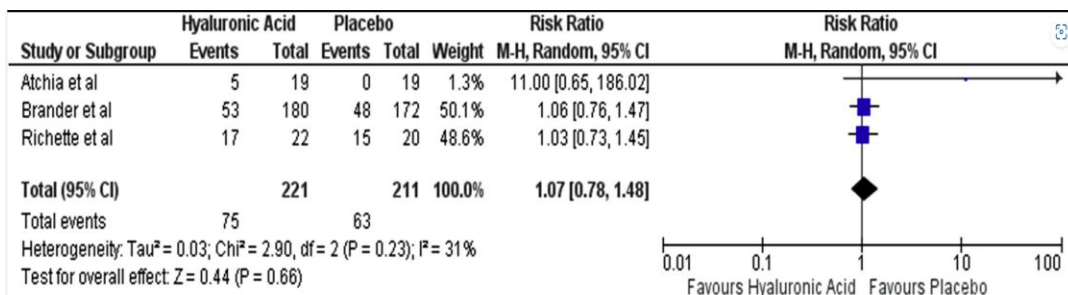


Figura 8. Metanalisi del rischio di eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei pazienti con artrosi dell'anca.

Figura riprodotta da Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾

Hyaluronic acid, acido ialuronico; df, grado di libertà; IV, varianza inversa; Std., standardizzato. SD, deviazione standard.

La revisione sistematica di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ ha definito gli eventi avversi gravi come qualsiasi evento che comportasse il ricovero ospedaliero, il prolungamento della degenza, una disabilità persistente o grave, anomalie congenite nei figli, eventi potenzialmente letali o il decesso.

Nella NMA, basata su sei RCT (1.177 partecipanti) a basso rischio di bias, l'effetto dell'AI sugli eventi avversi gravi rispetto al placebo è risultato statisticamente significativo ma clinicamente incerto, con un OR pari a 1,86 (ICr 95% da 1,16 a 3,03). L'analisi bayesiana ha stimato una probabilità del 99,3% di un aumento del rischio; nonostante l'entità clinica dell'effetto sia incerta, tale probabilità elevata suggerisce

cautela. La certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa, a causa di imprecisione e la mancata trasferibilità (Tabella 5, Figura 6 e Figura 9).

Poiché la revisione non riporta i dati disaggregati dei singoli studi inclusi nella metanalisi, è stata condotta una ricognizione narrativa degli RCT a basso rischio di bias. In tali studi, gli eventi avversi gravi risultano rari e, nella maggior parte dei casi, non sono stati considerati correlati al trattamento. Alcuni studi non riportano eventi avversi gravi correlati, mentre altri descrivono un numero limitato di eventi, distribuiti in modo simile tra i gruppi o leggermente più frequenti nel gruppo trattato, senza un chiaro pattern di causalità. In alcuni casi sono state osservate interruzioni del trattamento o reazioni locali clinicamente rilevanti, non sempre classificabili come eventi avversi gravi secondo la definizione standard (Tabella 6).

Nel complesso, i dati della sintesi narrativa non evidenziano un segnale consistente di aumento degli eventi avversi gravi direttamente attribuibili all'AI. Tuttavia, tale osservazione deve essere interpretata con cautela, alla luce dell'eterogeneità del reporting degli studi primari e dell'assenza di una sintesi quantitativa trasparente dei dati individuali (Tabella 6).

Tabella 6. Eventi avversi gravi riportati negli studi a basso rischio di bias inclusi nella revisione di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾

Studio, anno	Riporto nel manoscritto	Dati sugli eventi avversi gravi
Altman et al. (119)	Dieci pazienti, sette nel gruppo NASHA e tre nel gruppo soluzione salina, hanno riportato eventi avversi gravi. Tutti sono stati valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento in studio.	Eventi avversi seri non correlati al trattamento: AI 7/175 (4,0%) vs placebo 3/176 (1,7%).
Seigaku Corporation (128)	Non misurato.	Non misurato / non riportato.
Day et al. (129)	Non si sono verificati eventi avversi gravi considerati possibilmente, probabilmente o certamente correlati al farmaco in studio.	Nessun evento avverso serio correlato al trattamento.
Jørgensen et al. (133)	Non sono stati riportati eventi avversi severi o gravi probabilmente o possibilmente correlati al trattamento.	Nessun evento avverso serio correlato al trattamento.
Jubb et al. (134)	Non misurato.	Non misurato / non riportato.
Lohmander et al. (138)	Non sono stati riportati eventi avversi gravi e non sono state riscontrate differenze tra i gruppi di trattamento nella frequenza degli altri eventi avversi. Tuttavia, è stata osservata una differenza significativa a favore del placebo nella gravità massima del gonfiore al sito di iniezione. Sette pazienti, cinque nel gruppo placebo e due nel gruppo AI, hanno interrotto il trattamento prima della quinta iniezione per eventi avversi.	Nessun evento avverso serio riportato. Interruzioni per eventi avversi: AI: 2 vs placebo: 5
Petterson et al. (147)	Eventi avversi gravi totali: AI 8 (4,3%), 9 eventi, vs 5 (2,7%), 5 eventi. Nessun evento avverso grave è stato ritenuto correlato al dispositivo dello studio.	Eventi avversi seri totali: AI 8 (4,3%) vs placebo 5 (2,7%). Nessun correlato al trattamento.

Studio, anno	Riporto nel manoscritto	Dati sugli eventi avversi gravi
Pham et al. (148)	Otto pazienti si sono ritirati dallo studio a causa di eventi avversi: quattro, due e due, rispettivamente, nei gruppi NRD101, diacerein e placebo.	Ritiri per eventi avversi: AI 4 vs placebo 0. Eventi avversi gravi non chiaramente specificati.
Huang et al. (132)	Nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di un evento avverso. Sono stati riportati cinque eventi avversi gravi: tre nel gruppo sodio ialuronato e due nel gruppo placebo. Questi comprendevano, nel gruppo sodio ialuronato, una frattura dell'avambraccio, un'occlusione intestinale e un peggioramento dell'incontinenza urinaria; nel gruppo placebo, un sanguinamento gastrointestinale superiore e una distorsione articolare. Tutti sono stati considerati non correlati al trattamento dello studio.	Eventi avversi gravi: AI 3/100 vs placebo 2/98. Nessun correlato al trattamento.
Chevalier et al. 2010 (127)	Non sono stati riportati eventi avversi seri a carico del ginocchio target né eventi avversi seri correlati al trattamento o alla procedura dello studio.	Nessun evento avverso serio correlato al trattamento o alla procedura.
Baltzer et al. (123)	Cinque pazienti nel gruppo AI e due nel gruppo soluzione salina si sono ritirati per reazioni locali acute insorte dopo un'iniezione. Tra i cinque pazienti del gruppo AI, quattro hanno richiesto aspirazione sinoviale e somministrazione intra-articolare di corticosteroidi. Un paziente nel gruppo AI ha presentato una reazione cutanea generalizzata. Nel gruppo di confronto, i sintomi osservati dopo le iniezioni sono stati lievi o moderati e non hanno richiesto ulteriori interventi.	Reazioni gravi: AI: 5 vs placebo 2. Non è del tutto chiaro se tutti questi eventi corrispondano formalmente a SAE secondo la definizione standard.

AI, acido ialuronico.

Per quanto riguarda gli eventi avversi totali e locali (gonfiore acuto o dolore al ginocchio o all'anca), non sono state riscontrate differenze significative tra l'AI e il placebo. L'entità degli effetti è incerta, poiché gli IC attraversano la soglia di rilevanza clinica. ⁽⁶⁰⁾ La certezza dell'evidenza per questi esiti è stata giudicata bassa (Tabella 5, Figura 6 e Figura 9).

Nel complesso, il profilo di sicurezza dell'AI è generalmente accettabile, ma non si può escludere un aumento del rischio di gravi eventi avversi, il che impone cautela nell'impiego clinico.

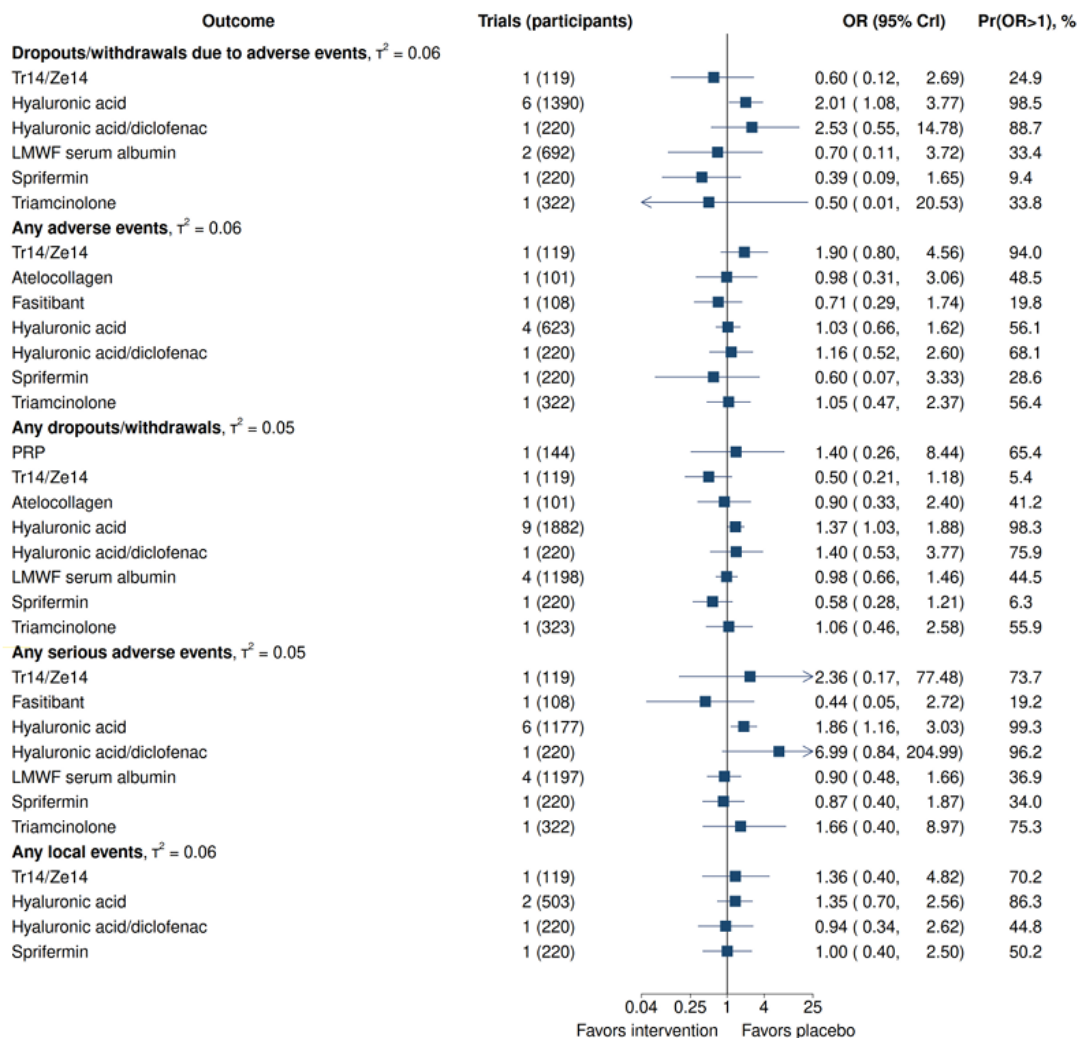


Figura 9. Network metanalisi sugli effetti dei trattamenti sugli esiti di sicurezza rispetto al placebo, dopo l'esclusione degli studi ad alto rischio di bias.

Figura riprodotta da Pereira et al. (60)

Pr (OR>1) rappresenta la probabilità a posteriori che l'OR sia maggiore di 1. τ^2 rappresenta la varianza tra gli studi.

Per quanto riguarda gli indicatori di sicurezza, un valore di τ^2 pari a 0,04 indica una bassa eterogeneità tra gli studi; 0,16 corrisponde a un livello moderato; mentre 0,36 rappresenta un'elevata eterogeneità.

OR, odds ratio. ICr 95%, intervallo di credibilità al 95%. LMWF: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; HA: acido ialuronico; MP: metilprednisolone; PA gel: gel di poliacrilamide; ACS: siero autologo condizionato (autologous conditioned serum); HA/TC: acido ialuronico combinato con triamcinolone; LMWF SA: frazione a basso peso molecolare dell'albumina sierica; AAMSC: cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo autologo; HA/diclof. Acido ialuronico combinato con diclofenac; PRP: plasma ricco di piastrine.

3.3.1.1. Effetti desiderati (benefici) dell'acido ialuronico (vs. corticosteroidi)

Per il confronto tra AI e corticosteroidi (metilprednisolone o triamcinolone), sono emerse evidenze relative agli esiti principali di interesse, tra cui l'intensità del dolore, la funzionalità fisica e la sicurezza

(eventi avversi). Non sono stati identificati dati relativi alla progressione radiologica né all'efficacia nella prevenzione della sostituzione articolare.

VI. Riduzione del dolore (AI vs. corticosteroidi)

Nella revisione sistematica condotta da Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾, uno RCT⁽¹⁰⁹⁾ (62 partecipanti) ha valutato l'effetto dell'AI rispetto al metilprednisolone sulla riduzione del dolore durante la deambulazione a 3 mesi. I pazienti trattati con AI hanno riportato una riduzione media del dolore pari a -11 (DS 23,4) rispetto a -9 (DS 23,1) nel gruppo trattato con metilprednisolone. La differenza tra i gruppi non è risultata statisticamente significativa. La certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa, con un downgrade per imprecisione molto seria dovuta all'elevata variabilità e campione piccolo (Tabella 7).

Un RCT⁽¹¹¹⁾ (312 partecipanti) ha confrontato l'AI con il metilprednisolone a 6 mesi. I pazienti trattati con AI hanno riportato una riduzione media del dolore di -19,4 (DS 31) rispetto a -16,1 (DS 30,9) nel gruppo trattato con metilprednisolone, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,33$). L'evidenza è stata valutata come bassa, a causa di rischio di bias e imprecisione (Tabella 7).

Tabella 7. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica (con o senza metanalisi), secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto a corticosteroidi?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ACIDO IALURONICO	MPA	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione del dolore (3 mesi; valutato con: dolore VAS durante la deambulazione)												
1 (109)	studi randomizzati (62 partecipanti)	non importante	--	non importante	Molto serio ^a	--	Numeri di pazienti analizzati AI (N=29) vs. MPA (N=33)		Variazione media (DS) rispetto al basale Qvistgaard et al. ⁽¹⁰⁹⁾ AI: - 11 (23,4) vs. MPA: - 9 (23,1) ' (La differenza osservata non è statisticamente significativa)		⊕⊕○○ Bassa ^a	CRITICO
Riduzione del dolore (6 mesi; valutato con: indice WOMAC del dolore)												
1 (111)	studi randomizzati (312 partecipanti)	Serio ^b	--	non importante	Serio ^c	--	Numeri di pazienti AI (N=156) vs. MPA (N=156)		Variazione media (DS) rispetto al basale Spitzer et al. ⁽¹¹¹⁾ AI: - 19,4 (31) vs. MPA: - 16,1 (30,9), p=0,33 (La differenza osservata non è statisticamente significativa)		⊕⊕○○ Bassa ^{b, c}	CRITICO
Disabilità (3 mesi; valutata con: indice totale WOMAC)												
1 (109)	studi randomizzati (62 partecipanti)	non importante	--	non importante	Molto serio ^d	--	Variazione media (DS) rispetto al basale Qvistgaard et al. ⁽¹⁰⁹⁾ AI: - 3.7 (NR) vs. MPA: - 5.4 (NR) ' (La differenza osservata non è statisticamente significativa)		⊕○○○ Molto Bassa ^d		CRITICO	
Disabilità (6 mesi; valutata con: funzionalità WOMAC)												
1 (111)	studi randomizzati (312 partecipanti)	Serio ^b	--	non importante	Serio ^c	--	Variazione media (DS) rispetto al basale Spitzer et al. ⁽¹¹¹⁾ AI: - 13.8 (29) vs. MPA: - 11.5 (58.7), p=0,59 (La differenza osservata non è statisticamente significativa)		⊕⊕○○ Bassa ^{b, c}		CRITICO	

Nei pazienti con artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto a corticosteroidi?

Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ACIDO IALURONICO	MPA	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Eventi avversi

2 (111, 112)	studi randomizzati (350 partecipanti)	Serio ^e	Serio ^f	non importante	Molto serio ^g	--	84/175 (48,0%)	76/175 (43,4%)	RR 2,24 (da 0,24 a 20,85)	539 in più per 1.000 (da 330 in meno a 1.000 in più)	⊕○○○ Molto bassa ^{e, f}	CRITICO
-----------------	---------------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------------	----	----------------	----------------	-------------------------------------	--	-------------------------------------	---------

Valutazione della certezza dell'evidenza secondo l'approccio GRADE, sulla base dei dati della revisione sistematica di Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾

AI, acido ialuronico; MPA, acetato di metilprednisolone; DS, deviazione standard; VAS, Visual Analog Scale (scala analogica visiva del dolore); OA, osteoartrosi; RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza; DMS, differenza media standardizzata (Standardized Mean Difference); RCT, studio controllato randomizzato (Randomized Controlled Trial).

a. Campione di piccole dimensioni, ampia DS e p non significativo;

b. Lo studio di Brander et al.⁽¹¹³⁾ è stato valutato come ad alto rischio di bias (per dati di esito incompleti e reporting selettivo).

c. Ampia DS e p non significativo.

d. Campione di piccole dimensioni, variazione media ampia tra gli studi e DS non riportati.

e. Lo studio di Spitzer et al.⁽¹¹¹⁾ è stato valutato con un alto rischio di bias.

f. $I^2 = 65\%$; grande discrepanza nel RR tra gli studi (11,00 vs 1,04)

g. Lo studio di Atchia et al.⁽¹¹²⁾ ha mostrato un RR estremamente elevato (11,00) con un piccolo campione. Inoltre, un basso numero di eventi (<5%) con effetto nullo, con un IC 95% che ha sovrapposto il limite per la differenza minima importante (cioè, non superare più del 25% dei rischi e non più del 25% dei benefici [RR 0,75, 1,25]), includendo così sia benefici che rischi considerevoli.

In aggiunta all'evidenza proveniente dalla metanalisi tradizionale, è stata esaminata anche quella derivata dalla NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ che ha confrontato gli effetti del triamcinolone rispetto all'AI sulla riduzione del dolore, con follow-up a 3 e 6 mesi (Tabella 8).

A 3 mesi, l'effetto del triamcinolone rispetto all'AI sulla riduzione del dolore è clinicamente incerto, con una DMS pari a $-0,29$ (ICr 95% da $-0,54$ a $-0,03$). Sebbene la stima sia statisticamente significativa e favorevole al triamcinolone, l'ICr attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = $-0,37$), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. La certezza dell'evidenza è stata valutata come molto bassa, principalmente a causa dell'imprecisione della stima e del rischio di bias (Figura 5 e Tabella 8).

A 6 mesi, l'effetto del triamcinolone rispetto all'AI sulla riduzione del dolore resta incerto, con una stima prossima al valore nullo (DMS $0,03$; ICr 95% da $-0,28$ a $0,34$). L'ICr è ampio e non compatibile con un beneficio clinicamente rilevante, suggerendo l'assenza di un effetto; tuttavia, la certezza dell'evidenza resta molto bassa a causa dell'imprecisione della stima e del fatto che l'evidenza deriva da due RCT ad alto rischio di bias.

Nel complesso, l'evidenza disponibile dalla NMA sul confronto tra triamcinolone e AI nella riduzione del dolore a 3 e 6 mesi è caratterizzata da una certezza molto bassa, e non consente conclusioni affidabili sull'entità clinica dell'effetto (Tabella 8).

Tabella 8. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra triamcinolone e acido ialuronico sugli esiti dell'intensità del dolore, sulla funzionalità e sugli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto ai corticosteroidi intra-articolari?

Esiti critici: intensità del dolore, funzionalità fisica ed eventi avversi

Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca

Contesto: trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)

Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Zel14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari

Confronto: placebo o cura standard

Esito (No RCT e partecipanti)	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%) o OR (IC 95%)	Probabilità di superare la MID (%)	SUCRA ^{&}	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
Intensità del dolore a 12 settimane (3 mesi)							
2 (794) (126, 146)	NMA	Triamcinolone vs. AI	-0,29 (-0,54, -0,03)	NR	NR	Molto Bassa ^a ⊕○○○	Direzione favorevole al triamcinolone, con effetto statisticamente significativo ma clinicamente incerto. L'ICr95% attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = -0,37), comprendendo valori compatibili sia con un beneficio clinicamente importante sia con un effetto di entità quasi nulla.
Intensità del dolore 24 settimane (6 mesi)							
2 (794) (126, 146)	NMA	Triamcinolone vs. AI	0,03 (-0,28, 0,34)	NR	NR	Molto Bassa ^b ⊕○○○	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile).
Funzione fisica 12 settimane (3 mesi)							
2 (794) (126, 146)	NMA	Triamcinolone vs. AI	0,02 (-0,40, 0,43)	NR	NR	Molto Bassa ^c ⊕○○○	La stima puntuale è prossima allo zero. Effetto molto incerto. L'ICr al 95% non è significativo, il che include valori oltre la soglia di rilevanza clinica.
Funzione fisica 24 settimane (6 mesi)							
2 (794) (126, 146)	NMA	Triamcinolone vs. AI	0,01 (-0,38, 0,42)	NR	NR	Molto Bassa ^d ⊕○○○	La stima puntuale è prossima allo zero. Effetto molto incerto. L'ICr al 95% non è significativo, il che include valori oltre la soglia di rilevanza clinica.
Eventi avversi totali							
2 (794) (126, 146)	NMA	Triamcinolone vs. AI	OR (ICr95%): 1,03 (0,40, 2,57)	NR	NR	Molto Bassa ^e ⊕○○○	Effetto molto incerto. L'ICr al 95% non è significativo, il che include valori oltre la soglia di rilevanza clinica.

Valutazione della certezza dell'evidenza effettuata secondo l'approccio GRADE per NMA, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica con NMA di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ Le stime derivano dalla NMA e riflettono principalmente confronti diretti. Non è stato possibile valutare l'incoerenza dovuta alla mancanza di stime indirette separate. La transitività è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità tra gli studi ed è risultata plausibile per tutti gli esiti, pur con maggiore incertezza per quelli relativi alla sicurezza, a causa della minore densità della rete. Pertanto, non è stato effettuato il declassamento per questo dominio.

^a. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (gli studi presentavano un alto rischio di bias); -1 per la mancanza di trasferibilità (lo studio condotto in pazienti con artrosi del ginocchio anziché dell'anca); -1 per l'imprecisione, poiché l'ICr95% attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante.

^b. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (gli studi presentavano un alto rischio di bias); -1 per la mancanza di trasferibilità (studio condotto su pazienti con artrosi del ginocchio anziché dell'anca); -1 per l'imprecisione, dovuta all'ampiezza dell'ICr95% e alla disponibilità di un singolo studio, che non consente una stima robusta dell'effetto.

^c. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (gli studi presentavano un alto rischio di bias); -1 per l'imprecisione, poiché l'ICr95% è ampio e attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID), risultando compatibile con effetti clinicamente rilevanti, non clinicamente importanti o sfavorevoli; -1 per la mancanza di trasferibilità (studio condotto in pazienti con artrosi del ginocchio anziché dell'anca).

^d. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (gli studi presentavano un alto rischio di bias); -1 per l'imprecisione, poiché l'ICr95% è molto ampio e attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID), includendo effetti favorevoli, nulli o sfavorevoli; -1 per la mancanza di trasferibilità (studio condotto in pazienti con artrosi del ginocchio anziché dell'anca).

^e. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: 1 per il rischio di bias (gli studi presentavano un alto rischio di bias); -1 per l'imprecisione, poiché l'ICr95% è molto ampio e attraversa sia il valore nullo (1) sia la soglia di rilevanza clinica (1,25), risultando compatibile con una riduzione, l'assenza di effetto o un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi; -1 per la mancanza di trasferibilità.

Numero di RCT con confronto diretto (estratti manualmente);

§ Il numero di studi si riferisce a tutti quelli che hanno contribuito a questo esito nella NMA, non solo al confronto tra triamcinolone e acido ialuronico.

‡ Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza minima clinicamente rilevante tra i gruppi, pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm, assumendo una deviazione standard di 25 mm.

Una DMS pari o inferiore a -0,37 DS è stata interpretata come indicativa di un beneficio clinicamente rilevante. I valori di DMS superiori alla MID sono stati interpretati come indicativi di un beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile), in accordo con i principi del metodo GRADE.

Per convenzione, una DMS < 0 indica una riduzione dell'intensità del dolore o un miglioramento della funzione fisica nel gruppo di intervento rispetto al controllo; tuttavia, la rilevanza clinica dell'effetto è stata valutata esclusivamente in relazione alla soglia MID e alla posizione dell'intervallo di confidenza o di credibilità rispetto a tale soglia.

NMA, network meta-analysis (metanalisi a rete); MID, differenza minima clinicamente rilevante; NR, non riportato; ICr 95%, intervallo di credibilità al 95%; OR, odds ratio; PRP, plasma ricco di piastrine; RCT, studio controllato randomizzato; DMS, differenza media standardizzata; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

VII. Funzionalità/Disabilità (AI vs. corticosteroidi)

Nella revisione di Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾ è incluso un RCT ⁽¹⁰⁹⁾ che ha valutato l'effetto dell'AI rispetto al metilprednisolone sulla disabilità a 3 mesi. La variazione media è stata di $-3,7$ nel gruppo AI rispetto a $-5,4$ nel gruppo del metilprednisolone, ma le deviazioni standard (DS) non sono state riportate. L'evidenza è stata giudicata di certezza molto bassa, con un declassamento per imprecisione molto seria (Tabella 7).

Nella stessa revisione⁽¹⁰⁴⁾, un secondo RCT ⁽¹¹¹⁾ ha valutato l'effetto dell'AI rispetto al metilprednisolone sulla funzionalità a 6 mesi. La variazione media è stata di $-11,5$ (DS 58,7) nel gruppo AI e di $-13,8$ (DS 29) nel gruppo metilprednisolone, senza differenze statisticamente significative ($p = 0,59$). La certezza dell'evidenza è stata classificata come molto bassa, a causa del rischio di bias e dell'imprecisione (Tabella 7).

La NMA di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ ha valutato l'effetto del triamcinolone rispetto all'AI sulla funzionalità fisica a 3 e 6 mesi. A 3 mesi, l'effetto del triamcinolone rispetto all'AI sulla funzione fisica è clinicamente incerto, con una DMS pari a 0,02 (ICr 95% da $-0,40$ a $0,43$). L'ICr 95% attraversa la soglia di rilevanza clinica ($MID = -0,37$), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante o con un effetto sfavorevole. A 6 mesi, l'effetto del triamcinolone rispetto all'AI sulla funzione fisica resta clinicamente incerto, con una DMS pari a 0,01 (ICr 95% da $-0,38$ a $0,42$). Anche in questo caso, l'ICr 95% attraversa la soglia di rilevanza clinica. In entrambi i follow-up, la certezza dell'evidenza è stata valutata come molto bassa, a causa dell'elevato rischio di bias, dell'imprecisione delle stime e della mancanza di trasferibilità dei risultati (Tabella 8).

3.3.1.2. Effetti non desiderati (rischi) dell'acido ialuronico (vs. corticosteroidi)

VIII. Rischi di eventi avversi (AI vs. corticosteroidi)

Nella revisione sistematica di Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾, due RCTs ^(111, 112) hanno valutato il rischio di eventi avversi nei pazienti con artrosi dell'anca trattati con AI rispetto al metilprednisolone. I risultati della metanalisi non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi (RR 2,24; IC 95%: 0,24–20,85; $p = 0,48$), con un'eterogeneità sostanziale ($I^2 = 65\%$) e un IC estremamente ampio (Figura 10). L'evidenza è stata classificata come di molto bassa certezza, a causa del rischio di bias, dell'incoerenza tra gli studi e dell'elevata imprecisione dell'effetto stimato (Tabella 7).

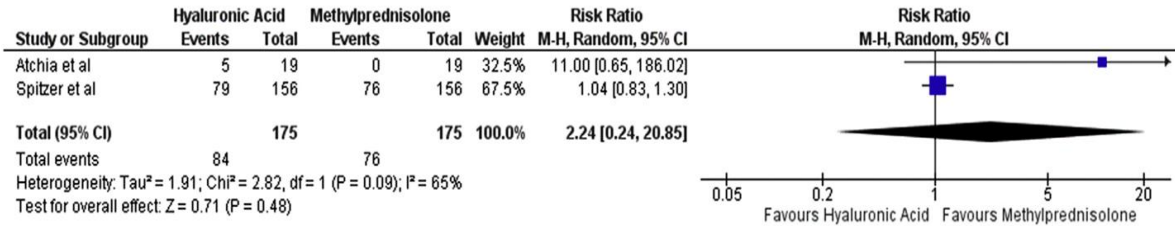


Figura 10. Metanalisi del rischio di eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e metilprednisolone nei pazienti con artrosi dell'anca.

Figura ripresa da Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾

Hyaluronic acid, acido ialuronico; df, grado di libertà; IV, varianza inversa; Std., standardizzato. SD, deviazione standard.

La NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ ha valutato il confronto tra triamcinolone e AI per quanto riguarda il rischio di eventi avversi totali. L'effetto del triamcinolone rispetto all'AI è risultato non statisticamente significativo e clinicamente incerto, con un OR pari a 1,03 (ICr 95% da 0,40 a 2,57). L'ICr 95% è ampio e compatibile sia con una riduzione del rischio, sia con l'assenza di effetto sia con un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi totali. La certezza dell'evidenza è stata valutata come molto bassa (Tabella 8).

3.3.1.3. Bilancio degli effetti dell'acido ialuronico (vs. placebo e corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

L'analisi complessiva del corpo delle evidenze disponibili suggerisce possibili benefici a breve termine dell'AI rispetto ai suoi comparatori, tra cui il placebo e i corticosteroidi intra-articolari, sebbene di entità limitata e non sempre clinicamente rilevante (Tabella 9). Poiché i corticosteroidi rappresentano il trattamento di riferimento nella pratica clinica, costituiscono il comparatore più rilevante per la valutazione dei benefici e dei rischi dell'AI. Tuttavia, le evidenze dirette che confrontano l'AI con i corticosteroidi o il placebo sono scarse, e la maggior parte degli studi riguarda pazienti con artrosi del ginocchio. Di conseguenza, le prove specifiche per la popolazione con artrosi dell'anca sono limitate.

Per quanto riguarda i benefici desiderabili, le revisioni sistematiche, incluse le metanalisi tradizionali e le NMA, indicano che l'AI può essere associato a una riduzione del dolore e a un miglioramento della funzione fisica nel breve termine, ma di entità non clinicamente rilevante rispetto al placebo, con variabilità tra gli studi. Tali effetti risultano inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID) e sono caratterizzati da una bassa o molto bassa certezza dell'evidenza, principalmente per l'imprecisione, il rischio di bias e la trasferibilità limitata. Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, in particolare con il triamcinolone, le stime suggeriscono un possibile vantaggio a breve termine dei corticosteroidi nella riduzione del dolore. Tuttavia, l'evidenza è stata valutata molto bassa e non consente conclusioni affidabili.

A medio e lungo termine, non emergono differenze significative o clinicamente importanti tra i gruppi, né nel confronto con il placebo né con i corticosteroidi intra-articolari (Tabella 9).

Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, il confronto tra AI e corticosteroidi intra-articolari non evidenzia differenze clinicamente rilevanti nei tassi di eventi avversi locali o complessivi, sebbene le evidenze siano di certezza molto bassa.

Nel confronto con il placebo, alcune analisi suggeriscono un possibile aumento del rischio di eventi avversi gravi associato all'AI. Tuttavia, l'entità clinica di tale aumento resta incerta, poiché gli intervalli di credibilità attraversano la soglia di rilevanza clinica. La certezza dell'evidenza relativa a questo esito è stata valutata bassa. Poiché la revisione non fornisce i dati dei singoli studi inclusi nella metanalisi sulla sicurezza, è stata condotta una ricognizione narrativa degli RCT a basso rischio di bias. In questi studi, gli eventi avversi gravi risultano rari e, nella maggior parte dei casi, non sono stati considerati correlati al trattamento. Alcuni studi non riportano eventi avversi gravi attribuibili all'AI, mentre altri descrivono un numero limitato di eventi, distribuiti in modo simile tra i gruppi di trattamento o lievemente più frequenti nel gruppo trattato, senza evidenziare un pattern di causalità chiaro. In alcuni casi sono state osservate interruzioni del trattamento o reazioni locali clinicamente rilevanti, non sempre classificabili come eventi avversi gravi secondo la definizione standard (Tabella 9). Inoltre, le evidenze provenienti dal confronto diretto della metanalisi di Leite et al.,⁽¹⁰⁴⁾ limitate alla popolazione con artrosi dell'anca, non evidenziano differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra acido ialuronico e comparatori. Tuttavia, anche in questo caso, la certezza dell'evidenza è bassa e la rilevanza clinica dei risultati resta incerta. Pertanto, non si evidenzia un segnale consistente di un aumento degli eventi avversi gravi direttamente attribuibili all'AI.

Considerando l'elevata incertezza complessiva delle evidenze, la scarsità di studi specifici nella popolazione con artrosi dell'anca, la limitata disponibilità di confronti diretti con i corticosteroidi intra-articolari e l'assenza di evidenze conclusive sugli effetti a lungo termine, il panel ha ritenuto che l'acido ialuronico possa essere associato a un possibile beneficio a breve termine sul dolore e sulla funzione, sebbene di entità limitata e non sempre clinicamente rilevante, in presenza di un profilo di sicurezza complessivamente accettabile. Nel complesso, il bilancio tra benefici desiderabili ed effetti indesiderabili appare probabilmente favorevole all'AI intra-articolare, nonostante la limitata trasferibilità dei dati alla popolazione con artrosi dell'anca. Pertanto, l'uso dell'AI può essere considerato con cautela in contesti selezionati, tenendo conto delle preferenze del paziente, del profilo di rischio individuale e delle alternative terapeutiche disponibili (Tabella 9).

Tabella 9. Panoramica del bilanciamento tra gli effetti desiderabili e indesiderabili degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi per l'artrosi dell'anca).

Esito	Confronto	Evidenze da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica ^a	Entità dell'effetto clinico ^{b, c, d}
BENEFICI						
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo	Metanalisi	2 RCT; DMS: -0,14 (IC 95% -0,46, 0,18) (p=0,39)	Bassa	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo	Descrittiva §	1 RCT; DM: -2,19 (2,2) vs. -2,26 (2,2) (p=0,75)	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (3 mesi)	AI vs. placebo	Descrittiva §	2 RCT; DM: -3,7 (NR) vs. -6,2 (NR) DM: -6,7 (22,3) vs. Placebo: -5,7 (19,9)	Bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo	NMA	37 RCT; DMS: -0,10 (ICr 95% -0,20, -0,01)	Molto bassa	Si – Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo	NMA	32 RCT; DMS: -0,02 (ICr 95% -0,12, 0,08)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (12 mesi)	AI vs. placebo	NMA	4 RCT; DMS: -0,05 (ICr 95% -0,21, 0,11)	Bassa	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzione fisica (3 mesi)	AI vs. placebo	NMA	29 RCT; DMS: -0,11 (ICr 95% -0,20, -0,03)	Molto bassa	Si – Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzione fisica (6 mesi)	AI vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,02 (ICr 95% -0,18, 0,14)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzione fisica (12 mesi)	AI vs. placebo	NMA	3 RCT; DMS: 0,02 (ICr 95% -0,19, 0,22)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (3 mesi)	AI vs. metilprednisolone	Descrittiva §	1 RCT; DM: -11 (23,4) vs. -9 (23,1) (non significativo)	Bassa	No	Incerto
Dolore (6 mesi)	AI vs. metilprednisolone	Descrittiva §	1 RCT; DM: -19,4 (31) vs. -16,1 (30,9), p=0,33	Bassa	No	Incerto
Funzione fisica (3 mesi)	AI vs. metilprednisolone	Descrittiva §	1 RCT; DM: -3,7 (NR) vs. -5,4 (NR)	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (6 mesi)	AI vs. metilprednisolone	Descrittiva §	1 RCT; -13,8 (29) vs. -11,5 (58,7), p=0,59	Molto bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	Triamcinolone vs. AI	NMA	1 RCT; DMS: -0,29 (ICr95% -0,54, -0,03)	Molto bassa	Si – Favorevole al triamcinolone	Incerto
Dolore (6 mesi)	Triamcinolone vs. AI	NMA	1 RCT; DMS: 0,03 (ICr95% -0,28, 0,34)	Molto bassa	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)

Esito	Confronto	Evidenze da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica ^a	Entità dell'effetto clinico ^{b, c, d}
Funzione fisica (3 mesi)	Triamcinolone vs. AI	NMA	1 RCT; DMS: 0,02 (ICr95% - 0,40, 0,43)	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (6 mesi)	Triamcinolone vs. AI	NMA	1 RCT; DMS: 0,01 (ICr95% - 0,38, 0,42)	Molto bassa	No	Incerto
RISCHI						
Eventi avversi totali	AI vs. placebo	Metanalisi	3 RCT; RR: 1,07 (IC 95% 0,78, 1,48)	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi totali	AI vs. placebo	NMA	4 RCT; OR: 1,03 (ICr 95% 0,66, 1,62)	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	AI vs. placebo	NMA	6 RCT; OR: 1,35 (ICr95% 0,70, 2,56)	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi gravi non correlati al trattamento	AI vs. placebo	NMA	6 RCT; OR: 1,86 (ICr95% 1,16, 3,03)	Bassa	Si - non favorevole all'AI	Incerto
Eventi avversi totali	AI vs. metilprednisolone	Metanalisi	2 RCT; RR: 2,24 (IC 95%:0,24, 20,85)	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi totali	Triamcinolone vs. AI	NMA	1 RCT; OR: 1,03 (ICr95% 0,40, 2,57)	Molto bassa	No	Incerto

Dati tratti da Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ e Leite et al.⁽¹⁰⁴⁾.

§ Dati provenienti da un singolo studio o non combinabili a causa di eterogeneità.

^a Significatività statistica: "Si" (statisticamente significativo): l'intervallo di confidenza (IC) o l'intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo. "No" (non statisticamente significativo): l'IC o l'ICr include il valore nullo, il che indica che l'effetto non è statisticamente significativo. La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l'entità clinica dell'effetto né la certezza dell'evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.

^b Entità dell'effetto clinico (secondo GRADE e MID): L'entità dell'effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell'IC o dell'ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.

Benefici (effetti desiderabili)

- Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l'IC o l'ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante.
- Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l'IC o l'ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti.
- Beneficio clinicamente incerto: l'IC o l'ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante.

Rischi (Effetti indesiderabili)

- Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nulli o trascurabili): l'IC o l'ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25).
- Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. RR > 1,25) e l'IC o l'ICr è interamente oltre tale soglia.
- Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l'IC o l'ICr può includere valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l'assenza di effetto.

^c Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza minima clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.

^d Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR < 0,80 indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori > 1,25 indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.

AI: acido ialuronico; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; NMA: network meta-analysis; IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: odds ratio; RR: rischio relativo; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; N: numero; NR: non riportato.

3.3.1.4. Il profilo di costo-efficacia dell'acido ialuronico nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

Durante la revisione rapida è stato identificato uno studio di costo-efficacia. Nello studio condotto da Migliore et al., (2019)⁽¹⁰²⁾ è stato valutato il rapporto costo-efficacia dell'AI (Hylan G-F 20) nel trattamento dell'artrosi dell'anca, confrontandola con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e con l'acetaminofene. È stato utilizzato un modello Markov per simulare il trattamento su un periodo di cinque anni, misurando il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), che confronta il costo per anno di vita aggiustato per la qualità (*quality-adjusted life years* o QALY) guadagnato per ciascun trattamento. Il modello ha anche condotto un'analisi dell'impatto sul budget per stimare le implicazioni finanziarie dell'uso di Hylan G-F 20 dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale.

L'ICER di Hylan G-F 20 rispetto ai FANS è risultato pari a €937,10 per QALY, ben al di sotto della soglia comunemente accettata di €25.000 per QALY, indicando che Hylan G-F 20 è un trattamento altamente costo-efficace per l'artrosi dell'anca rispetto ai FANS (Tabella 10). Rispetto all'acetaminofene, Hylan G-F 20 è risultato dominante, cioè più efficace e meno costoso. Ciò suggerisce che Hylan G-F 20 offre risultati sanitari migliori a un costo inferiore rispetto a quello dell'acetaminofene. Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza di questi risultati, con l'ICER che rimane favorevole per la maggior parte delle variazioni plausibili dei parametri.

Tabella 10. Rapporto costo-efficacia incrementale per il trattamento con acido ialuronico (Hylan G-F 20) nel caso di base.

Intervention	Cost (€)	Effect (QALYs)	Incremental cost (€)	Incremental effect (QALYs)	ICER (€/QALY)
Acetaminophen	€8,175,299.11	2,653.94	–	–	–
Hylan G-F 20	€8,363,448.67	2,922.23	€170,132.56	181.55	€937.10
NSAIDs	€8,597,878.23	2,855.93	–	–	–
Hylan G-F 20	€8,363,448.67	2,922.23	–€252,446.57	66.29	Dominated

Figura riprodotta da Migliore et al. (2019)⁽¹⁰²⁾.

Acido ialuronico (Hylan G-F 20, 1×2 ml); ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio, o Rapporto Costo-Efficacia Incrementale; QALY: quality-adjusted life years, o anni di vita aggiustati per la qualità.

L'analisi dell'impatto sul budget ha mostrato che il costo aggiuntivo dell'uso di Hylan G-F 20 per l'artrosi dell'anca è pari a €151,06 per paziente e anno, su un periodo di cinque anni. Pur essendo un costo iniziale più elevato rispetto ai trattamenti convenzionali, l'impatto complessivo sul budget è stato ritenuto modesto (Tabella 11).

Tabella 11. Analisi dell'impatto sul budget di uso dell'acido ialuronico (Hylan G-F 20).

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Scenario without hylan G-F 20 1×2 mL	1,310,322.64€	2,125,722.23€	2,045,063.45€	1,973,318.11€	1,908,919.32€
Scenario with hylan G-F 20 1×2 mL	1,978,037.76€	2,001,638.21€	2,025,238.91€	2,869,585.64€	2,754,696.02€
Net budget impact	667,715.13€	-124,084.03€	-19,824.55€	896,267.53€	845,776.70€
Grand total	2,265,850.78€				
Cost per patient per year	151.06€				

Figura riprodotta da Migliore et al. (2019)⁽¹⁰²⁾. Acido ialuronico (Hylan G-F 20 1×2 ml).

Gli autori dello studio hanno concluso che Hylan G-F 20 può essere considerato un trattamento costo-efficace per l'artrosi dell'anca, con un basso costo per QALY guadagnato rispetto sia ai FANS sia all'acetaminofene. Sebbene il costo iniziale di Hylan G-F 20 sia superiore rispetto ai trattamenti convenzionali, la sua sostenibilità economica è garantita dalla sua efficacia e dal modesto impatto sul budget. Questo, secondo gli autori, lo rende una valida opzione terapeutica nella gestione dell'artrosi dell'anca, in particolare per i pazienti candidati a trattamenti conservativi prima di valutare interventi chirurgici più invasivi.

3.3.1.5. Raccomandazione GRADE/EtD: acido ialuronico (vs placebo o corticosteroidi) popolazione affetta da artrosi dell'anca

Di seguito sono presentate le raccomandazioni sull'uso dell'acido ialuronico (rispetto al placebo e ai corticosteroidi) nei pazienti con artrosi dell'anca, elaborate secondo il framework "Evidence to Decision" (EtD) dell'approccio GRADE, in conformità al Manuale Metodologico dell'ISS.⁽⁴⁹⁾

Il 20 ottobre 2025, dalle ore 13:00 alle ore 16:00, si è svolta una riunione in cui il panel di esperti ha espresso il proprio grado di accordo sulle raccomandazioni e sui relativi ragionamenti.

Nel corso della riunione dedicata alla formulazione delle raccomandazioni, dopo la presentazione e la discussione delle evidenze e del relativo rationale, il panel ha espresso il proprio grado di accordo sulla direzione e sulla forza delle raccomandazioni, secondo la procedura prevista dal protocollo metodologico.

Per ciascuna raccomandazione è stato raggiunto un livello di accordo pari al 100% dei votanti. Pertanto, non si è reso necessario ricorrere a ulteriori round di votazione né alla riformulazione delle raccomandazioni.

Il consenso unanime ha consentito la definizione della direzione della raccomandazione con una maggioranza superiore all'80% richiesta per la formulazione di una raccomandazione forte, ove applicabile.

Evidence to Decision (EtD) Framework - QUESITO 1

Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico (AI) rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari nella gestione e nella prevenzione della progressione della malattia?

POPOLAZIONE:

Persone di età superiore ai 45 anni affette da artrosi dell'anca.

INTERVENTO:

Terapia infiltrativa intra-articolare con acido ialuronico

CONFRONTO:

Corticosteroidi intra-articolari o placebo

ESITI PRINCIPALI:

Benefici (follow-up di almeno tre mesi)

Progressione all'Imaging

- Radiografico
 - Riduzione dello spazio articolare (Joint Space Narrowing - JSN)
 - Progressione del grado Kellgren-Lawrence
- Risonanza magnetica (ad esempio GEMRIC)

Sostituzione protesica (prevenzione della sostituzione articolare)

- Tempo alla sostituzione articolare
- Sopravvivenza senza protesi articolare

Riduzione del dolore

- Riduzione del dolore (preferibilmente con WOMAC)

Funzionalità

- Disabilità (preferibilmente WOMAC)

Rischi

Rischio di eventi avversi

- Rischio di eventi avversi
- Rischio di infezione articolare/artrite settica
- Rischio di reazioni locali (dolore e gonfiore)

SETTING:

Revisioni sistematiche al più alto livello di evidenza disponibile (RCT, studi osservazionali comparativi prospettici), preferibilmente con metanalisi, con il maggior numero possibile di studi e con evidenze più aggiornate.

CONFLITTO DI INTERESSI:

Il Progetto è stato finanziato dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER). I partecipanti hanno dichiarato i conflitti di interesse prima della formulazione della raccomandazione. Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto delle RBPCA.

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>L'artrosi è una patologia degenerativa delle articolazioni che comporta dolore, rigidità e limitazione dei movimenti articolari, compromettendo in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. Le articolazioni più frequentemente interessate dall'artrosi sono il ginocchio e l'anca. La gestione di questa condizione cronica richiede un approccio multimodale, che può includere terapia farmacologica, riabilitazione, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, interventi chirurgici. Tra le opzioni terapeutiche non chirurgiche, la terapia infiltrativa intra-articolare si è affermata come un trattamento rilevante per alleviare i sintomi dell'artrosi.</p> <p>Tale intervento consiste nell'iniezione di sostanze terapeutiche direttamente nell'articolazione interessata. Le sostanze più comunemente utilizzate includono corticosteroidi, acido ialuronico e, più recentemente, preparati a base di cellule staminali e plasma ricco di piastrine (PRP).</p> <p>I corticosteroidi vengono utilizzati per il loro potente effetto antinfiammatorio e analgesico. Tuttavia, l'uso a lungo termine può causare danni alla cartilagine e altre complicanze.</p> <p>L'acido ialuronico agisce come viscosupplementante e assorbe i carichi meccanici all'interno dell'articolazione, migliorando la mobilità e riducendo il dolore. L'efficacia, però, può variare in base al grado di avanzamento dell'artrosi.</p> <p>Il PRP e le cellule staminali sono trattamenti innovativi che mirano a favorire la rigenerazione dei tessuti danneggiati.</p>	

	<p>Tuttavia, le evidenze scientifiche sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine di tali interventi sono ancora in fase di sviluppo. Inoltre, la variabilità dei protocolli di trattamento e dei relativi esiti clinici rende evidente la necessità di formulare raccomandazioni specifiche e basate sull'evidenza per l'uso della terapia infiltrativa intra-articolare nell'artrosi. Tali raccomandazioni sono essenziali, quindi, per la definizione di indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi appropriati, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi e di garantire che i pazienti ricevano interventi coerenti e di alta qualità, ottimizzando i risultati clinici.</p> <p>Tale approccio potrà avere un impatto significativo sull'uso appropriato delle terapie in grado di ritardare la progressione dell'artrosi verso la necessità di sostituzione protesica, soprattutto per le terapie più costose (come il PRP e le cellule staminali) nei casi in cui vi sia una comprovata efficacia, contribuendo a un uso più efficiente delle risorse sanitarie.</p>	
--	---	--

Effetti desiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevante <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 315 riferimenti. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e due revisioni sistematiche sono state incluse nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>La presente valutazione si basa su due principali fonti di evidenza:</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi tradizionale di Leite et al. (2018), che ha incluso esclusivamente studi condotti su pazienti con artrosi dell'anca. Questa fonte ha fornito stime dirette, specifiche per la popolazione di interesse.</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi a rete (network metanalisi - NMA) di Pereira et al. (2025) ha incluso un ampio e solido insieme di dati provenienti da studi condotti su pazienti con artrosi dell'anca e/o del ginocchio. L'utilizzo della NMA ha consentito di confrontare, anche indirettamente, l'efficacia di diversi trattamenti intra-articolari, tra cui l'acido ialuronico.</p> <p style="text-align: center;">- ACIDO IALURONICO (AI) VS. PLACEBO</p> <p>Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica, con o senza metanalisi di Leite et al. (2018)</p> <p>Dolore (3 mesi, AI vs. placebo)</p>	<p>Il panel ha ritenuto che la soglia di MID adottata non riflettesse appieno i benefici percepibili nella pratica clinica. Pertanto, pur riconoscendo l'incertezza delle stime, ha raggiunto consenso nel considerare l'effetto osservato dell'AI sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica a brevi termini come "piccolo ma desiderabile".</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Due studi randomizzati controllati (RCT) (n = 154 partecipanti) hanno valutato l'efficacia dell'acido ialuronico rispetto al placebo nella riduzione del dolore. La metanalisi ha mostrato una differenza media standardizzata (DMS) pari a -0,14 (IC 95%: da -0,46 a 0,18), a favore dell'acido ialuronico. Tuttavia, l'effetto non è risultato statisticamente significativo, non ha raggiunto la soglia di rilevanza clinica e non è stata osservata eterogeneità tra gli studi (I² = 0%). - Con evidenza di bassa certezza, siamo incerti sull'effetto dell'acido ialuronico sulla riduzione del dolore a 3 mesi rispetto al placebo nei pazienti con artrosi dell'anca. <p>Dolore (6 mesi, AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un singolo RCT (n = 312 partecipanti) ha valutato l'efficacia dell'acido ialuronico rispetto al placebo nella riduzione del dolore, utilizzando l'indice WOMAC. - I risultati hanno mostrato una riduzione media del dolore di -2,19 (DS 2,2) nel gruppo AI, rispetto a -2,26 (DS 2,2) nel gruppo placebo, con una differenza non statisticamente significativa (p = 0,75). - Siamo molto incerti sull'effetto dell'acido ialuronico sulla riduzione del dolore a 6 mesi rispetto al placebo nei pazienti con artrosi dell'anca. - La certezza sull'effetto è molto bassa. <p>Funzione fisica (3 mesi; AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Due RCT (n=154 partecipanti) hanno valutato l'efficacia dell'acido ialuronico rispetto al placebo sulla funzione fisica a 3 mesi, utilizzando scale validate. - In entrambi gli studi, le medie di cambiamento dal basale non hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi nel gruppo trattato con AI rispetto al placebo. - I dati non sono stati combinati in una metanalisi a causa dell'eterogeneità delle misure e della presentazione dei risultati. - Con evidenza di bassa certezza, siamo incerti sull'effetto dell'AI sulla funzione fisica a 3 mesi rispetto al placebo. <p>Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Dolore (3 mesi, NMA, AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una NMA che ha incluso 37 RCT (n = 6536 partecipanti) ha valutato l'effetto dell'acido ialuronico rispetto al placebo sull'intensità del dolore, con un follow-up di circa 3 mesi. L'effetto complessivo è stato una DMS di -0,10 (ICr 95%: da -0,20 a -0,01), a favore dell'acido ialuronico. Sebbene statisticamente significativo, l'effetto è di entità modesta e inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID = -0,37), con una probabilità nulla di superarla. Pertanto, 	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Le analisi di sottogruppo indicano che solo gli studi ad alto rischio di bias hanno mostrato un effetto statisticamente significativo, mentre quelli a basso rischio di bias non hanno evidenziato benefici rilevanti, il che suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto complessivo. - Con una certezza molto bassa, l'AI potrebbe avere un effetto minimo o nullo sulla riduzione del dolore a 3 mesi rispetto al placebo. - Dolore (6 mesi, NMA, AI vs. placebo) - Una NMA che ha incluso 32 RCT (n = 5250 partecipanti) ha valutato l'efficacia dell'acido ialuronico rispetto al placebo sull'intensità del dolore a 6 mesi. L'effetto complessivo è risultato pari a una DMS di -0,02 (ICr 95%: da -0,12 a 0,08), a favore dell'AI ma non statisticamente significativo. - Le analisi condotte su studi a basso rischio di bias hanno riportato un effetto sovrapponibile, confermando l'assenza di un beneficio evidente. - L'acido ialuronico potrebbe avere un effetto minimo o nullo sulla riduzione del dolore a 6 mesi rispetto al placebo nei pazienti con artrosi dell'anca. La certezza delle prove sull'effetto è moderata. - Dolore (12 mesi, NMA, AI vs. placebo) - Una NMA che ha incluso 4 RCT a basso rischio di bias (n = 623 partecipanti) ha valutato l'effetto dell'acido ialuronico rispetto al placebo sulla riduzione dell'intensità del dolore a 12 mesi. - L'effetto stimato è stato una DMS di -0,05 (ICr 95%: da -0,21 a 0,11). - L'acido ialuronico potrebbe avere un effetto ridotto o nullo sulla riduzione del dolore a 12 mesi rispetto al placebo. La certezza delle prove sull'effetto è moderata. - Funzione fisica (3 mesi, NMA, AI vs. placebo) - Una NMA ha incluso 29 RCT (n = 4707 partecipanti) per valutare l'effetto dell'acido ialuronico rispetto al placebo sulla funzione fisica a 3 mesi. - L'effetto complessivo è stato una DMS pari a -0,11 (ICr 95%: -0,20 a -0,03), a favore dell'AI. - Questo effetto è statisticamente significativo, ma non supera la soglia della MID (-0,37) e la probabilità di superarla è pari allo 0%. - Le analisi di sottogruppo mostrano che gli studi a basso rischio di bias non evidenziano alcun effetto significativo, mentre quelli ad alto rischio di bias evidenziano un effetto maggiore, suggerendo una possibile sovrastima dell'effetto complessivo. - L'acido ialuronico potrebbe avere un effetto nullo o trascurabile sulla funzione fisica rispetto al placebo a 3 mesi. La certezza delle prove sull'effetto è molto bassa. 	
--	--	--

Funzione fisica (6 mesi, NMA, HA vs. placebo)

- Una NMA ha incluso 5 RCT (n = 912 partecipanti) per valutare l'effetto dell'acido ialuronico rispetto al placebo sulla funzione fisica a 6 mesi nei pazienti con artrosi dell'anca e/o del ginocchio.
- La stima complessiva, derivata da studi a basso rischio di bias, ha mostrato una DMS pari a -0,02 (ICr 95%: da -0,18 a 0,14).
- L'effetto è quasi nullo, con una stima puntuale vicina allo zero, non statisticamente significativo né clinicamente importante.
- L'acido ialuronico potrebbe avere un effetto nullo o trascurabile sulla funzione fisica a 6 mesi nei pazienti con artrosi dell'anca, rispetto al placebo.
- La certezza dell'evidenza è moderata.

Funzione fisica (12 mesi, NMA, AI vs. placebo)

- Una NMA ha incluso 3 RCT (n = 415 partecipanti), tutti a basso rischio di bias, per valutare l'effetto dell'acido ialuronico rispetto al placebo sulla funzione fisica a 12 mesi, in pazienti con artrosi dell'anca e/o del ginocchio.
- La stima dell'effetto è stata una DMS pari a 0,02 (ICr 95%: da -0,19 a 0,22).
- La stima puntuale è quasi nulla e l'ICr al 95% non supera la soglia della MID (-0,37), con una probabilità di superarla pari allo 0,2%.
- L'acido ialuronico potrebbe avere un effetto nullo o trascurabile sulla funzione fisica a 12 mesi nei pazienti con artrosi dell'anca, rispetto al placebo.
- La certezza dell'evidenza è moderata.

Sintesi degli effetti desiderabili del confronto AI vs. placebo

A 3 mesi, l'AI mostra una riduzione del dolore e un miglioramento della funzione fisica statisticamente significativi rispetto al placebo; tuttavia, l'entità dell'effetto è inferiore alla soglia di rilevanza clinica e quindi non clinicamente importante (certezza molto bassa).

A 6 e 12 mesi, l'AI probabilmente ha un effetto nullo o trascurabile sul dolore e sulla funzione fisica (certezza da moderata a bassa).

- ACIDO IALURONICO (AI) VS. CORTICOSTEROIDI

Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica, con o senza metanalisi di Leite et al. (2018)

Dolore (3 mesi; AI vs. metilprednisolone)

	<ul style="list-style-type: none"> - Uno studio RCT (n=62 partecipanti) ha mostrato, a 3 mesi, una lieve differenza a favore dell'AI (-11 vs -9), non statisticamente significativa. - Siamo incerti sull'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore a 3 mesi nei partecipanti con artrosi dell'anca, rispetto al metilprednisolone. La certezza sull'effetto è ritenuta bassa. <p>Dolore (6 mesi; AI vs. metilprednisolone)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un secondo RCT (n = 312 partecipanti) ha valutato lo stesso confronto a 6 mesi, riportando una riduzione media del dolore pari a -19,4 (AI) rispetto a -16,1 (metilprednisolone), senza differenza significativa (p = 0,33). - Siamo incerti sull'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore a 6 mesi nei partecipanti con artrosi dell'anca, rispetto al metilprednisolone. La certezza sull'effetto è bassa. <p>Funzione fisica (3 mesi; AI vs. metilprednisolone)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uno studio RCT (n = 62 partecipanti) ha confrontato l'AI e la metilprednisolone in termini di disabilità a 3 mesi. La variazione media è stata di -3,7 (AI) rispetto a -5,4 (metilprednisolone), ma le deviazioni standard non sono state riportate. - Siamo molto incerti sull'effetto dell'AI sulla funzionalità a 3 mesi nei partecipanti con artrosi dell'anca, rispetto al metilprednisolone. La certezza dell'evidenza è molto bassa. <p>Funzione fisica (6 mesi; AI vs. metilprednisolone)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un altro RCT (n = 312 partecipanti) ha valutato la funzionalità a 6 mesi, riportando una variazione di -11,5 (AI) rispetto a -13,8 (metilprednisolone), senza differenze significative (p = 0,59). - Siamo molto incerti sull'effetto dell'AI sulla funzione fisica a 6 mesi rispetto al metilprednisolone nei partecipanti con artrosi dell'anca. La certezza sull'effetto è molto bassa. <p>Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Dolore (3 mesi; NMA, triamcinolone vs. AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 3 mesi, il triamcinolone mostra una riduzione del dolore statisticamente significativa rispetto all'AI (DMS = -0,29; ICr95%: da -0,54 a -0,03). Tuttavia, l'entità dell'effetto è incerta. - Siamo incerti sull'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore a 3 mesi rispetto al triamcinolone nei pazienti con artrosi dell'anca. La certezza sull'effetto è molto bassa. <p>Dolore (6 mesi; NMA, triamcinolone vs. AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mesi, il triamcinolone non mostra una riduzione del dolore statisticamente significativa né clinicamente importante rispetto all'AI (DMS = -0,27; ICr 95%: da -0,58 a 0,04) 	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - L'acido ialuronico può avere un effetto nullo o trascurabile sulla riduzione del dolore a 6 mesi rispetto al triamcinolone nei pazienti con artrosi dell'anca. La certezza sull'effetto è molto bassa. <p>Funzione fisica (3 mesi; NMA, triamcinolone vs. AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 3 mesi, la stima della NMA era quasi nulla (DMS = 0,02; IC95%: -0,40 a 0,43), non statisticamente significativa e clinicamente incerta. - Siamo molto incerti sull'effetto dell'AI sulla funzionalità a 3 mesi rispetto al triamcinolone nei partecipanti con artrosi dell'anca. - La certezza dell'evidenza è stata valutata molto bassa. <p>Funzione fisica (6 mesi; triamcinolone vs. AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mesi non sono state osservate differenze statisticamente significative né clinicamente importanti tra i gruppi (DMS = 0,01; IC95%: -0,38 a 0,42). - Siamo molto incerti sull'effetto dell'AI sulla funzionalità a 6 mesi rispetto al triamcinolone nei partecipanti con artrosi dell'anca. - La certezza sull'effetto è molto bassa. <p>Sintesi degli effetti desiderabili prove del confronto AI vs. corticosteroidi</p> <p>Riduzione del dolore</p> <p>L'effetto dell'acido ialuronico sulla riduzione del dolore rispetto ai corticosteroidi è incerto. I risultati degli RCT inclusi nella revisione sistematica con metanalisi tradizionale non hanno mostrato differenze statisticamente significative né clinicamente importante a 3 e 6 mesi. Le stime derivate dalla NMA suggeriscono un beneficio clinicamente nullo o trascurabile del triamcinolone rispetto all'acido ialuronico a 3 mesi. Tuttavia, la certezza dell'evidenza è molto bassa. Pertanto, non è possibile trarre conclusioni affidabili sulla superiorità del triamcinolone rispetto all'acido ialuronico nella riduzione del dolore nei pazienti con artrosi dell'anca.</p> <p>Funzione fisica</p> <p>Anche per quanto riguarda la funzione fisica non emergono differenze statisticamente significative né clinicamente importanti tra AI e corticosteroidi nei diversi timepoint. Le stime sono prossime allo zero e la certezza dell'evidenza è molto bassa. Nel complesso, siamo molto incerti sulle differenze tra i trattamenti in termini di funzionalità fisica.</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
<p>Effetti indesiderabili</p>		

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccola <input checked="" type="radio"/> Irrilevante <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che copre il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full-text e due revisioni sistematiche sono state incluse nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>La presente valutazione si basa su due principali fonti di evidenza:</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi tradizionale di Leite et al. (2018), che ha incluso esclusivamente studi condotti su pazienti con artrosi dell'anca. Questa fonte ha fornito stime dirette, specifiche per la popolazione di interesse.</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi a rete (network metanalisi - NMA) di Pereira et al. (2025) ha incluso un ampio e solido insieme di dati provenienti da studi condotti su pazienti con artrosi dell'anca e/o del ginocchio. L'utilizzo della metanalisi in rete ha consentito di confrontare, anche indirettamente, l'efficacia di diversi trattamenti intra-articolari, tra cui l'acido ialuronico.</p> <p>1. ACIDO IALURONICO VS. PLACEBO</p> <p>Sintesi degli effetti indesiderabili sulla base della revisione sistematica, con o senza metanalisi di Leite et al. (2018)</p> <p>Eventi Avversi (AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La metanalisi di 3 RCT (432 partecipanti) non è emersa una differenza statisticamente significativa tra AI e placebo. L'IC attraversa sia il valore nullo sia le soglie di rilevanza clinica, rendendo l'effetto clinicamente incerto (RR 1,07; IC 95%: 0,78–1,48; p = 0,66). - La certezza dell'evidenza è stata valutata come bassa. <p>Sintesi degli effetti indesiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Eventi Avversi Totali (NMA, AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una NMA ha incluso 4 RCT (n = 623 partecipanti) a basso rischio di bias per valutare la probabilità di eventi avversi totali in seguito a iniezioni intra-articolari di AI rispetto al placebo. 	<p>Il panel ha rilevato che la definizione di “eventi avversi gravi” non era chiaramente specificata, nei singoli studi è stato riportato che tali eventi non erano correlati all'IA e che il rischio osservato non era di rilevanza clinica. Tuttavia, il panel ha sottolineato che, pur trattandosi di un rischio di entità modesta, la possibilità di eventi avversi gravi non può essere esclusa. È pertanto raccomandata un'attenta valutazione del profilo di rischio individuale del paziente.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - L'effetto stimato è stato un OR di 1,03 (ICr 95%: 0,66–1,62), non statisticamente significativo e clinicamente incerto, con una probabilità del 56,1% che l'OR fosse >1. - Con evidenza di bassa certezza, l'effetto sugli eventi avversi totali è incerto. <p>Eventi Avversi Gravi (NMA, AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gli autori della revisione sistematica hanno definito eventi avversi gravi come quelli descritti dagli sperimentatori, generalmente definiti come qualsiasi evento che abbia comportato ricovero ospedaliero, prolungamento della degenza, disabilità persistente o grave, anomalie congenite della prole, eventi potenzialmente letali o il decesso. - Nella NMA (6 RCT; OR 1,86; ICr95% 1,16–3,03), l'AI è associato a un aumento del rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo, statisticamente significativo. L'IC è interamente >1, ma attraversa la soglia di rilevanza clinica (1,25), rendendo incerta l'entità clinica dell'effetto. - Con evidenza di certezza moderata, l'AI probabilmente aumenta il rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo; tuttavia, l'entità dell'aumento resta incerta. <p>Eventi Avversi Locali (NMA, AI vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nella NMA (6 RCT; OR 1,35; ICr95% 0,70–2,56), l'effetto non è statisticamente significativo e l'ICr95% è ampio, compatibile sia con l'assenza di effetto sia con un aumento clinicamente rilevante. - Con evidenza di bassa certezza, l'effetto sugli eventi avversi locali è incerto. <p>Sintesi delle prove di sicurezza del confronto AI vs. placebo</p> <p>L'acido ialuronico probabilmente aumenta il rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo, ma l'entità dell'aumento resta incerta (certezza delle prove moderata).</p> <p>Per gli eventi avversi totali e locali, l'effetto è incerto (certezza bassa).</p> <p>Nel complesso, il profilo di sicurezza dell'acido ialuronico è generalmente accettabile, ma non si può escludere un aumento del rischio di eventi avversi gravi, il che impone cautela nell'impiego clinico.</p> <p>2. ACIDO IALURONICO VS. CORTICOSTEROIDI</p> <p>Sintesi degli effetti indesiderabili sulla base della revisione sistematica, con o senza metanalisi di Leite et al. (2018)</p> <p>Eventi Avversi (AI vs. Metilprednisolone)</p>	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - La metanalisi di due RCT (RR 2,24; IC95% 0,24–20,85) non ha mostrato differenze statisticamente significative. L'intervallo di confidenza è estremamente ampio e spazia ampiamente oltre le soglie di rilevanza clinica. - Con una certezza molto bassa, siamo molto incerti sulle differenze nel rischio di eventi avversi totali tra l'AI e il metilprednisolone. <p>Sintesi degli effetti indesiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Eventi Avversi Totali (NMA, Triamcinolone vs. AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una NMA ha valutato il rischio totale di eventi avversi associato al triamcinolone rispetto all'AI. - L'effetto stimato è stato pari a un OR di 1,03 (ICr 95%: 0,40–2,57), senza significatività statistica e clinicamente incerto. - Con una certezza molto bassa, siamo molto incerti sulle differenze nel rischio di eventi avversi totali tra l'AI e il triamcinolone. <p>Sintesi delle prove di sicurezza del confronto AI vs. corticosteroidi</p> <p>L'AI è associato a un profilo di sicurezza incerto rispetto a quello dei corticosteroidi. I risultati della metanalisi diretta (certezza molto bassa) non hanno mostrato differenze statisticamente significative nel rischio di eventi avversi tra AI e metilprednisolone, ma l'intervallo di confidenza estremamente ampio e l'elevata eterogeneità limitano l'affidabilità della stima. Anche i dati derivati dall'analisi di rete non mostrano una differenza significativa tra acido ialuronico e triamcinolone per gli eventi avversi totali, con una certezza dell'evidenza molto bassa. Gli intervalli di credibilità ampi includono sia benefici sia rischi, e i dati provengono principalmente da pazienti con artrosi del ginocchio, il che limita la trasferibilità alla popolazione con artrosi dell'anca.</p> <p>Nel complesso, l'effetto dell'AI rispetto ai corticosteroidi sul rischio di eventi avversi è molto incerto. Le stime sono imprecise e la certezza dell'evidenza è molto bassa.</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
--	---	--

Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>X Molto bassa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel complesso, la certezza delle prove è stata valutata MOLTO BASSA.</p> <p>ACIDO IALURONICO VS. PLACEBO:</p> <p>Certezza delle prove derivata da una revisione sistematica, con o senza metanalisi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore 3 mesi di follow-up: Bassa • Dolore 6 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Bassa • Eventi avversi: Bassa <p>Certezza delle prove provenienti dalla revisione sistematica con NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Dolore a 6 mesi di follow-up: Moderata • Dolore a 12 mesi di follow-up: Bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 6 mesi di follow-up: Moderata • Funzione fisica a 12 mesi di follow-up: Moderata • Eventi avversi di qualsiasi tipo: Bassa • Eventi avversi gravi: Bassa • Eventi avversi locali: Bassa <p>Certezza delle prove – ACIDO IALURONICO VS. CORTICOSTEROIDI:</p> <p>Certezza delle prove provenienti dalla revisione sistematica con o senza metanalisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore a 3 mesi di follow-up: Bassa • Dolore a 6 mesi di follow-up: Bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 6 mesi di follow-up: Molto bassa • Eventi avversi: Molto bassa <p>Certezza delle prove provenienti dalla revisione sistematica con NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Dolore a 6 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 6 mesi di follow-up: Molto bassa • Eventi avversi di qualsiasi tipo: Molto bassa 	

	La certezza dell'evidenza è stata valutata come moderata, bassa o molto bassa, principalmente a causa dell'imprecisione e del rischio di bias. La valutazione complessiva della certezza è stata definita in base al giudizio più basso tra tutti gli esiti critici, che in questo caso è risultato molto basso.	
Valori Esiste un'importante incertezza o variabilità sul valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità X Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Non sono disponibili studi che abbiano esplorato direttamente i valori e le preferenze dei pazienti sull'uso dell'AI intra-articolare nell'artrosi dell'anca.</p> <p>È ragionevole ritenere che i pazienti attribuiscono un alto valore alla riduzione del dolore e al miglioramento della funzione fisica, che rappresentano gli esiti più rilevanti nella percezione del beneficio clinico. Tuttavia, gli effetti osservati dell'AI su tali esiti risultano di entità modesta o incerta, e potrebbero non essere percepiti come clinicamente significativi da tutti i pazienti.</p> <p>Inoltre, possono esistere differenze individuali nelle preferenze in relazione alle aspettative di efficacia, rapidità d'azione, invasività della procedura e frequenza delle iniezioni, che possono contribuire a una variabilità nei valori attribuiti agli esiti principali. Non sono stati riportati dati che indichino una rilevanza per i pazienti di esiti come la progressione radiologica o la necessità di sostituzione protesica.</p> <p>Nel complesso, si ritiene che vi sia una probabile incertezza o una variabilità significativa nei valori e nelle preferenze dei pazienti relativi all'uso dell'AI per l'artrosi dell'anca.</p>	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto X Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento 	<p>Considerando tutti gli esiti riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è:</p> <p style="text-align: center;"><i>Probabilmente favorisce l'acido ialuronico</i></p> <p>L'analisi complessiva del corpo delle evidenze disponibili suggerisce possibili benefici a breve termine dell'AI rispetto ai suoi comparatori, tra cui il placebo e i corticosteroidi intra-articolari, sebbene di entità limitata e non sempre clinicamente rilevante. Poiché i corticosteroidi rappresentano il trattamento di riferimento nella pratica clinica, costituiscono il comparatore più rilevante per la valutazione dei benefici e dei rischi dell'AI. Tuttavia, le evidenze dirette che confrontano l'AI con i</p>	<p>Il panel ha ritenuto che la soglia di MID utilizzata non riflettesse appieno i benefici percepibili nella pratica clinica. Pertanto, pur riconoscendo l'incertezza delle stime, ha raggiunto consenso nel</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>corticosteroidi o il placebo sono scarse, e la maggior parte degli studi riguarda pazienti con artrosi del ginocchio. Di conseguenza, le prove specifiche per la popolazione con artrosi dell'anca sono limitate.</p> <p>Le evidenze dirette che confrontano l'AI con i corticosteroidi o il placebo sono scarse, e la maggior parte degli studi riguarda pazienti con artrosi del ginocchio; di conseguenza, le prove specifiche per la popolazione con artrosi dell'anca sono limitate.</p> <p>Le revisioni sistematiche, comprese le metanalisi tradizionali e le network metanalisi, indicano che l'AI determina un piccolo effetto desiderabile sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica a breve termine rispetto al placebo, ma di entità modesta e inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID) definita dagli autori delle revisioni.</p> <p>Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, alcune stime suggeriscono un possibile vantaggio a breve termine sulla riduzione del dolore a favore dei corticosteroidi (triamcinolone), ma con una certezza molto bassa delle evidenze. A medio e lungo termine, non emergono differenze significative tra i gruppi, né rispetto al placebo né rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (Tabella 1).</p> <p>Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo dell'acido ialuronico appare complessivamente sovrapponibile a quello dei corticosteroidi intra-articolari, senza differenze rilevanti nei tassi di eventi avversi locali o sistemici. Nel confronto con il placebo, alcune analisi suggeriscono un possibile aumento del rischio di eventi avversi gravi associato all'acido ialuronico, la cui rilevanza clinica resta incerta e la certezza dell'evidenza è bassa. La revisione non riporta i dati disaggregati dei singoli studi, ma una ricognizione narrativa degli RCT a basso rischio di bias indica che tali eventi sono rari e generalmente non considerati correlati al trattamento, in assenza di un chiaro pattern causale. Anche le evidenze provenienti da confronti diretti nella popolazione con artrosi dell'anca non mostrano differenze sostanziali nel profilo di sicurezza rispetto ai comparatori, sebbene con bassa certezza.</p> <p>Poiché il confronto con il placebo riflette solo parzialmente la pratica clinica abituale, in cui i corticosteroidi intra-articolari costituiscono il trattamento di riferimento, tali risultati devono essere interpretati con cautela. Sebbene non emergano differenze rilevanti rispetto ai trattamenti alternativi, permane un margine di incertezza in merito alla possibilità di eventi avversi gravi associati all'uso dell'acido ialuronico. In questo contesto, è opportuno che i clinici considerino tali evidenze e valutino attentamente il profilo di rischio individuale del paziente prima di intraprendere il trattamento, tenendo conto del contesto clinico e dello stato funzionale della persona con coartrosi (Tabella 1).</p> <p>Considerando l'elevata incertezza complessiva delle evidenze, la scarsità di studi specifici nella popolazione con artrosi dell'anca, la limitata disponibilità di confronti diretti con i corticosteroidi intra-articolari e l'assenza di evidenze conclusive sugli effetti a lungo termine, il panel ha ritenuto che l'acido ialuronico possa essere associato a un possibile beneficio a breve termine sul dolore e sulla funzione, sebbene di entità limitata e non sempre clinicamente rilevante, in presenza di un profilo di sicurezza complessivamente accettabile. Nel complesso, il bilancio tra benefici desiderabili ed effetti indesiderabili appare probabilmente favorevole all'AI intra-articolare, nonostante la limitata trasferibilità dei dati alla popolazione con artrosi dell'anca.</p>	<p>considerare l'effetto osservato dell'acido ialuronico sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica a breve termine come "piccolo ma desiderabile".</p> <p>Il panel ha rilevato che la definizione di "eventi avversi gravi" non era chiaramente specificata, nei singoli studi è stato riportato che tali eventi non erano correlati all'IA e che il rischio osservato non era di rilevanza clinica. Tuttavia, il panel ha sottolineato che, pur trattandosi di un rischio di entità modesta, la possibilità di eventi avversi gravi non può essere esclusa. È pertanto raccomandata un'attenta valutazione del profilo di rischio individuale del paziente.</p>
---	---	---

	<p>significativo. “No” (non statisticamente significativo): l’IC o l’ICr include il valore nullo, il che indica che l’effetto non è statisticamente significativo.</p> <p>La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l’entità clinica dell’effetto né la certezza dell’evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.</p> <p>b. Entità dell’effetto clinico (secondo GRADE e MID): L’entità dell’effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell’IC o dell’ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.</p> <p>Benefici (effetti desiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l’IC o l’ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante. • Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l’IC o l’ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti. • Beneficio clinicamente incerto: l’IC o l’ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante. <p>Rischi (Effetti indesiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nulli o trascurabili): l’IC o l’ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25). • Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. RR > 1,25) e l’IC o l’ICr è interamente oltre tale soglia. • Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l’IC o l’ICr include valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l’assenza di effetto <p>c. Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza minima clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.</p> <p>d. Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR < 0,80 indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori > 1,25 indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.</p> <p>AI: acido ialuronico; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; NMA: network meta-analysis; IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: odds ratio; RR: rischio relativo; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; N: numero; NR: non riportato</p>	
--	---	--

Risorse necessarie
A quanto ammontano le risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Per quanto riguarda i costi relativi alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario 2024/LEA.</p> <p>Nel Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024, relativo alla definizione delle tariffe per l’assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, non sono fornite informazioni specifiche sull’uso dell’acido ialuronico (Ministro della Salute, 2024).⁽¹⁵⁴⁾</p> <p>Nei LEA rientra solo la procedura infiltrativa, non le sostanze utilizzate.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

Certeza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 		Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.
Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto X Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che copre il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text e uno studio di costo-efficacia.</p> <p>Nello studio condotto da Migliore et al. (2019), è stata valutata la costo-efficacia dell'acido ialuronico (Hylan G-F 20) nel trattamento dell'artrosi dell'anca, confrontandolo con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e con l'acetaminofene. È stato utilizzato un modello Markov per simulare il trattamento su un periodo di cinque anni, valutando gli anni di vita corretti per la qualità (QALY) guadagnati e i costi associati a ciascun trattamento dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale.</p> <p>Lo studio condotto da Migliore et al. (2019) ha analizzato la costo-efficacia dell'acido ialuronico (Hylan G-F 20) nel trattamento dell'artrosi dell'anca, confrontandolo con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e con l'acetaminofene.</p> <p>Gli esiti misurati comprendevano il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), che confronta il costo per QALY guadagnato tra i diversi trattamenti. Il modello ha anche eseguito un'analisi dell'impatto sul budget per stimare le implicazioni finanziarie dell'uso di Hylan G-F 20 dal punto di vista del sistema sanitario.</p> <p>Risultati principali:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • L'ICER di Hylan G-F 20 rispetto ai FANS è stato pari a €937,10 per QALY, ben al di sotto della soglia comunemente accettata di €25.000 per QALY, il che indica che Hylan G-F 20 è un trattamento altamente costo-efficace per l'artrosi dell'anca rispetto ai FANS. • Rispetto all'acetaminofene, Hylan G-F 20 è risultato dominante, cioè più efficace e meno costoso. Questo indica che Hylan G-F 20 offre risultati sanitari migliori a un costo inferiore rispetto a quello dell'acetaminofene. • L'analisi dell'impatto sul budget ha mostrato che il costo aggiuntivo dell'uso di Hylan G-F 20 per l'artrosi dell'anca è pari a €151,06 per paziente all'anno su un periodo di 5 anni. Pur essendo un costo iniziale più elevato rispetto ai trattamenti convenzionali, l'impatto sul budget complessivo è stato ritenuto modesto. • Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza di questi risultati, con l'ICER che rimane favorevole per la maggior parte delle variazioni plausibili dei parametri. <p>Gli autori dello studio hanno concluso che Hylan G-F 20 può essere considerato un trattamento costo-efficace per l'artrosi dell'anca, con un basso costo per QALY guadagnato rispetto sia ai FANS sia all'acetaminofene. Sebbene il costo iniziale di Hylan G-F 20 sia superiore rispetto ai trattamenti convenzionali, la sua sostenibilità economica è garantita dalla sua efficacia e dal modesto impatto sul budget. Questo, secondo gli autori, lo rende una valida opzione terapeutica nella gestione dell'artrosi dell'anca, in particolare per i pazienti candidati a trattamenti conservativi prima di valutare interventi chirurgici più invasivi.</p>	
--	--	--

Equità

Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato/a ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che copre il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che copre il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che copre il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

SOMMARIO DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
Effetti indesiderabili	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
Certezza delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
Bilancio degli effetti	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né i confronti	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo-efficacia	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce che si può tenere in considerazione l'uso dell'acido ialuronico per via intra-articolare in alternativa ai corticosteroidi intra-articolari, previo approfondimento dello stato anteriore della persona affetta da artrosi dell'anca.

Giustificazione

Nella valutazione complessiva dei benefici, dei rischi, della certezza dell'evidenza, dei valori, del bilancio degli effetti e del profilo costo-efficacia, il panel giunge a una raccomandazione condizionata (debole) a favore dell'uso dell'acido ialuronico (AI) intra-articolare nel trattamento dell'artrosi dell'anca.

L'analisi complessiva delle evidenze disponibili suggerisce possibili benefici a breve termine dell'AI nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione, sebbene di entità clinica incerta rispetto al placebo. Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, le evidenze non mostrano differenze conclusive, sebbene alcune stime suggeriscano un possibile vantaggio a breve termine dei corticosteroidi, con una certezza molto bassa. A medio e lungo termine, non emergono differenze rilevanti tra i gruppi. Il panel ha tuttavia ritenuto che, nonostante l'incertezza delle evidenze, il possibile beneficio osservato dell'AI possa risultare clinicamente rilevante in contesti selezionati.

Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo dell'AI appare complessivamente sovrapponibile a quello dei corticosteroidi intra-articolari. Nel confronto con il placebo, alcune evidenze suggeriscono un possibile aumento del rischio di eventi avversi gravi, la cui rilevanza clinica resta incerta. I dati dei singoli studi indicano tuttavia che tali eventi sono rari e, in generale, non considerati correlati al trattamento, in assenza di un chiaro pattern causale. Inoltre, le evidenze provenienti dal confronto diretto della metanalisi di Leite et al. (104), limitate alla popolazione con artrosi dell'anca, non mostrano differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra l'acido ialuronico e i comparatori, sebbene la certezza dell'evidenza rimanga bassa. Nel complesso, il rischio osservato appare di limitato rilievo clinico.

Per quanto riguarda il profilo costo-efficacia, le evidenze disponibili suggeriscono che l'AI possa presentare un rapporto potenzialmente favorevole rispetto ad altri comparatori, sebbene tali risultati siano caratterizzati da incertezza.

Considerando l'insieme di questi elementi, il bilancio tra benefici desiderabili ed effetti indesiderabili appare probabilmente favorevole all'AI intra-articolare, nonostante la limitata trasferibilità dei dati alla popolazione con artrosi dell'anca. La raccomandazione condizionata riflette tale incertezza, la variabilità delle risposte individuali e il ruolo rilevante dei valori e delle preferenze dei pazienti. In questo contesto, l'AI intra-articolare può essere presa in considerazione in casi selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso tra clinico e paziente, tenendo conto del profilo clinico e funzionale.

Le implicazioni di una raccomandazione condizionale di questo tipo sono significative per i vari attori coinvolti. Per i pazienti, ciò implica che l'AI intra-articolare possa essere presa in considerazione solo in casi selezionati, sulla base di una valutazione individuale dei rischi e dei benefici, nonché delle preferenze del paziente. Per i clinici, la raccomandazione suggerisce una maggiore personalizzazione delle decisioni terapeutiche, con un'attenta valutazione delle alternative disponibili, riconoscendo che la decisione finale rimane influenzata dai valori e dalle preferenze individuali. A livello dei policy makers, tale raccomandazione implica la necessità di una valutazione attenta dei costi e dei benefici in ambito sanitario, mentre per i ricercatori si evidenzia l'esigenza di ulteriori studi di alta qualità per colmare le lacune esistenti e determinare con maggiore certezza il ruolo dell'AI nel trattamento dell'artrosi dell'anca.

Considerazioni relative al sottogruppo

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

L'aggiornamento delle RBPCA è previsto almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima qualora il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati. Nei tre anni successivi, il CTS/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e di segnalare all'ISS se e quando le RBPCA andranno aggiornate.

Priorità della ricerca

È stata evidenziata la necessità di nuove ricerche di alta qualità, condotte su popolazioni con artrosi dell'anca, con campioni adeguati e comparatori clinicamente rilevanti, al fine di ridurre l'incertezza delle evidenze attuali e chiarire il ruolo e l'efficacia dell'acido ialuronico nel trattamento di questa condizione, anche in relazione agli effetti a medio e lungo termine.

Nel contesto italiano, tali studi dovrebbero includere la valutazione sistematica degli esiti critici per i pazienti (dolore, funzione, qualità della vita e sicurezza), nonché indicatori di progressione della malattia, valutati tramite imaging, e la necessità di sostituzione protesica.

Dovrebbero inoltre integrare analisi sui costi e sulla costo-efficacia dell'intervento, al fine di supportare decisioni informate e sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

3.3.2. Quesito 2 – Confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

3.3.2.1. Caratteristiche degli studi inclusi (PRP vs. placebo) per la popolazione affetta da artrosi dell'anca

Non sono state identificate revisioni sistematiche, con o senza metanalisi tradizionale, che abbiano confrontato direttamente il PRP con il placebo o con i corticosteroidi nel trattamento dell'artrosi dell'anca. Per tale motivo è stata considerata la revisione sistematica con NMA condotta da Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾, le cui caratteristiche metodologiche sono state precedentemente descritte (sezione 3.4.2)

La NMA bayesiana di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni intra-articolari nell'artrosi del ginocchio e dell'anca, includendo solo RCT con ≥ 100 partecipanti per braccio (Tabella 4) [60]. Tra i trial analizzati, il 16% riguardava l'anca e sono stati considerati 18 interventi confrontati con placebo o con cure abituali. Il PRP è stato valutato in cinque RCT che includevano solo partecipanti affetti da artrosi del ginocchio, con confronti sia diretti sia indiretti con placebo e triamcinolone [60] (Tabella 3).

Nella valutazione della certezza dell'evidenza derivata dalla NMA di Pereira et al., ⁽⁶⁰⁾ le reti per gli esiti di dolore, funzionalità e sicurezza sono state esaminate considerando sia l'analisi complessiva sia quella che esclude gli studi ad alto rischio di bias. Nell'analisi che include tutti gli studi, la geometria delle reti appare moderatamente connessa, con alcuni confronti tra gli interventi attivi. Tuttavia, il placebo rappresenta il nodo predominante e la maggior parte delle evidenze deriva da confronti rispetto al placebo (Figura 6). Nell'analisi che esclude gli studi ad alto rischio di bias, la struttura delle reti per il dolore e la funzionalità risultano prevalentemente incentrate sul placebo, con una configurazione prossima a quella di una rete a stella. In questo contesto, i confronti tra interventi attivi e placebo, inclusi l'AI e il PRP, si basano principalmente su evidenze dirette, mentre le stime indirette non sono disponibili separatamente. Per gli esiti di sicurezza, la rete risulta più sparsa, ma mantiene una struttura analoga, con prevalenza dei confronti con placebo.

Nel complesso, la NMA ⁽⁶⁰⁾ è caratterizzata da una struttura prevalentemente placebo-centrica, con una limitata disponibilità di confronti tra interventi attivi, in particolare nell'analisi principale. In linea con l'approccio GRADE alle NMA, quando non sono disponibili stime dirette e indirette separate o quando i confronti sono dominati dall'evidenza diretta, la valutazione della certezza dell'evidenza si basa sulle stime di rete. Di conseguenza, la certezza dell'evidenza è stata valutata mediante stime di rete. La mancanza di stime indirette separate non ha consentito di valutare l'incoerenza secondo l'approccio GRADE. In questo

contesto, i risultati devono essere interpretati tenendo conto del fatto che le stime disponibili riflettono principalmente evidenza diretta o fortemente influenzata da essa.

Per quanto riguarda la transitività, è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità delle principali caratteristiche cliniche e metodologiche tra i confronti (popolazione, interventi e comparatori). La struttura della rete, prevalentemente ancorata a confronti con placebo, rafforza la plausibilità di tale assunzione (Figura 6). Tuttavia, non è possibile escludere una certa variabilità negli effetti modificatori. In assenza di evidenze di violazione, non è stato effettuato alcun ulteriore declassamento per questo dominio.

3.3.2.2. Effetti desiderati (benefici) del plasma ricco di piastrine (vs. placebo) nell'artrosi dell'anca

Nel confronto tra PRP e placebo, le evidenze disponibili riguardano principalmente gli esiti relativi al dolore, alla funzionalità e alla sicurezza. Non sono invece stati riportati dati sulla progressione radiologica né sulla prevenzione della sostituzione articolare.

IX. Riduzione del dolore (PRP vs. placebo)

Sono stati confrontati gli effetti delle PRP rispetto al placebo sulla riduzione del dolore in pazienti con artrosi dell'anca o del ginocchio, a 3 e 12 mesi. ⁽⁶⁰⁾ A 3 mesi, le PRP sono risultate associate a una riduzione del dolore statisticamente significativa e clinicamente rilevante rispetto al placebo (DMS: -0,56; IC_{95%} da -0,79 a -0,32), con una probabilità del 94,1% di superare la soglia della MID (Figura 5, Figura 6 e Tabella 12). Tuttavia, il beneficio osservato era guidato esclusivamente dagli studi a rischio di bias elevato, mentre l'unico studio a basso rischio di bias non mostrava alcun effetto clinicamente rilevante. La discrepanza tra gli studi suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto dovuta a un bias. La certezza dell'evidenza è stata valutata bassa per il serio rischio di bias e per la mancata trasferibilità. Pertanto, il PRP potrebbe ridurre il dolore a 3 mesi rispetto al placebo, ma la fiducia nell'effetto è limitata.

A 12 mesi, l'effetto stimato non è statisticamente significativo né clinicamente importante (DMS -0,12; IC_{95%} da -0,44 a 0,19). L'IC_{95%} attraversa sia il valore nullo sia la soglia di rilevanza clinica, risultando compatibile con beneficio clinicamente rilevante, effetto nullo o beneficio non clinicamente importante (incerto). La probabilità di superare la MID è del 5,4%. La certezza dell'evidenza è molto bassa. Siamo quindi molto incerti sull'effetto del PRP a 12 mesi rispetto al placebo (Tabella 12).

Tabella 12. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo sugli esiti relativi all'intensità del dolore, alla funzionalità e agli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?							
Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi							
Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca							
Contesto: trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)							
Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari							
Confronto: Placebo o cura standard							
Esito (No RCT e partecipanti)	Tipo di evidenz a	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%)	Probabilità di superare la MID (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
Intensità del dolore a 12 settimane (3 mesi)							
NMA § 5 (986) (114-118)	NMA	PRP vs. Placebo	Tutti gli studi: -0,56 (-0,79, -0,32)	94,1%	PRP: 59% Placebo: 28%	Bassa ^a ⊕⊕○○	Direzione favorevole al PRP, con effetto statisticamente significativo e clinicamente rilevante secondo gli studi ad alto rischio di bias. Tuttavia, l'unico studio a basso rischio di bias mostra un effetto non clinicamente rilevante né statisticamente significativo. La discrepanza tra gli studi suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto dovuta a un bias.
2 (932) * (114, 115)			Basso rischio di bias: -0,16 (-0,64, 0,33); n=1 ⁽¹¹⁵⁾	16,2%			
			Alto rischio di bias: -0,66 (-0,92, -0,40); n=4	98,6%			
Intensità del dolore 52 settimane (12 mesi)							
NMA § 1 (144) (115)	NMA	PRP vs. Placebo	Basso rischio di bias: -0,12 (-0,44, 0,19)	5,4%	NR	Molto Bassa ^b ⊕○○○	Effetto non statisticamente significativo né clinicamente rilevante. Probabilità bassa di superare la MID. Stima basata su un solo studio con un campione limitato.
Funzione fisica 12 settimane (3 mesi)							
NMA § 5 (986) (114-118)	NMA	PRP vs. Placebo	Tutti gli studi: -0,20 (-0,38, -0,02)	3,4%	NR	Molto Bassa ^c ⊕○○○	Gli effetti stimati mostrano un piccolo beneficio del PRP, statisticamente significativo ma non clinicamente importante (nullo o trascurabile), con una probabilità bassa di superare la MID. Lo studio a basso rischio di bias ha mostrato un effetto favorevole al placebo, mentre gli studi ad alto rischio di bias hanno mostrato un effetto favorevole al PRP, anch'esso di entità modesta. La discrepanza tra gli studi suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto dovuta a un bias.
			Basso rischio di bias: 0,08 (-0,32, 0,48); n=1	1,4%			
			Alto rischio di bias: -0,29 (-0,49, -0,09); n=4	22,2%			

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?

Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi

Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca

Contesto: trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)

Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari

Confronto: Placebo o cura standard

Esito (No RCT e partecipanti)	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%)	Probabilità di superare la MID (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
Funzione fisica 52 settimane (12 mesi)							
NMA § 1 (144) (115)	NMA	PRP vs. Placebo	Basso rischio di bias: -0,06 (-0,37, 0,47)	2.5%	NR	Bassa ^d ⊕⊕○○	L'effetto non è statisticamente significativo e l'entità clinica è incerta. Probabilità molto basse di superare la MID. Stima basata su un singolo studio a basso rischio di bias, con un campione limitato.
Eventi Avversi Gravi							
2 (931) (114, 115)	RCT con confronto diretto	PRP vs. Placebo	Numeri di eventi per totale di partecipanti PRP vs. Placebo Bennell et al. ⁽¹¹⁵⁾ : 0/143 vs. 0/144 Chu et al. ⁽¹¹⁴⁾ : 0/322 vs. 0/322	NA	NA	Molto Bassa ^e ⊕○○○	Nessun evento avverso grave è stato riportato in entrambi gli studi. Tuttavia, uno dei due studi è a rischio elevato di bias e il campione totale è limitato. La stima è imprecisa e non consente conclusioni definitive.
Eventi Avversi Locali							
2 (931) (114, 115)	RCT con confronto diretto	PRP vs. Placebo	Bennell et al. ⁽¹¹⁵⁾ PRP vs. placebo Dolore articolare: 54/143 (37,8%) vs. 21/144 (14,6%) Gonfiore articolare: 13/143 (9.1%) vs. 3/144 (2.1%) Rigidità articolare: 14/143 (9,8%) vs. 2/144 (1,4%) Dolore/lividi nel sito di iniezione: 2/143 (1.4%) vs. 3/144 (2.1%) Chu et al. ⁽¹¹⁴⁾ Dolore e gonfiore locali lievi: PRP	NA	NA	Molto Bassa ^f ⊕○○○	Eventi locali lievi più frequenti con PRP, ma di minore durata. Numeri piccoli di eventi/imprecisione e non permette conclusioni definitive

Nei pazienti con artrosi dell'anca, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?

Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi

Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca

Contesto: trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)

Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari

Confronto: Placebo o cura standard

Esito (No RCT e partecipanti)	Tipo di evidenz a	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%)	Probabilità di superare la MID (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
			3 Dolore locale lieve nei primi 1-2 giorni (3/322) Dolore e gonfiore severi che si sono risolti spontaneamente in 1 settimana (1/322) Placebo: non riportato (0/322)				

Valutazione della certezza dell'evidenza, effettuata secondo l'approccio GRADE per NMA, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica e dall'NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾

^a. La stima della NMA è stata declassata di 2 livelli per: -1 per il rischio di bias (solo 1 dei 5 studi era a basso rischio; tale studio mostrava un effetto nullo, mentre gli studi ad alto rischio suggerivano un effetto maggiore. La probabilità più elevata di effetti favorevoli negli studi ad alto rischio (96,4%) suggerisce che il bias potrebbe aver influenzato la stima dell'effetto); -1 per mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, limitando l'applicabilità ai pazienti con artrosi dell'anca).

^b. La stima della NMA è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (l'unico studio disponibile era a rischio alto); -1 per imprecisione (l'ICr95% (da -0,44 a 0,19) comprende sia assenza di effetto sia un possibile beneficio clinicamente importante); -1 per mancanza di trasferibilità (in quanto lo studio ha incluso esclusivamente pazienti con artrosi del ginocchio).

^c. La stima della NMA è stata declassata di 3 livelli per: -1 per rischio di bias (lo studio a basso rischio mostra un effetto favorevole al placebo; gli effetti favorevoli al PRP derivano solo da studi ad alto rischio, probabilità di effetti maggiori negli studi ad alto rischio di bias elevata (95%); -1 per imprecisione (l'ICr95% comprende effetti non clinicamente importanti e non consente una stima precisa dell'entità dell'effetto); -1 per mancanza di trasferibilità (dato che la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio.).

^d. La stima è stata declassata di 2 livelli per: -1 per l'imprecisione (ICr95% comprende effetti clinicamente importanti in entrambe le direzioni); -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, limitando l'applicabilità ai pazienti con artrosi dell'anca).

^e. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli: -1 per il rischio di bias (uno studio ad alto rischio), -1 per l'imprecisione dovuta all'assenza di eventi osservati e all'ampia incertezza nella stima), -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, limitando l'applicabilità ai pazienti con artrosi dell'anca).

^f. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli: -1 per il rischio di bias (uno studio ad alto rischio), -1 per l'imprecisione (pochi eventi e differenze poco chiare tra i gruppi); -1 per la mancanza di trasferibilità (la maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio, limitando l'applicabilità ai pazienti con artrosi dell'anca).

* Numero di RCT con confronto diretto (estratti manualmente);

§ Il numero di studi si riferisce a tutti quelli che hanno contribuito a questo esito nella NMA.

‡ Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzionalità, è stata adottata la soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante tra i gruppi, pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm, assumendo una deviazione standard di 25 mm. Una DMS pari o inferiore a -0,37 DS indica un miglioramento clinicamente rilevante; valori superiori alla MID suggeriscono un beneficio di entità non clinicamente significativa.

Uno DMS < 0 indica una minore intensità del dolore o un miglioramento della funzione fisica con l'intervento rispetto al controllo.

* Valori SUCRA per i diversi trattamenti intra-articolari nel tempo – esclusi gli studi ad alto rischio di bias (n = 22). Per l'intensità del dolore, valori SUCRA più elevati indicano una maggiore probabilità che l'intervento sia il più adatto. Per quanto riguarda gli eventi avversi, valori di SUCRA più elevati indicano una maggiore probabilità che l'intervento risulti il più svantaggiato.

L'eterogeneità statistica tra gli studi (τ^2) stimata nella NMA è risultata generalmente bassa. Per l'intensità del dolore, i valori di τ^2 sono stati: 0,051 nell'analisi principale a 12 settimane; 0,045 nell'analisi di sensibilità al rischio di bias a 12 settimane; 0,010 e 0,005, rispettivamente, a 24 e 52 settimane, escludendo gli studi ad alto rischio di bias. Per la funzione fisica, τ^2 è stato pari a 0,026 nell'analisi principale a 12 settimane, a 0,045 nell'analisi di sensibilità e, rispettivamente, a 0,016 e 0,004 a 24 e 52 settimane, escludendo gli studi ad alto rischio di bias. Per quanto riguarda gli eventi avversi, τ^2 è stato pari a 0,062 per qualsiasi evento, 0,050 per gli eventi avversi gravi e 0,060 per gli eventi avversi locali (tutti escludendo gli studi ad alto rischio di bias). Secondo i criteri adottati dagli autori della NMA, si considera bassa l'eterogeneità per valori di $\tau^2 < 0,05$, moderata per $\tau^2 \approx 0,09$ ed elevata per $\tau^2 \geq 0,16$.

NMA: Metanalisi a rete – Network Meta-Analysis; NR: Non riportato; IC95%: Intervallo di credibilità al 95%; OR: odds ratio; PRP: Plasma ricco di piastrine – Platelet-Rich Plasma; RCT: Studio controllato randomizzato – Randomized Controlled Trial; DMS: Differenza media standardizzata – Standardized Mean Difference; SUCRA: Area sotto la curva cumulativa di classificazione – Surface Under the Cumulative Ranking Curve.

X. Funzionalità fisica/Disabilità (PRP vs. placebo)

A 3 mesi, la NMA ha mostrato un miglioramento della funzionalità fisica PRP rispetto al placebo (DMS -0,20; ICr 95% da -0,38 a -0,02) (Figura 7).⁽⁶⁰⁾ L'effetto è statisticamente significativo ma non supera la soglia di rilevanza clinica (MID -0,37); pertanto, l'entità dell'effetto non è clinicamente importante (nullo o trascurabile). La probabilità di superare la MID è del 3,4%. Gli effetti favorevoli derivavano solo dagli studi a rischio elevato di bias, mentre lo studio a basso rischio mostrava un effetto favorevole nel gruppo placebo. La probabilità del 95% che gli effetti siano maggiori negli studi ad alto rischio di bias suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto dovuta a tale rischio. La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, per rischio di bias, imprecisione e trasferibilità limitata (Tabella 12). Con una certezza molto bassa dell'evidenza, siamo molto incerti sull'effetto del PRP sulla funzione fisica a 3 mesi.

A 12 mesi, l'effetto stimato non è statisticamente significativo (DMS -0,06; ICr 95% da -0,37 a 0,47), con una probabilità del 2,5% di superare la MID. L'ICr attraversa sia il valore nullo sia la soglia di rilevanza clinica, rendendo incerta l'entità dell'effetto clinico. La stima proveniva da un unico studio a basso rischio di bias, con un campione limitato e una trasferibilità limitata. La certezza dell'evidenza è bassa. Nel complesso, siamo incerti sull'effetto sulla funzione fisica a 12 mesi (Tabella 12).

3.3.2.3. Effetti non desiderati (rischi) del plasma ricco di piastrine (vs. placebo) nell'artrosi dell'anca

Gli esiti di sicurezza (eventi avversi totali, gravi, locali) sono stati analizzati nella revisione sistematica di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ solo per gli studi a basso rischio di bias. Tuttavia, il PRP non è stato incluso nella NMA per nessuno degli esiti di sicurezza considerati, fatta eccezione per l'analisi degli abbandoni dallo studio, dove non sono emerse differenze significative rispetto al placebo (OR: 1,40; ICr95% da 0,26 a 8,44, n=1 [144 partecipanti]; probabilità OR>1 di 65,4%) (Tabella 12).

Per questo motivo, è stata condotta una verifica diretta degli RCT originali inclusi nella revisione sistematica di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ al fine di raccogliere informazioni sui profili di sicurezza del PRP rispetto al placebo e al triamcinolone.

XI. Eventi avversi gravi (PRP vs. placebo)

Gli autori della NMA non forniscono informazioni sugli eventi avversi nei quattro studi ad alto rischio di bias, esclusi dall'analisi principale, limitando la valutazione complessiva del profilo di sicurezza del PRP⁽⁶⁰⁾. Sulla base dei due RCT con confronto diretto tra PRP e placebo, non sono stati riportati eventi avversi gravi, suggerendo un buon profilo di sicurezza^(114, 115). Tuttavia, la certezza dell'evidenza è molto bassa, e non è possibile escludere la presenza di rischi gravi associati al trattamento (Tabella 12).

XII. Eventi avversi locali (PRP vs. placebo)

Nei due RCT con confronto diretto tra PRP e placebo, gli eventi avversi locali sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con PRP ^(114, 115). Nello studio a basso rischio di bias ⁽¹¹⁵⁾ sono stati riportati dolore articolare nel 37,8% dei pazienti trattati con PRP, rispetto al 14,6% nel gruppo placebo; gonfiore articolare nel 9,1% vs. 2,1%; e rigidità articolare nel 9,8% vs. 1,4%. Eventi come dolore o lividi al sito di iniezione sono stati rari e comparabili tra i gruppi (1,4% vs. 2,1%). Si trattava comunque di eventi lievi e autolimitanti. Nello studio a rischio elevato di bias ⁽¹¹⁴⁾ tre partecipanti (0,9%) hanno riportato dolore locale lieve nei primi 1-2 giorni e un partecipante (0,3%) ha presentato dolore severo con gonfiore, risoltosi spontaneamente in una settimana. Nessun evento avverso è stato riportato nel gruppo placebo. La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, con declassamenti per rischio di bias (uno dei due studi era a rischio elevato), imprecisione (basso numero di eventi e ampia incertezza) e mancanza di trasferibilità (entrambi gli studi includevano pazienti con artrosi del ginocchio, non dell'anca) (Tabella 12).

3.3.2.4. Effetti desiderati (benefici) del plasma ricco di piastrine (vs. corticosteroidi) nell'artrosi dell'anca

Sono disponibili evidenze molto limitate sul confronto tra PRP e corticosteroidi. Nella NMA di Pereira et al.,⁽⁶⁰⁾ il PRP è stato confrontato con il triamcinolone a 3 mesi per la riduzione del dolore e il miglioramento della funzione fisica. Tuttavia, l'evidenza disponibile deriva da un singolo studio a rischio elevato di bias. ⁽¹¹⁸⁾

XIII. Riduzione del dolore a 3 mesi (PRP vs. triamcinolone)

Nella NMA di Pereira et al., il PRP è stato confrontato con il triamcinolone a 3 mesi per la riduzione del dolore. L'effetto stimato era favorevole al PRP (DMS -0,17; ICr 95% -0,19 a 0,53), ma non risultava statisticamente significativo. L'ICr 95% è molto ampio, attraversa sia il valore nullo sia la soglia di rilevanza clinica (MID -0,37), risultando compatibile con un beneficio clinicamente rilevante del PRP, con assenza di effetto o con un possibile vantaggio del triamcinolone. Pertanto, l'entità clinica dell'effetto è incerta. La certezza dell'evidenza è molto bassa, a causa del rischio elevato di bias, dell'imprecisione e della trasferibilità limitata (Tabella 13).

XIV. Funzionalità/Disabilità a 3 mesi (PRP vs. Triamcinolone)

Per quanto riguarda la funzione fisica, l'evidenza disponibile per il confronto PRP vs triamcinolone a 3 mesi mostra una stima puntuale quasi nulla (DMS 0,09; ICr 95% -0,45 a 0,64). Il risultato non è statisticamente significativo e ICr 95% è molto ampio, attraversa il valore nullo e la soglia di rilevanza clinica (MID -0,37), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante del PRP sia con un possibile effetto favorevole al triamcinolone. Pertanto, l'entità clinica dell'effetto è incerta.

La certezza dell'evidenza è molto bassa, a causa del rischio di bias, della seria imprecisione e della trasferibilità limitata. (Tabella 13).

3.3.2.5. Effetti non desiderati (rischi) del plasma ricco di piastrine (vs. corticosteroidi) nell'artrosi dell'anca

XV. Esiti di sicurezza (PRP vs. triamcinolone)

Nel confronto tra PRP e triamcinolone, la revisione sistematica di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ non ha riportato dati sugli eventi avversi (totali, locali o gravi). L'unico RCT con confronto diretto tra PRP e triamcinolone incluso ha riferito l'assenza di infezioni, il che suggerisce un buon profilo di sicurezza.⁽¹¹⁸⁾ Tuttavia, poiché si basa su un singolo studio ad alto rischio di bias, l'evidenza è insufficiente per escludere rischi associati al trattamento. La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, con declassamenti per rischio di bias, imprecisione e mancanza di trasferibilità (Tabella 13).

Tabella 13. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e triamcinolone sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi dell'anca.

Nei pazienti con artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto ai corticosteroidi?							
Esiti critici: Intensità del dolore, Funzionalità fisica ed Eventi Avversi							
Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca							
Contesto: trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)							
Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari							
Confronto: placebo o cura standard							
Esito (No RCT e participant i)	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%)	Probabilità di superare la MID (%)	SUCRA	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
Intensità del dolore a 12 settimane (3 mesi)							
1 (650) [*] (118)	NMA	PRP vs. Triamcinolone	-0,17 (-0,19, 0,53)	NR	NR	Molto Bassa ^a ⊕○○○	L'effetto stimato non è statisticamente significativo. L'intervallo di credibilità è molto ampio e include effetti clinicamente rilevanti in entrambe le direzioni. Il confronto si basa su uno studio ad alto rischio di bias.
Funzione fisica 12 settimane (3 mesi)							
1 (650) [*] (118)	NMA	PRP vs. Triamcinolone	0,09 (-0,45, 0,64)	NR	NR	Molto Bassa ^b ⊕○○○	L'effetto stimato non è statisticamente significativo. L'intervallo di credibilità è molto ampio e include effetti clinicamente rilevanti in entrambe le direzioni.
Eventi avversi totali, gravi o locali							
1 (650) [*] (118)	RCT con confronto diretto	PRP vs. Triamcinolone	Non è stata riportata alcuna infezione al ginocchio al termine del follow-up.	NA	NA	Molto Bassa ^c ⊕○○○	Nessun evento avverso grave o locale è stato segnalato, il che suggerisce un buon profilo di sicurezza. Tuttavia, poiché si basa su un singolo studio ad alto rischio di bias, l'evidenza è insufficiente per escludere rischi associati al trattamento.

Valutazione della certezza dell'evidenza effettuata secondo l'approccio GRADE per NMA, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica e dall'NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ e uno RCT⁽¹¹⁸⁾ che ha valutato il PRP rispetto al triamcinolone.

^a. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (l'unico studio incluso è stato giudicato ad alto rischio di bias); -1 per l'imprecisione (ICr al 95% che include sia l'assenza di effetto sia un possibile beneficio clinico importante); -1 per la mancanza di trasferibilità (la popolazione studiata includeva pazienti con artrosi del ginocchio e non dell'anca).

^b. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 per il rischio di bias (l'unico studio incluso è stato giudicato ad alto rischio di bias); -1 per l'imprecisione (ICr al 95% che include sia l'assenza di effetto sia un possibile beneficio clinico importante); -1 per la mancanza di trasferibilità (la popolazione studiata includeva pazienti con artrosi del ginocchio e non dell'anca).

^c. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli: -1 per il rischio di bias (l'unico studio incluso è stato giudicato ad alto rischio di bias), -1 per l'imprecisione (data l'assenza o la rarità degli eventi e l'ampia incertezza attorno alla stima dell'effetto), -1 per la mancanza di trasferibilità (popolazione con artrosi del ginocchio, non dell'anca).

* Numero di RCT con confronto diretto (estratti manualmente);

‡ Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzionalità, è stata adottata la soglia di rilevanza clinica (MID) pari a $-0,37$ deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante tra i gruppi, pari a circa 9 mm su una scala VAS a 100 mm, assumendo una deviazione standard di 25 mm. Una DMS pari o inferiore a $-0,37$ DS indica un miglioramento clinicamente rilevante; valori superiori alla MID suggeriscono un beneficio di entità non clinicamente significativa.

Uno DMS < 0 indica una minore intensità del dolore o un miglioramento della funzione fisica con l'intervento rispetto al controllo.

L'eterogeneità statistica tra gli studi (τ^2) stimata nella NMA è risultata generalmente bassa. Per l'intensità del dolore, i valori di τ^2 sono stati: 0,051 nell'analisi principale a 12 settimane. Per la funzione fisica, τ^2 è stato pari a 0,026 nell'analisi principale a 12 settimane. Secondo i criteri adottati dagli autori della NMA, si considera bassa l'eterogeneità per valori di $\tau^2 < 0,05$, moderata per $\tau^2 \approx 0,09$ ed elevata per $\tau^2 \geq 0,16$.

NMA: Metanalisi a rete – Network Meta-Analysis; NR: Non riportato; ICr95%: Intervallo di credibilità al 95%; OR: odds ratio; PRP: Plasma ricco di piastrine – Platelet-Rich Plasma; RCT: Studio controllato randomizzato – Randomized Controlled Trial; DMS: Differenza media standardizzata – Standardized Mean Difference; SUCRA: Area sotto la curva cumulativa di classificazione – Surface Under the Cumulative Ranking Curve.

3.3.2.6. Bilancio degli effetti del plasma ricco di piastrine (vs. placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

L'evidenza disponibile sull'uso del PRP nella popolazione con artrosi dell'anca è molto limitata e deriva principalmente da una sola revisione sistematica con metanalisi di rete, che ha incluso cinque studi clinici condotti esclusivamente su partecipanti con artrosi del ginocchio, basata su confronti diretti e indiretti con placebo e triamcinolone. Pertanto, la trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca risulta limitata.

Nel confronto con il placebo, a 3 mesi il PRP è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa e di entità potenzialmente clinicamente rilevante, con una probabilità elevata di superare la soglia della MID. Tuttavia, la certezza dell'evidenza è bassa. A 12 mesi, l'effetto stimato del PRP rispetto al placebo non è statisticamente significativo e include sia l'assenza di effetto sia un possibile beneficio clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è molto bassa; pertanto, permane una marcata incertezza sugli effetti a lungo termine del PRP (Tabella 14).

Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari (triamcinolone), non emergono differenze statisticamente significative né clinicamente importanti nella riduzione del dolore o nel miglioramento della funzione fisica a 3 mesi. L'evidenza deriva da un singolo studio ad alto rischio di bias e con stime imprecise. La certezza dell'evidenza è molto bassa e siamo molto incerti sugli effetti comparativi del PRP rispetto al triamcinolone (Tabella 14).

Per quanto riguarda la sicurezza, sulla base di due RCT o di un singolo RCT con confronto diretto tra PRP e placebo o tra PRP e triamcinolone, il PRP risulta generalmente ben tollerato e non associato a eventi avversi gravi. Gli eventi locali, come dolore o gonfiore transitorio nella sede di iniezione, sono più frequenti rispetto ai controlli, ma di lieve entità e autolimitanti. La certezza complessiva dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, a causa del rischio di bias, dell'imprecisione delle stime e della limitata trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca (Tabella 14).

Nel complesso, considerata la scarsità di studi specifici nella popolazione con artrosi dell'anca, la dipendenza da evidenze indirette, l'imprecisione delle stime e l'assenza di evidenze conclusive sugli effetti a lungo termine, il panel ha ritenuto che il PRP possa essere associato a possibili benefici a breve termine sul dolore, purché accompagnato di un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Tuttavia, tali effetti non risultano sempre consistenti o clinicamente rilevanti, e la certezza complessiva dell'evidenza rimane molto bassa. Pertanto, il bilancio tra benefici desiderabili ed effetti indesiderabili appare probabilmente favorevole al PRP intra-articolare, pur in presenza di una rilevante incertezza e di una limitata trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca. In questo contesto, il PRP può essere

considerato in casi selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso tra il clinico e il paziente.

Tabella 14. Panoramica del bilancio tra i benefici e i rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo o corticosteroidi intra-articolari per l'artrosi dell'anca).

Esito	Confronto	Evidenze da	Effetto	Certezza dell'evidenza	Significatività statistica ^a	L'entità dell'effetto clinico ^{b, c}
BENEFICI						
Dolore (3 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,56 (ICr 95%: -0,79, -0,32)	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (6 mesi)	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Dolore (12 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: -0,12 (ICr 95%: -0,44, 0,19)	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (3 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,20 (ICr 95%: -0,38, -0,02)	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzione fisica (6 mesi)	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (12 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	1 RCT; DMS: -0,06 (ICr 95%: -0,37, 0,47)	Molto bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: -0,17 (ICr95% -0,19 a 0,53)	Molto bassa	No	Incerto
Dolore (6 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Dolore (12 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (3 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: 0,09; ICr95% -0,45 a 0,64),	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (6 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (12 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
RISCHI						
Eventi avversi totali	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Eventi avversi gravi	PRP vs. placebo	Descrittiva	2 RCT; eventi avversi gravi non sono stati riportati negli studi	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	PRP vs. placebo	Descrittiva	2 RCT: eventi avversi locali più frequenti con PRP, ma meno frequenti e transitori.	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi totali	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Eventi avversi gravi	PRP vs. Triamcinolone	Descrittiva §	1 RCT; eventi avversi gravi non sono stati riportati nello studio	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	PRP vs. Triamcinolone	Descrittiva §	1 RCT; eventi avversi locali non sono stati riportati nello studio	Molto bassa	No	Incerto

Dati tratti da Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ e Leite et al. ⁽¹⁰⁴⁾.

§ Dati provenienti da un singolo studio o non combinabili a causa di eterogeneità.

^a. Significatività statistica:

“Si” (statisticamente significativo): l’intervallo di confidenza (IC) o l’intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo.

“No” (non statisticamente significativo): l’IC o l’ICr include il valore nullo, il che indica che l’effetto non è statisticamente significativo.

La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l’entità clinica dell’effetto né la certezza dell’evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.

^b. Entità dell’effetto clinico (secondo GRADE e MID):

L’entità dell’effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell’IC o ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.

Benefici (effetti desiderabili)

- Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l’IC o l’ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante.
- Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l’IC o l’ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti.
- Beneficio clinicamente incerto: l’IC o l’ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante.

Rischi (Effetti indesiderabili)

- Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile): l’IC o l’ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25).
- Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. $RR > 1,25$) e l’IC o l’ICr è interamente oltre tale soglia.
- Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l’IC o l’ICr include valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l’assenza di effetto.

^c. Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a $-0,37$ deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa $-0,9$ punti su una scala VAS da 0 a 10.

PRP: plasma ricco di piastrine; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; NMA: network meta-analysis; IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: odds ratio; RR: rischio relativo; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; NR: non riportato.

3.3.2.7. Il profilo di costo-efficacia del plasma ricco di piastrine nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

Non sono stati identificati studi di valutazione economica che analizzino il rapporto costo-efficacia del trattamento con PRP rispetto al placebo o ai corticosteroidi nei pazienti con artrosi dell'anca.

3.3.2.8. Raccomandazione GRADE/EtD: plasma ricco di piastrine (vs placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi dell'anca

Di seguito sono presentate le raccomandazioni sull'uso del PRP (rispetto al placebo e ai corticosteroidi) nei pazienti con artrosi dell'anca, elaborate secondo il framework "*Evidence to Decision*" (EtD) dell'approccio GRADE, in conformità al Manuale Metodologico dell'ISS.⁽⁴⁹⁾

Il 20 ottobre 2025, dalle ore 13:00 alle ore 16:00, si è svolta una riunione in cui il panel di esperti ha espresso il proprio grado di accordo sulle raccomandazioni e sui relativi ragionamenti. Nel corso della riunione dedicata alla formulazione delle raccomandazioni, dopo la presentazione e la discussione delle evidenze e del relativo rationale, il panel ha espresso il proprio grado di accordo sulla direzione e sulla forza delle raccomandazioni, secondo la procedura prevista dal protocollo metodologico.

Per ciascuna raccomandazione è stato raggiunto un livello di accordo pari al 100% dei votanti. Pertanto, non si è reso necessario ricorrere a ulteriori round di votazione né alla riformulazione delle raccomandazioni.

Il consenso unanime ha consentito la definizione della direzione della raccomandazione con una maggioranza superiore all'80% richiesta per la formulazione di una raccomandazione forte, ove applicabile.

Evidence to Decision (EtD) Framework - QUESITO 2

Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari nella gestione e nella prevenzione della progressione della malattia?

POPOLAZIONE:	Adulti con età superiore ai 45 anni affetti da artrosi dell'anca
INTERVENTO:	Terapia infiltrativa intra-articolare con plasma ricco di piastrine (PRP)
CONFRONTO:	Corticosteroidi intra-articolari o placebo
ESITI PRINCIPALI:	<p>Benefici (follow-up di almeno tre mesi): <i>Progressione all'Imaging</i> Radiografico Riduzione dello spazio articolare Progressione del grado Kellgren-Lawrence Risonanza magnetica</p> <p><i>Sostituzione protesica (prevenzione della sostituzione articolare)</i> Tempo alla sostituzione articolare Sopravvivenza senza protesi articolare</p> <p>Riduzione del dolore Riduzione del dolore (preferibilmente con WOMAC)</p> <p>Funzionalità Disabilità (preferibilmente WOMAC)</p> <p>Rischi <i>Rischio di eventi avversi</i> Rischio di eventi avversi Rischio di infezione articolare/artrite settica Rischio di reazioni locali (dolore e gonfiore)</p>
SETTING:	Revisioni sistematiche con il livello di evidenza più alto disponibile (RCT, studi osservazionali comparativi prospettici), preferibilmente con metanalisi, con il maggior numero possibile di studi e con le più aggiornate.
CONFLITTO DI INTERESSI:	Il Progetto è stato finanziato dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER). I partecipanti hanno dichiarato i conflitti di interesse prima della formulazione della raccomandazione. Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto delle RBPCA.

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>L'artrosi è una patologia degenerativa delle articolazioni che comporta dolore, rigidità e limitazione dei movimenti articolari, compromettendo in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. Le articolazioni più frequentemente interessate dall'artrosi sono il ginocchio e l'anca. La gestione di questa condizione cronica richiede un approccio multimodale, che può includere terapia farmacologica, riabilitazione, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, interventi chirurgici. Tra le opzioni terapeutiche non chirurgiche, la terapia infiltrativa intra-articolare si è affermata come un trattamento rilevante per alleviare i sintomi dell'artrosi.</p> <p>Tale intervento consiste nell'iniezione di sostanze terapeutiche direttamente nell'articolazione interessata. Le sostanze più comunemente utilizzate includono corticosteroidi, acido ialuronico e, più recentemente, preparati a base di cellule staminali e plasma ricco di piastrine (PRP).</p> <p>I corticosteroidi vengono utilizzati per il loro potente effetto antinfiammatorio e analgesico. Tuttavia, l'uso a lungo termine può causare danni alla cartilagine e altre complicanze.</p> <p>L'acido ialuronico agisce come viscosupplementante e assorbe i carichi meccanici all'interno dell'articolazione, migliorando la mobilità e riducendo il dolore. L'efficacia, però, può variare in base al grado di avanzamento dell'artrosi.</p> <p>Il PRP e le cellule staminali sono trattamenti innovativi che mirano a favorire la rigenerazione dei tessuti danneggiati.</p> <p>Tuttavia, le evidenze scientifiche sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine di tali interventi sono ancora in fase di sviluppo. Inoltre, la variabilità dei protocolli di trattamento e dei relativi esiti clinici rende evidente la necessità di formulare raccomandazioni specifiche e basate sull'evidenza per l'uso della terapia infiltrativa intra-articolare nell'artrosi. Tali raccomandazioni sono essenziali, quindi, per la definizione di indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi appropriati, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi e di garantire che i pazienti ricevano interventi coerenti e di alta qualità, ottimizzando i risultati clinici.</p> <p>Tale approccio potrà avere un impatto significativo sull'uso appropriato delle terapie in grado di ritardare la progressione dell'artrosi verso la necessità di sostituzione protesica, soprattutto per le terapie più costose (come il PRP e le cellule staminali) nei casi in cui vi sia una comprovata efficacia, contribuendo a un uso più efficiente delle risorse sanitarie.</p>	
Effetti desiderabili		

Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevante X Piccolo ○ Moderato ○ Grande ○ Variabile ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 315 riferimenti. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e una revisione sistematica con network metanalisi (NMA) è stata inclusa nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>La revisione sistematica con NMA di Pereira et al. (2025) ha valutato interventi intra-articolari provenienti da trial randomizzati condotti su partecipanti con artrosi dell'anca e/o del ginocchio. L'utilizzo della NMA ha consentito di confrontare, anche indirettamente, l'efficacia di diversi trattamenti intra-articolari, tra cui il PRP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) vs. PLACEBO <p>Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Dolore (3 mesi, NMA, PRP vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una NMA ha incluso 5 RCT (n = 986 partecipanti) che hanno valutato l'effetto del PRP rispetto al placebo sull'intensità del dolore a 3 mesi. • Il PRP è risultato associato a una riduzione del dolore clinicamente rilevante e statisticamente significativa, con una DMS di -0,56 (ICr 95%: da -0,79 a -0,32) e una probabilità del 94,1% di superare la soglia della MID ($\pm 0,37$). • Il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto al placebo a 3 mesi, ma la certezza dell'evidenza è bassa. • Tuttavia, il beneficio è stato osservato esclusivamente negli studi a rischio elevato di bias, mentre lo studio a basso rischio non mostrava alcun effetto rilevante, il che suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto complessivo. <p>Dolore (12 mesi, NMA, PRP vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 12 mesi, l'effetto stimato non è statisticamente significativo (DMS -0,12; ICr 95%: da -0,44 a 0,19), con una probabilità del 5,4% di superare la MID. L'ICr 95% attraversa sia il valore nullo sia la soglia di rilevanza clinica ed è compatibile con beneficio clinicamente importante, assenza di effetto o possibile effetto sfavorevole. • Siamo molto incerti sull'effetto del PRP a 12 mesi. La certezza dell'evidenza è molto bassa. <p>Funzione fisica (3 mesi, NMA, PRP vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una NMA ha incluso 5 RCT (n = 986 partecipanti) che hanno valutato l'effetto del PRP rispetto al placebo sulla funzione fisica in partecipanti con artrosi dell'anca o del ginocchio, con follow-up a 3 mesi. • L'effetto stimato è statisticamente significativo ma non clinicamente importante (DMS -0,20; ICr 95%: da -0,38 a -0,02), con una probabilità del 3,4% di superare la soglia della MID. 	<p>Il panel ha raggiunto consenso nel considerare l'effetto osservato del PRP come piccolo ma desiderabile. Il PRP ha mostrato un miglioramento a breve termine nella riduzione del dolore e della funzione fisica rispetto al placebo. Tuttavia, nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, è stata osservata una riduzione del dolore a breve termine più marcata con il triamcinolone, ma non un miglioramento della funzione fisica. La certezza complessiva dell'evidenza è stata ritenuta molto bassa.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Gli effetti favorevoli erano presenti solo negli studi ad alto rischio di bias, mentre lo studio a basso rischio mostrava un effetto favorevole al placebo. La probabilità del 95% che l'effetto fosse maggiore negli studi ad alto rischio suggerisce una possibile sovrastima dovuta a un bias. • Il PRP potrebbe avere un effetto non clinicamente importante (nullo o trascurabile) sulla funzione fisica a 3 mesi. La certezza dell'evidenza è molto bassa. <p>Funzione fisica (12 mesi, NMA, PRP vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 12 mesi, l'effetto stimato non è statisticamente significativo, con un intervallo ampio e compatibile con effetti in entrambe le direzioni (DMS -0,06; ICr 95%: da -0,37 a 0,47), con una probabilità del 2,5% di superare la MID. • La stima derivava da un unico studio a basso rischio di bias, con un campione limitato e una trasferibilità ridotta alla popolazione affetta da artrosi dell'anca. La certezza dell'evidenza è ritenuta bassa. • Siamo incerti sull'effetto del PRP sulla funzione fisica a 12 mesi. <p>Sintesi degli effetti desiderabili del confronto PRP vs. placebo</p> <p>Riduzione del dolore / Intensità del dolore</p> <p>Il PRP potrebbe ridurre il dolore a breve termine nei partecipanti con artrosi dell'anca. Tuttavia, l'effetto osservato è guidato da studi ad alto rischio di bias e la certezza dell'evidenza è bassa. Non vi è evidenza di un beneficio significativo o clinicamente importante a lungo termine, restando incerto. La certezza dell'evidenza è stata valutata come bassa o molto bassa.</p> <p>Funzionalità</p> <p>Il PRP potrebbe migliorare la funzione fisica a breve termine, ma il beneficio è clinicamente non importante (nullo o trascurabile). A lungo termine, siamo incerti sull'effetto del PRP sulla funzione fisica. La certezza dell'evidenza è stata valutata come bassa o molto bassa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) VS. CORTICOSTEROIDI <p>Sintesi degli effetti desiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., 2025</p> <p>Dolore (3 mesi; NMA, PRP vs. triamcinolone)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 3 mesi, l'effetto non è statisticamente significativo e inferiore alla MID (DMS = -0,17; ICr95%: da -0,19 a 0,53). L'intervallo è ampio e compatibile con beneficio clinicamente importante, assenza di effetto o possibile effetto sfavorevole. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Siamo molto incerti sull'effetto del PRP rispetto al triamcinolone sulla riduzione del dolore a 3 mesi. <p>Funzione fisica (3 mesi; NMA, PRP vs. triamcinolone)</p>	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • A 3 mesi, effetto non statisticamente significativo (DMS 0,09; IC95% -0,45 a 0,64), con un intervallo molto ampio e compatibile con effetti in entrambe le direzioni. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Siamo molto incerti sull'effetto del PRP rispetto a quello del triamcinolone sulla funzione fisica a 3 mesi. <p>Sintesi degli effetti desiderabili prove del confronto, PRP vs. triamcinolone</p> <p>Riduzione del dolore e funzione fisica</p> <p>L'effetto del PRP rispetto ai corticosteroidi sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica è molto incerto. Le stime sono imprecise, non clinicamente rilevanti e basate su evidenza di certezza molto bassa.</p> <p>Pertanto, non è possibile trarre conclusioni affidabili sulla superiorità del PRP rispetto ai corticosteroidi nei partecipanti con artrosi dell'anca.</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
<p>Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderata ○ Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, 46 studi sono stati valutati nel testo integrale e una revisione sistematica è stata inclusa nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>La revisione sistematica con NMA di Pereira et al. (2025) ha esaminato gli interventi intra-articolari valutati in trial randomizzati su partecipanti con patologie dell'anca e/o del ginocchio. L'approccio NMA ha consentito di confrontare, anche indirettamente, l'efficacia di diversi trattamenti intra-articolari, tra cui il PRP.</p> <p>Per quanto riguarda la sicurezza (eventi avversi totali, gravi e locali), la revisione di Pereira et al. ha riportato i dati solo dagli studi a basso rischio di bias. Tuttavia, il PRP non è stato incluso nella NMA per nessuno degli esiti di sicurezza considerati. Per questo motivo, è stata condotta una verifica diretta degli RCT originali inclusi nella revisione per raccogliere informazioni sui profili di sicurezza del PRP rispetto al placebo e al triamcinolone.</p> <p>1. PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) VS. PLACEBO</p> <p>Risultati di sicurezza (PRP vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nel confronto tra PRP e placebo, la revisione sistematica di Pereira et al.[60] Non ha riportato dati sugli eventi avversi (totali, locali o gravi). 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Il PRP non è stato incluso nella NMA sugli eventi avversi, ad eccezione degli abbandoni dallo studio. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza significativa rispetto al placebo (OR 1,40; IC95% 0,26–8,44; 1 RCT, 144 partecipanti; probabilità OR>1 = 65,4%). <p>Eventi avversi gravi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gli studi ad alto rischio di bias sono stati esclusi dall’analisi principale della NMA. - Nei due RCT con confronto diretto tra PRP e placebo, gli eventi avversi locali sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con PRP. - Lo studio a basso rischio di bias ha riportato percentuali più elevate di dolore articolare, gonfiore e rigidità nel gruppo trattato con PRP, sebbene tutti gli eventi siano lievi e autolimitanti. - Lo studio a rischio elevato di bias ha segnalato pochi casi di dolore locale, tra cui un episodio severo, che si è risolto spontaneamente. Nessun evento locale è stato riportato nel gruppo placebo. - La certezza dell’evidenza è stata giudicata molto bassa, a causa del rischio di bias, dell’imprecisione (numero limitato di eventi) e della trasferibilità limitata (studi condotti esclusivamente su partecipanti affetti da artrosi del ginocchio). <p>2. PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) VS. CORTICOSTEROIDI</p> <p>Sintesi degli effetti indesiderabili sulla base della revisione sistematica con network metanalisi (NMA) di Pereira et al., (2025) e di un RCT originale citato nella revisione.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L’unico RCT con confronto diretto tra PRP e triamcinolone incluso ha riferito l’assenza di infezioni, il che suggerisce un buon profilo di sicurezza.[70] - Tuttavia, poiché si basa su un singolo studio ad alto rischio di bias, l’evidenza è insufficiente per escludere rischi associati al trattamento. <p>Sintesi delle prove di sicurezza del confronto PRP vs. placebo o corticosteroidi intra-articolari</p> <p>Le evidenze disponibili suggeriscono che il trattamento con PRP non è associato a eventi avversi gravi. Le iniezioni intra-articolari di PRP sono generalmente ben tollerate, sebbene si osservi una maggiore frequenza di eventi locali rispetto ai controlli; tuttavia, tali eventi sono per lo più di lieve entità e autolimitanti. La certezza dell’evidenza è stata ritenuta molto bassa e non consente di escludere con affidabilità la presenza di potenziali rischi legati al trattamento in questa popolazione.</p> <p>La sintesi dell’evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell’Appendice 1.</p>	
<p>Certeza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<p>x Molto bassa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel complesso, la certezza delle prove è stata valutata MOLTO BASSA.</p> <p>Certezza delle prove – PRP VS. PLACEBO:</p> <p>Certezza delle prove derivanti dalla revisione sistematica, con o senza NMA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore 3 mesi di follow-up: Bassa • Dolore 12 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Bassa • Funzione fisica a 12 mesi di follow-up: Molto bassa • Eventi avversi gravi: Molto bassa • Eventi avversi locali: Molto bassa • <p>Certezza delle prove – PRP VS. CORTICOSTEROIDI:</p> <p>Certezza delle prove provenienti dalla revisione sistematica con o senza NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Molto bassa • Eventi sicurezza: Molto bassa <p>La certezza dell'evidenza è stata valutata come moderata, bassa o molto bassa a causa dell'elevato rischio di bias, dell'imprecisione e della limitata trasferibilità.</p> <p>La valutazione complessiva della certezza dell'evidenza è stata definita in base al giudizio più basso tra tutti gli esiti critici, che in questo caso è risultato molto basso.</p>	
<p>Valori Esiste un'importante incertezza o variabilità sul valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità X Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Non sono disponibili studi che abbiano esplorato direttamente i valori e le preferenze dei pazienti sull'uso del PRP intra-articolare nell'artrosi dell'anca.</p> <p>È ragionevole ritenere che i pazienti attribuiscono un alto valore alla riduzione del dolore e al miglioramento della funzione fisica, che rappresentano gli esiti più rilevanti nella percezione del beneficio clinico. Tuttavia, gli effetti osservati del PRP su tali esiti sono di piccola entità o incerti e potrebbero non essere percepiti come clinicamente significativi da tutti i pazienti.</p> <p>Inoltre, possono esistere differenze individuali nelle preferenze in relazione alle aspettative di efficacia, rapidità d'azione, invasività della procedura e frequenza delle iniezioni, che possono contribuire a una variabilità nei valori</p>	

	<p>attribuiti agli esiti principali. Non sono stati riportati dati che indichino una rilevanza per i pazienti di esiti come la progressione radiologica o la necessità di sostituzione protesica.</p> <p>Nel complesso, si ritiene che vi sia una probabile incertezza o variabilità significativa nei valori e nelle preferenze dei pazienti sull'uso del PRP nell'artrosi dell'anca.</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto X Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>Considerando tutti gli esiti riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è:</p> <p><i>Probabilmente favorisce l'intervento</i></p> <p>L'evidenza disponibile sull'uso del PRP nella popolazione con artrosi dell'anca è molto limitata e deriva principalmente da una sola revisione sistematica con metanalisi di rete, che ha incluso cinque studi clinici condotti esclusivamente su partecipanti con artrosi del ginocchio, basata su confronti diretti e indiretti con placebo e triamcinolone. Pertanto, la trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca risulta limitata.</p> <p>Nel confronto con il placebo, a 3 mesi il PRP è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa e di entità potenzialmente clinicamente rilevante, con una probabilità elevata di superare la soglia della MID. Tuttavia, la certezza dell'evidenza è bassa. A 12 mesi, l'effetto stimato del PRP rispetto al placebo non è statisticamente significativo e include sia l'assenza di effetto sia un possibile beneficio clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è molto bassa; pertanto, permane una marcata incertezza sugli effetti a lungo termine del PRP (Tabella 14).</p> <p>Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari (triamcinolone), non emergono differenze statisticamente significative né clinicamente importanti nella riduzione del dolore o nel miglioramento della funzione fisica a 3 mesi. L'evidenza deriva da un singolo studio ad alto rischio di bias e con stime imprecise. La certezza dell'evidenza è molto bassa e siamo molto incerti sugli effetti comparativi del PRP rispetto al triamcinolone (Tabella 14).</p> <p>Per quanto riguarda la sicurezza, sulla base di due RCT o di un singolo RCT con confronto diretto tra PRP e placebo o tra PRP e triamcinolone, il PRP risulta generalmente ben tollerato e non associato a eventi avversi gravi. Gli eventi locali, come dolore o gonfiore transitorio nella sede di iniezione, sono più frequenti rispetto ai controlli, ma di lieve entità e autolimitanti. La certezza complessiva dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, a causa del rischio di bias, dell'imprecisione delle stime e della limitata trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca (Tabella 14).</p>	

Nel complesso, considerata la scarsità di studi specifici nella popolazione con artrosi dell'anca, la dipendenza da evidenze indirette, l'imprecisione delle stime e l'assenza di evidenze conclusive sugli effetti a lungo termine, il panel ha ritenuto che il PRP possa essere associato a possibili benefici a breve termine sul dolore, purché accompagnato di un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Tuttavia, tali effetti non risultano sempre consistenti o clinicamente rilevanti, e la certezza complessiva dell'evidenza rimane molto bassa. Pertanto, il bilancio tra benefici desiderabili ed effetti indesiderabili appare probabilmente favorevole al PRP intra-articolare, pur in presenza di una rilevante incertezza e di una limitata trasferibilità dei risultati alla popolazione con artrosi dell'anca. In questo contesto, il PRP può essere considerato in casi selezionati, nell'ambito di una valutazione individualizzata e di un processo decisionale condiviso tra il clinico e il paziente.

Panoramica del bilancio tra benefici e rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (plasma ricco di piastrine vs. placebo o corticosteroidi per l'artrosi dell'anca).

Esito	Confronto	Evidenze da	Effetto	Certezza della evidenza	Significatività statistica ^a	L'entità dell'effetto clinico ^{b,c}
BENEFICI						
Dolore (3 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,56 (ICr 95%: -0,79, -0,32)	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (6 mesi)	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Dolore (12 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: -0,12 (ICr 95%: -0,44, 0,19)	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (3 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,20 (ICr 95%: -0,38, -0,02)	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzione fisica (6 mesi)	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (12 mesi)	PRP vs. placebo	NMA	1 RCT; DMS: -0,06 (ICr 95%: -0,37, 0,47)	Molto bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: -0,17 (ICr95% -0,19 a 0,53)	Molto bassa	No	Incerto
Dolore (6 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Dolore (12 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (3 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NMA	1 RCT con confronto diretto; DMS: 0,09; ICr95% -0,45 a 0,64,	Molto bassa	No	Incerto
Funzione fisica (6 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Funzione fisica (12 mesi)	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
RISCHI						
Eventi avversi totali	PRP vs. placebo	NA	NA	NA	NA	NA
Eventi avversi gravi	PRP vs. placebo	Descrittiva	2 RCT; eventi avversi gravi non sono stati riportati negli studi	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	PRP vs. placebo	Descrittiva	2 RCT: eventi avversi locali più frequenti con PRP, ma meno frequenti e transitori.	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi totali	PRP vs. Triamcinolone	NA	NA	NA	NA	NA
Eventi avversi gravi	PRP vs. Triamcinolone	Descrittiva §	1 RCT; eventi avversi gravi non sono stati riportati nello studio	Molto bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	PRP vs. Triamcinolone	Descrittiva §	1 RCT; eventi avversi locali non sono stati riportati nello studio	Molto bassa	No	Incerto

§ Dati provenienti da un singolo studio o non combinabili a causa di eterogeneità.

^a. Significatività statistica:

“Si” (statisticamente significativo): l'intervallo di confidenza (IC) o l'intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo.

“No” (non statisticamente significativo): l'IC o l'ICr include il valore nullo, il che indica che l'effetto non è statisticamente significativo.

	<p>La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l'entità clinica dell'effetto né la certezza dell'evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.</p> <p>^b. Entità dell'effetto clinico (secondo GRADE e MID): L'entità dell'effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell'IC o ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.</p> <p>Benefici (effetti desiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l'IC o l'ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante. • Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l'IC o l'ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti. • Beneficio clinicamente incerto: l'IC o l'ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante. <p>Rischi (Effetti indesiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile): l'IC o l'ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25). • Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. RR > 1,25) e l'IC o l'ICr è interamente oltre tale soglia. • Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l'IC o l'ICr include valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l'assenza di effetto <p>^c. Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza minima clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.</p> <p>PRP: plasma ricco di piastrine; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; NMA: network Meta-Analysis (metanalisi di rete); IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: rapporto di odds; RR: rischio relativo; MID: soglia di rilevanza clinica (Minimal Important Difference); N: numero; NR: non riportato; NA: non applicabile.</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
--	---	--

Risorse necessarie

A quanto ammontano le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Per quanto riguarda i costi relativi alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario 2024/LEA.</p> <p>Nel Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024, relativo alla definizione delle tariffe per l'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, non sono fornite informazioni specifiche sull'uso dell'acido ialuronico (Ministro della Salute, 2024).⁽¹⁵⁴⁾</p> <p>Nei LEA rientra solo la procedura infiltrativa, non le sostanze utilizzate.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full-text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, coprendo il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	
Equità Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato/a <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, coprendo il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, coprendo il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

SOMMARIO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né i confronti	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
CERTEZZA DELLE PROVE DI EVIDENZA RELATIVE AI COSTI RICHIESTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né i confronti	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce che si può tenere in considerazione l'uso del plasma ricco di piastrine per via intra-articolare, in alternativa ai corticosteroidi intra-articolari, nelle persone affette da artrosi dell'anca, previo approfondimento dello stato di salute anteriore dell'individuo.

Giustificazione

Nella valutazione complessiva dei benefici, dei rischi, della certezza dell'evidenza, dei valori e del bilancio degli effetti, il panel giunge a una raccomandazione condizionata (senza una chiara direzione) sull'uso del plasma ricco di piastrine (PRP) intra-articolare nel trattamento dell'artrosi dell'anca.

L'analisi complessiva delle evidenze disponibili non mostra vantaggi chiari e significativi né per l'intervento con PRP né per i suoi comparatori, ossia il placebo e i corticosteroidi intra-articolari. I corticosteroidi intra-articolari, trattamenti di riferimento nella pratica clinica,

rappresentano il comparatore più rilevante per valutare i benefici e i rischi del PRP. Tuttavia, le prove sull'utilizzo del PRP nella popolazione affetta da artrosi dell'anca sono molto limitate: la letteratura si basa su una sola revisione sistematica con metanalisi di rete, che ha incluso cinque studi clinici condotti esclusivamente su partecipanti con artrosi del ginocchio e ha utilizzato confronti sia diretti sia indiretti con placebo e triamcinolone.

Nel confronto con il placebo, il PRP ha determinato una riduzione del dolore clinicamente rilevante e statisticamente significativa a breve termine, con una probabilità del 94% di superare la soglia della MID. Tuttavia, tale beneficio è stato guidato da studi ad alto rischio di bias, mentre l'unico studio a basso rischio non ha mostrato un effetto clinicamente rilevante, il che suggerisce una possibile sovrastima dell'effetto. A 12 mesi, l'effetto è risultato modesto e non significativo, con una bassa probabilità di superare la soglia di rilevanza clinica.

Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari (triamcinolone), gli effetti del PRP sono risultati trascurabili, senza differenze statisticamente né clinicamente significative, né nella riduzione del dolore né nel miglioramento della funzione fisica. Le evidenze per questo confronto derivano da un singolo studio, caratterizzato da un elevato rischio di bias e da imprecisione nelle stime.

Per quanto riguarda la sicurezza, sulla base di due studi randomizzati controllati (RCT) o di un singolo RCT con confronto diretto tra PRP e placebo o tra PRP e triamcinolone, il PRP risulta generalmente ben tollerato e non associato a eventi avversi gravi. Gli eventi locali, come dolore o gonfiore transitorio nella sede di iniezione, sono più frequenti rispetto ai controlli, ma di lieve entità e autolimitanti. La certezza complessiva dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, a causa del rischio di bias, dell'imprecisione delle stime e della limitata trasferibilità dei risultati alla popolazione affetta da artrosi dell'anca.

Considerando la scarsità di studi specifici nella popolazione affetta da artrosi dell'anca, la limitata disponibilità di confronti diretti con i corticosteroidi intra-articolari, l'incertezza complessiva dell'evidenza e l'assenza di benefici clinicamente significativi a lungo termine, il bilancio complessivo tra benefici e rischi del PRP intra-articolare nel trattamento dell'artrosi dell'anca non risulta favorevole né per l'intervento di PRP né per i confronti (placebo o corticosteroidi).

Pertanto, il panel suggerisce di considerare l'uso del plasma ricco di piastrine per via intra-articolare, in alternativa ai corticosteroidi intra-articolari, nelle persone affette da artrosi dell'anca, previo approfondimento dello stato anteriore dell'individuo.

Le implicazioni di tale raccomandazione condizionale sono rilevanti per tutti i decisori. Per i pazienti, implica che il PRP possa essere preso in considerazione solo in situazioni selezionate, dopo un'attenta valutazione personalizzata dei benefici e dei potenziali rischi, supportata da strumenti decisionali condivisi. Per i clinici, suggerisce la necessità di un approccio terapeutico individualizzato, tenendo conto delle alternative e dei valori personali del paziente. Per i decisori politici, richiama l'importanza delle valutazioni di costo-efficacia nell'adozione del PRP nella pratica clinica. Infine, per i ricercatori, sottolinea l'urgenza di produrre nuove evidenze di alta qualità, mirate alla popolazione affetta da artrosi dell'anca.

Di conseguenza, il trattamento con PRP dovrebbe essere considerato in modo selettivo e contestualizzato, tenendo conto dei valori e delle preferenze individuali e nel quadro di una decisione condivisa tra paziente e clinico. Una raccomandazione condizionale (debole) riflette l'incertezza e sottolinea la necessità di ulteriori studi clinici robusti per chiarire il ruolo del PRP nel trattamento dell'artrosi dell'anca.

Considerazioni relative al sottogruppo

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

L'aggiornamento delle RBPCA è previsto almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima qualora il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati. Nei tre anni successivi, il CTS/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e di segnalare all'ISS se e quando le RBPCA andranno aggiornate.

Priorità della ricerca

È stata rilevata la necessità di promuovere nuove ricerche di elevata qualità metodologica, mirate specificamente alle popolazioni affette da artrosi dell'anca, con campioni numerici adeguati e confronti basati su alternative di comprovata rilevanza clinica.

Tali studi risultano essenziali per ridurre l'attuale incertezza delle evidenze e definire con maggiore chiarezza il ruolo e l'efficacia del plasma ricco di piastrine (PRP) nel trattamento di questa condizione, anche in relazione agli effetti a medio e lungo termine.

Nel contesto nazionale, sarebbe auspicabile che le future ricerche includessero la valutazione sistematica degli esiti critici per i pazienti (dolore, funzione, qualità della vita e sicurezza), insieme a indicatori di progressione della malattia valutati mediante imaging e alla necessità di sostituzione protesica.

Dovrebbero inoltre prevedere l'integrazione di analisi economiche, incluse le valutazioni di costo e di costo-efficacia, al fine di supportare decisioni informate e sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

3.3.3. Quesito 3 – Confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

3.3.3.1. Caratteristiche degli studi inclusi (AI vs. placebo) nell'artrosi del ginocchio

Per il confronto tra l'AI e il placebo nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio, sono state identificate e valutate cinque revisioni sistematiche. Di queste, due revisioni sistematiche con metanalisi di qualità moderata sono state incluse ^(105, 107), mentre tre sono state escluse per la loro bassa qualità metodologica o per sovrapposizione. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è riportata nell'Allegato 3. A causa della mancanza di revisioni sistematiche che valutino la funzionalità, la revisione sistematica con NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾, è stata considerata.

La revisione sistematica con metanalisi condotta da Concoff et al. (2017)⁽¹⁰⁵⁾ aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni intra-articolari di AI nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, con particolare attenzione alle differenze tra i diversi regimi di somministrazione (singola iniezione, 2–4 iniezioni, ≥ 5 iniezioni) (Tabella 15). I dettagli del metodo di revisione sistematica sono riportati nella Tabella 2. In sintesi, la ricerca è stata condotta nelle banche dati MEDLINE, Embase e PubMed fino a febbraio 2016, secondo una strategia sistematica e pienamente documentata. Sono stati inclusi 30 RCT,^(119, 122, 125, 127, 132, 133, 138, 140, 148, 149, 152, 155-173) tutti saline-controllati, cioè confronti diretti tra l'AI e la soluzione fisiologica intra-articolare (salina).⁽¹⁰⁵⁾

Gli esiti considerati comprendevano il dolore al ginocchio (esito primario), misurato preferenzialmente tramite WOMAC Pain o, in alternativa, tramite una gerarchia predefinita di scale del dolore (VAS in carico, VAS al cammino, VAS a riposo, KOOS Pain, MODEMS, ISK), e la sicurezza, valutata in base alla frequenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi. Le metanalisi sono state condotte utilizzando la DMS, IC95% per gli esiti continui e il RR, IC95% per gli esiti dicotomici, con modelli a effetti fissi o a effetti casuali in base all'eterogeneità statistica (Tabella 15).⁽¹⁰⁵⁾

La revisione di Concoff et al. ⁽¹⁰⁵⁾ ha incluso 30 RCT ^(119, 122, 125, 127, 132, 133, 138, 140, 148, 149, 152, 155-173), pubblicati prevalentemente nell'ultimo decennio e condotti principalmente in Europa (63,3%), seguiti dal Nord America (23,3%), dall'Asia (10,0%) e dall'Australia (3,3%). La maggior parte degli studi era in doppio cieco (26 RCT; 86,7%), mentre quattro studi (13,3%) erano condotti in cieco singolo. Complessivamente, nell'analisi sono stati inclusi 5848 pazienti. Le caratteristiche degli studi primari inclusi sono riportate nelle Tabelle 2 e 3 del manoscritto originale. ⁽¹⁰⁵⁾ Inoltre, gli autori hanno valutato il rischio di bias degli studi primari utilizzando lo strumento di Cochrane. Su un totale di 30 studi, la grande

maggioranza presenta un basso rischio di bias in tutti i domini, con valori compresi tra circa il 76,7% e il 97%. I giudizi di incertezza risultano più frequenti nei domini relativi al mascheramento dell’allocazione e al bias di performance, in cui circa il 20% degli studi non fornisce informazioni sufficienti per una valutazione chiara. Solo piccole percentuali (circa 3–7%) presentano un alto rischio di bias nei domini di selezione (randomizzazione e mascheramento dell’allocazione) e nei domini di performance. Al contrario, i domini relativi al detection bias, all’attrition bias e al reporting bias presentano profili quasi interamente a basso rischio, indicando una buona qualità metodologica nella maggior parte degli studi inclusi. ⁽¹⁰⁵⁾

Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾ hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi su 35 RCT che confrontano l’AI intra-articolare con la soluzione fisiologica intra-articolare in pazienti con gonartrosi sintomatica, con l’obiettivo specifico di valutarne la sicurezza (eventi avversi totali, locali, gravi e interruzioni per eventi avversi).^(119, 121-123, 125, 127, 129, 130, 132, 133, 138, 147-149, 152, 155, 160-163, 165-168, 174-179) La ricerca è stata ampia e sono stati consultati Medline, Embase, Cochrane e DOAJ, dalla loro origine fino al 2018, senza limiti di lingua, includendo anche la letteratura grigia (abstract, documenti FDA) e la verifica delle bibliografie. Per ogni RCT è stato valutato il rischio di bias con lo strumento di Cochrane, includendo anche il finanziamento industriale tra i domini di potenziale bias, e sono state descritte nel dettaglio le caratteristiche dei pazienti e degli interventi (disponibili nell’articolo originale).⁽¹⁰⁷⁾ Gli autori hanno calcolato il RR con IC al 95% per tutti gli esiti di sicurezza, valutato l’eterogeneità statistica e applicato modelli a effetti fissi o casuali in base al grado di eterogeneità. I gruppi AI e saline erano simili per composizione: il 60% delle partecipanti erano donne, con età mediana di 63 anni e BMI mediano di 29 kg/m². La maggior parte degli studi prevedeva il cieco del paziente e del valutatore, ma raramente quello dell’iniettore. Il numero di iniezioni variava da 1 a 5 (eccetto uno studio con 11 iniezioni), con un follow-up mediano di 6 mesi (5 settimane–2 anni). Oltre il 55% degli studi presentava un rischio di bias elevato o incerto nei domini chiave, in particolare per l’allocation concealment, il mascheramento dei partecipanti e dei valutatori, i dati incompleti sugli esiti, il reporting selettivo e il finanziamento industriale.⁽¹⁰⁷⁾

La revisione sistematica e l’NMA di Pereira et al.⁽⁶⁰⁾ è stata descritta previamente nella sezione 3.4.2.1 e nella Tabella 15.

Tabella 15. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; acido ialuronico vs. placebo.

Revisione Sistematica	Concoff et al. 2017 ⁽¹⁰⁵⁾	Miller et al. 2019 ⁽¹⁰⁷⁾	Pereira et al. 2025 ⁽⁶⁰⁾
Designi di studi	Revisione sistematica con metanalisi di RCT	Revisione sistematica con metanalisi di RCT	Revisione sistematica con NMA di RCT
Popolazione	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi dell’anca e ginocchio
Descrizione dell’intervento	Acido ialuronico intra-articolare (diverse formulazioni e regimi di	Acido ialuronico intra-articolare	Comparazioni di interesse – acido ialuronico, PRP, corticosteroide e placebo

Revisione Sistematica	Concoff et al. 2017 ⁽¹⁰⁵⁾	Miller et al. 2019 ⁽¹⁰⁷⁾	Pereira et al. 2025 ⁽⁶⁰⁾
	somministrazione: singola, 2-4, ≥5 iniezioni)		Interventi inclusi nella rete di evidenza: 1. Terapie autologhe (7 studi): plasma ricco di piastrine; cellule staminali mesenchimali adipose; siero autologo condizionato 2. Corticosteroidi (12 studi): Triamcinolone; Betametasone, Metilprednisolone 3. Acido ialuronico e combinazioni: AI monoterapia ; AI/diclofenac; AI/triamcinolone 4. Altre terapie
Descrizione del comparatore	Soluzione fisiologica (placebo); 1 studio con artrocentesi (incluso dopo revisione critica)	Acido ialuronico intra-articolare	Placebo o trattamento usuale Nodo di riferimento nella rete: placebo intra-articolare.
Esiti principali analizzati	Dolore al ginocchio (WOMAC Pain o VAS), sicurezza	Sicurezza – Eventi Avversi, Eventi Avversi Gravi, Eventi Avversi locali	Intensità del dolore, funzionalità, sicurezza
Registro del protocollo SR	Non disponibile	Non disponibile	CRD42021254489
Banche dati consultate	PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science	Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Directory of Open Access Journals, letteratura grigia	CENTRAL, contatti con l'industria, registri di studi clinici (es. FDA, ClinicalTrials.gov), ricercatori, e ricerca manuale nelle liste di riferimento degli studi eleggibili e di 55 revisioni sistematiche pubblicate tra il 2000 e il 2023
Data della ricerca	Febbraio 2016	Dall'inizio al 31 dicembre 2018.	CENTRAL (dall'inizio fino al 12 ottobre 2023) e revisioni sistematiche pubblicate tra il 2000 e il 2023
Criteri di inclusione/esclusione	(1) RCT con confronto AI vs soluzione fisiologica; (2) artrosi del ginocchio; (3) esiti di efficacia o sicurezza; esclusi studi senza dati adeguati o con altri comparatori salvo eccezione dell'artrocentesi	RCT con confronto AI vs soluzione fisiologica; artrosi del ginocchio con più di 30 partecipanti per braccio condizioni identiche di trattamento/follow-up, almeno un esito di sicurezza estraibile	(1) RCT con ≥100 partecipanti per braccio; (2) pazienti ≥18 anni con artrosi del ginocchio o dell'anca; (3) almeno un esito tra: dolore, funzionalità, qualità della vita o eventi avversi; (4) confronto tra interventi intra-articolari (inclusi placebo e cura usuale);
Strumento per il rischio di bias	Cochrane Risk of Bias 1.0	Cochrane Risk of Bias	Cochrane Risk of Bias 1.0
Designi degli studi primari	RCT	RCT (≥30 partecipanti per braccio)	RCT (≥100 partecipanti per braccio)

Revisione Sistemática	Concoff et al. 2017 ⁽¹⁰⁵⁾	Miller et al. 2019 ⁽¹⁰⁷⁾	Pereira et al. 2025 ⁽⁶⁰⁾
Numeri di studi primari inclusi	30 RCT (5848 partecipanti)	35 RCT (8078 partecipanti)	La rete di evidenza sull'intensità del dolore a 12 settimane comprende 56 RCT. Tra questi, le comparazioni di interesse contro placebo o tra di esse coinvolgono: AI: 37 RCT; PRP: 5 RCT; Triamcinolone: 5 RCT
Valutazione GRADE	Non effettuata	Non effettuata	Non effettuata
Conflitto di interessi	Dichiarati finanziamenti da <i>Ferring Pharmaceuticals</i> , sponsor del prodotto analizzato	Dichiarati finanziamenti da DePuy Synthes	Nessuno dichiarato
Qualità AMSTAR-2	Moderata	Moderata	Moderata
Limitazioni	Non registrato su PROSPERO; non è stata fornita una valutazione del rischio di bias per ciascuno studio individualmente; possibili bias legati al finanziamento; eterogeneità dei protocolli degli studi primari (regimi di iniezione diversi)	Non registrato su PROSPERO; finanziamento degli studi primari non completamente dettagliato; RoB solo parzialmente integrato nei risultati aggregati e solo parzialmente nell'interpretazione	Inclusione prevalente di studi su ginocchio; esclusione di studi per rischio di bias senza analisi di sensibilità appropriata; elevata eterogeneità non gestita (soprattutto per PRP e AI)

RCT, trial clinici randomizzati.

3.3.3.2. Effetti desiderati (benefici) dell'acido ialuronico (vs. placebo) nell'artrosi del ginocchio

Nel confronto tra AI e placebo, le evidenze disponibili riguardano principalmente gli esiti relativi al dolore, alla funzionalità e alla sicurezza. Non sono invece stati riportati dati sulla progressione radiologica né sulla prevenzione della sostituzione articolare.

XVI. Riduzione del dolore (AI vs. placebo)

La revisione di Concoff et al. (2017) ⁽¹⁰⁵⁾ ha incluso 30 RCT che hanno confrontato le infiltrazioni intra-articolari di AI con il placebo in pazienti con artrosi del ginocchio. Gli esiti relativi al dolore sono stati valutati a 3 e 6 mesi, stratificati in base al numero di iniezioni, utilizzando principalmente i punteggi WOMAC Pain o, in assenza di questi, altre misure del dolore secondo una gerarchia predefinita.

Dolore a 3 mesi con base al regime di iniezione

A 3 mesi, l'AI somministrato in regimi di 2–4 iniezioni riduce il dolore rispetto al placebo, con un effetto statisticamente significativo e clinicamente rilevante, con una DMS pari a $-0,76$ DS (IC 95%: $-0,98$, $-0,53$; $p < 0,0001$; $I^2 = 19\%$). La stima puntuale e l'IC risultano interamente oltre la soglia di rilevanza clinica (MID), indicando un beneficio clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è stata ritenuta alta (Tabella 16).

Per le iniezioni singole (DMS $-0,03$; IC 95%: da $-0,29$ a $0,23$; $I^2 = 0\%$; $p = 0,09$), non emerge una differenza statisticamente significativa. L'IC attraversa lo zero, ma non raggiunge la MID, risultando compatibile con un beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile). La certezza dell'evidenza è bassa, principalmente per l'imprecisione e le informazioni limitate (un singolo studio) (Tabella 16).

Nei regimi con ≥ 5 iniezioni (DMS $-0,20$; IC 95%: da $-0,43$ a $0,03$; $I^2 = 0\%$), non si osserva differenza statisticamente significativa. L'IC attraversa sia lo zero sia la MID, risultando compatibile con beneficio clinicamente rilevante, assenza di effetto o beneficio non clinicamente importante. L'entità dell'effetto è quindi clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è bassa, per imprecisione (Tabella 16).

Considerando tutti i regimi complessivamente, l'AI riduce il dolore rispetto al placebo (DMS: $-0,57$; IC 95%: $-0,83$, $-0,32$; $I^2 = 60\%$; $p < 0,0001$). L'effetto è statisticamente significativo, ma l'IC attraversa la MID ($-0,32$ è superiore alla soglia), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. L'IC supera solo marginalmente la soglia della MID, suggerendo che l'effetto potrebbe essere di entità clinicamente rilevante, ma resta incertezza. La certezza dell'evidenza è moderata, con un declassamento dovuto all'eterogeneità dei regimi di somministrazione (Tabella 16).

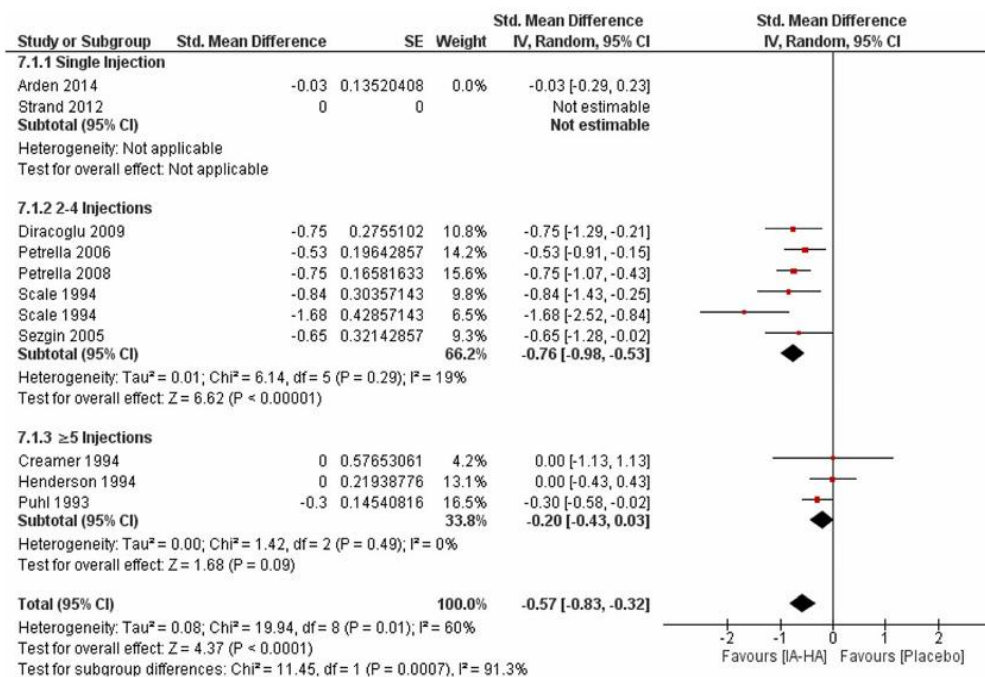


Figura 11. Metanalisi dell'intensità del dolore con il follow-up più vicino a 3 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Concoff et al.⁽¹⁰⁵⁾.

Dolore a 6 mesi in base al regime di iniezione

A 6 mesi, nel sottogruppo dei regimi con 2–4 iniezioni, la metanalisi mostra una differenza statisticamente significativa per il dolore rispetto al placebo, con una DMS pari a $-0,36$ DS (IC 95%: $-0,63$; $-0,09$; $I^2 = 82\%$). La stima puntuale è prossima alla soglia di rilevanza clinica (MID = $-0,37$ DS), mentre l'IC95% include sia valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante sia valori indicativi di un beneficio di entità irrilevante o minima. Pertanto, l'entità del beneficio clinico è incerta. La certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa, con declassamento per incoerenza (eterogeneità elevata) e per imprecisione (Tabella 16).

Per le iniezioni singole, non sono state osservate differenze rispetto al placebo (DMS $-0,04$ DS; IC 95%: da $-0,20$ a $0,13$; $I^2 = 0\%$). L'IC è interamente al di sotto della soglia di rilevanza clinica ed è compatibile con un beneficio nullo o trascurabile. Con evidenza di certezza moderata, l'AI probabilmente non determina un beneficio clinicamente importante sul dolore a 6 mesi con una singola iniezione.

Nei regimi con ≥ 5 iniezioni, l'AI è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa rispetto al placebo (DMS = $-0,18$ DS; IC 95%: $-0,35$; $-0,01$; $I^2 = 45\%$). Tuttavia, la stima puntuale e l'intero IC risultano inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID). Con evidenza di certezza moderata, l'AI (≥ 5 iniezioni) probabilmente determina un beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile) sulla riduzione del dolore a 6 mesi (Tabella 16).

Considerando complessivamente tutti i regimi, l'AI riduce il dolore rispetto al placebo (DMS $-0,25$ DS; IC 95%: da $-0,40$ a $-0,10$; $I^2 = 74\%$); si osserva una riduzione del dolore statisticamente significativa. Tuttavia, la stima puntuale non raggiunge la soglia di rilevanza clinica (MID = $-0,37$ DS) e l'IC include sia valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante sia valori indicativi di un beneficio minimo o trascurabile. Pertanto, l'entità del beneficio clinico risulta incerta. Con evidenza di bassa certezza, non siamo certi dell'entità del beneficio clinico sulla riduzione del dolore a 6 mesi (Tabella 16). Nelle analisi di sensibilità, dopo l'esclusione di quattro studi a singolo cieco, l'effetto complessivo è rimasto statisticamente significativo, con una riduzione della dimensione dell'effetto (DMS $-0,19$ DS; IC 95%: da $-0,25$ a $-0,13$; $p < 0,001$) e l'IC risulta interamente inferiore alla soglia di rilevanza clinica. In questo scenario, l'AI determina probabilmente un beneficio non clinicamente importante.

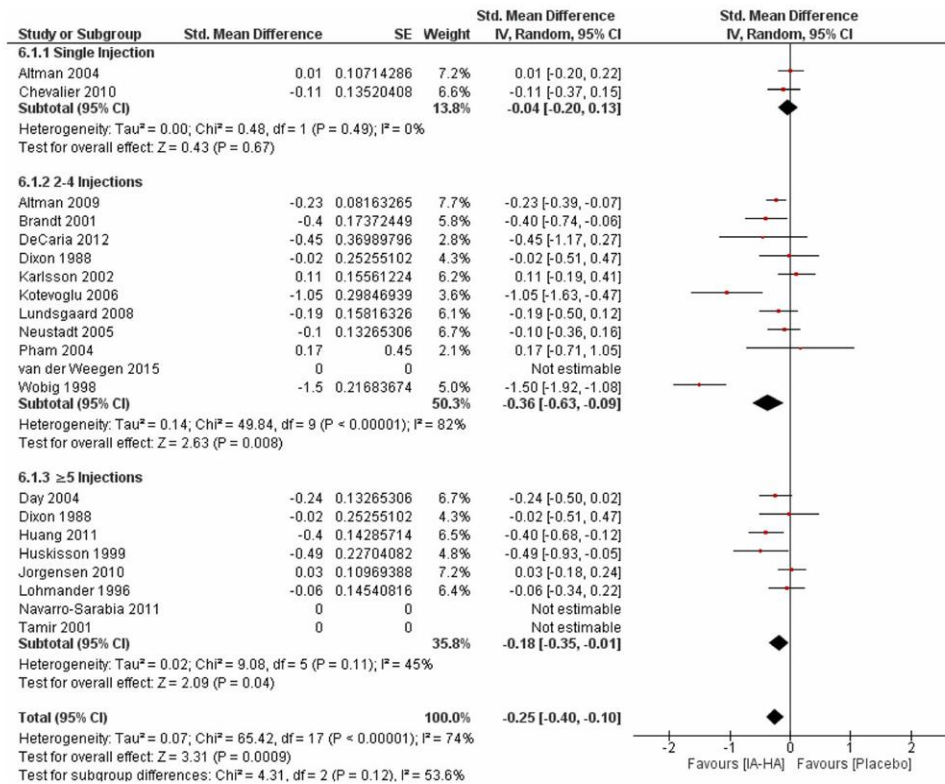


Figura 12. Metanalisi dell'intensità del dolore con il follow-up più vicino a 6 mesi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Concoff et al.⁽¹⁰⁵⁾.

Tabella 16. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Acido Ialuronico	Placebo	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione del dolore (13 settimane o 3 mesi; valutato con: WOMAC Pain e scala VAS secondo gerarchia predefinita)												
Singola iniziazione AI vs. saline												
1 (122)	studi randomizzati (218 partecipanti)	non importante	--	non importante	Molto serio ^a	Nessuno	Metanalisi / singolo studio DMS: -0,03 DS (IC 95%: da 0,29 DS in meno a 0,23 DS in più)		⊕⊕○○ Bassa ^a	CRITICO		
2-4 iniezioni di AI vs. saline												
5 (159, 167-170)	studi randomizzati (494 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	non importante	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,76 DS in favore di AI (IC 95%: da 0,98 a 0,53 DS in meno)		⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	CRITICO		
≥5 iniezioni di AI vs. saline												
3 (149, 156, 161)	studi randomizzati (312 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Molto serio ^c	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,20 DS (IC 95%: da 0,43 DS in meno a 0,03 DS in più)		⊕⊕○○ Bassa ^c	CRITICO		
Tutti i regimi di iniezioni di AI vs. saline												
9 (122, 149, 156, 159, 161, 167-170)	studi randomizzati (1024 partecipanti)	serio ^c	non importante	non importante	non importante	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,57 DS in favore di AI (IC 95%: da 0,83 a 0,32 DS in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ^d	CRITICO		

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo?

Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Acido Ialuronico	Placebo	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Riduzione del dolore (24 settimane o 6 mesi; valutato con: WOMAC Pain e scala VAS secondo gerarchia predefinita)

Singola iniezione AI vs. saline												
2 (119, 127)	studi randomizzati (599 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,04 DS (IC 95%: da 0,20 DS in meno a 0,13 DS in più)			⊕⊕⊕○ Moderata ^e	CRITICO	
2-4 iniezioni di AI vs. saline												
11 (125, 148, 155, 158, 160, 163-166, 172, 173)	studi randomizzati (2345 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,36 DS in favore di AI (IC 95%: da 0,63 a 0,09 DS in meno)			⊕⊕○○ Bassa ^f	CRITICO	
≥ 5 iniezioni di AI vs. saline												
8 (132, 133, 138, 140, 157, 160, 162, 171)	studi randomizzati (1505 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	non importante	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,18 DS in favore di AI (IC 95%: da 0,35 a 0,01 DS in meno)			⊕⊕⊕⊕ Alta ^g	CRITICO	
Tutti i regimi di iniezioni di AI vs. saline												
20 (119, 125, 127, 132, 133, 138, 140, 148, 155, 157, 158, 160, 162-166, 171-173)	studi randomizzati (4449 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	non importante	Serio	Metanalisi DMS: -0,25 DS in favore di AI (IC 95%: da 0,40 a 0,10 DS in meno) Analisi di sensibilità (rimuovendo quattro studi singolo cieco): DMS-0.19 [-0.25, -0.13], P<0.001)			⊕⊕○○ Bassa ^h	CRITICO	
Eventi avversi												

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo?

Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Acido Ialuronico	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		
28 (119, 121-123, 125, 127, 129, 130, 132, 138, 147-149, 152, 155, 160-163, 166, 173-175, 177, 179)	studi randomizzati (≈ 6300 partecipanti)	Serio	non importante	non importante	Non importante	Non importante	42,4%	39,7%	Metanalisi RR 1,01 (da 0,96 a 1,07)	4 eventi in più ogni 1.000 (da 16 eventi in meno a 28 eventi in più)	⊕⊕⊕○ Moderata ⁱ	CRITICO
Eventi avversi gravi												
13 (119, 121, 122, 125, 130, 132, 147, 149, 152, 155, 166, 174, 176)	studi randomizzati (≈ 3,600 partecipanti)	Serio	non importante	non importante	Serio	Non importante	1,8%	1,2%	Metanalisi RR 1,44 (da 0,91 a 2,26)	5 eventi in più ogni 1.000 (da 1 evento in meno a 15 eventi in più)	⊕⊕○○ Bassa ^j	CRITICO
Eventi avversi locali												
24 (119, 121-123, 125, 127, 129, 130, 147-149, 152, 155, 160-162, 166, 173, 174, 176-180)	studi randomizzati (≈ 6,200 partecipanti)	Serio	non importante	non importante	Serio	Non importante	14,5%	11,7%	Metanalisi RR 1,21 (da 1,07 a 1,36)	25 eventi in più ogni 1.000 (da 8 eventi in più a 42 eventi in più)	⊕⊕○○ Bassa ^k	CRITICO

Valutazione della certezza dell'evidenza secondo l'approccio GRADE, sulla base dei dati provenienti dalle revisioni sistematiche con metanalisi di Concoff et al.⁽¹⁰⁵⁾ e di Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾

^a. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per imprecisione (-2), poiché l'intervallo di confidenza include l'assenza di effetto e non consente di escludere differenze clinicamente importanti in entrambe le direzioni; evidenza basata su un singolo studio.

^b. Nessun declassamento: rischio di bias non serio; incoerenza non importante; eterogeneità statistica bassa ($I^2 = 19\%$). La stima puntuale e l'IC superano la soglia di rilevanza clinica (MID = -0,37 DS).

^c. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per imprecisione (-2), poiché l'IC è ampio e include sia l'assenza di effetto sia valori inferiori e superiori alla MID, non consentendo di escludere differenze clinicamente importanti in entrambe le direzioni.

^d. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per incoerenza (-1), in presenza di eterogeneità moderata ($I^2 = 60\%$) e di un test per differenze tra sottogruppi statisticamente significativo ($p = 0,0007$; I^2 tra sottogruppi = 91%), indicando che gli effetti variano in funzione del numero di iniezioni.

^e. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per imprecisione (-1), poiché l'informazione complessiva è limitata e l'IC non consente di escludere effetti clinicamente importanti.

^f. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per incoerenza (eterogeneità moderata, $I^2 = 82\%$) e 1 per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza è ampio e compatibile sia con un beneficio clinicamente importante sia con un effetto di entità minima o trascurabile.

^g. Nessun declassamento: rischio di bias non serio; incoerenza non importante; eterogeneità statistica bassa, $I^2 = 45\%$; IC non attraversa la MID: l'entità clinica non è incerta)

^h. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per incoerenza (eterogeneità moderata, $I^2 = 74\%$) e 1 per un possibile bias di pubblicazione, considerato il numero limitato di studi e l'impossibilità di escludere asimmetrie.

ⁱ. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per il rischio di bias (-1), poiché oltre il 55% degli studi presenta un rischio di bias alto o incerto nei domini chiave (allocation concealment, mascheramento, dati incompleti sugli esiti, reporting selettivo e finanziamento industriale). Non è stato effettuato un declassamento per imprecisione, poiché l'IC è stretto e centrato sull'assenza di effetto, con eterogeneità nulla ($I^2 = 0\%$). Sebbene il test di Egger suggerisca un possibile bias di pubblicazione ($p = 0,04$), l'analisi trim-and-fill non ha modificato né la stima dell'effetto né le conclusioni; pertanto, non è stato applicato un declassamento per bias di pubblicazione.

^j. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per il rischio di bias (oltre il 55% degli studi con rischio di bias alto o incerto nei domini chiave) e 1 per l'imprecisione, poiché l'IC attraversa sia l'assenza di effetto sia la soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderati (MID = RR 1,25), includendo valori compatibili con l'assenza di differenze e con un aumento clinicamente importante del rischio.

^k. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per rischio di bias (oltre il 55% degli studi con rischio di bias alto o incerto nei domini chiave) e 1 per imprecisione, poiché la stima puntuale (RR 1,21) è inferiore alla soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderati (MID = RR 1,25), ma l'estremo superiore dell'IC supera tale soglia, non consentendo di escludere un aumento clinicamente importante del rischio.

AI, acido ialuronico; DS, deviazione standard; VAS, scala analogica visiva del dolore (Visual Analog Scale); RR, rischio relativo; OR, rapporto di odds (odds ratio); IC, intervallo di confidenza; ICr, intervallo di credibilità; DMS, differenza media standardizzata; DM, differenza media; MID, differenza minima clinicamente importante (Minimal Important Difference); RCT, studio controllato randomizzato; NMA, metanalisi a rete (Network Meta-Analysis); GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

XVII. Funzionalità fisica (AI vs. placebo)

L'efficacia dell'AI sulla funzione fisica rispetto al placebo è stata valutata nella NMA di Pereira et al.,⁽⁶⁰⁾ con follow-up a 3, 6 e 12 mesi (Figura 7 e Tabella 17).

A 3 mesi, l'AI è associato a un miglioramento statisticamente significativo della funzione fisica (29 RCT; DMS -0,11; ICr 95% da -0,20 a -0,03). Tuttavia, l'entità dell'effetto è clinicamente non importante (nullo o trascurabile), poiché sia la stima puntuale sia l'ICr sono interamente al di sotto della soglia di rilevanza clinica (MID) e non includono effetti compatibili con un beneficio clinicamente rilevante. Con evidenza di bassa certezza, l'AI può prevedere un miglioramento della funzione fisica di entità non clinicamente importante a 3 mesi (Tabella 17).

A 6 e 12 mesi, le stime sono prossime allo zero (6 mesi: DMS -0,02; ICr 95% da -0,18 a 0,14; 12 mesi: DMS 0,02; ICr 95% da -0,19 a 0,22). Gli ICr includono l'assenza di effetto e non superano la soglia di rilevanza clinica, risultando compatibili con un effetto nullo o trascurabile. Con evidenza di moderata certezza, l'AI probabilmente non determina un beneficio clinicamente importante sulla funzione fisica nel medio e lungo termine (Tabella 17).

Tabella 17. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una NMA secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità fisica e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico dovrebbe essere preferibile al placebo?							
Esiti critici: Funzionalità fisica							
Pazienti o popolazione: Adulti con artrosi del ginocchio o dell'anca							
Contesto: NMA di trial clinici randomizzati (<100 partecipanti)							
Intervento: Triamcinolone, AI, Tr14/Ze14, terapie autologhe, PRP, corticosteroidi e altri trattamenti intra-articolari							
Confronto: placebo o cura standard							
No RCT e partecipanti	Tipo di evidenza	Intervento vs. Confronto	DMS (ICr95%)	Probabilità di superare la MID ‡ (%)	SUCRA &	Certezza dell'evidenza	Osservazioni
Funzione fisica 12 settimane (3 mesi)							
29 (4707)	NMA	AI vs. Placebo	Tutti gli studi: -0,11 (-0,20, -0,03)	0	NR	Bassa ^a ⊕⊕○○	Effetto a favore dell'AI, statisticamente significativo. Tuttavia, la stima puntuale e l'ICr sono inferiori alla soglia della MID, rendendo l'entità dell'effetto clinicamente non importante. Le analisi di sensibilità mostrano che solo gli studi ad alto rischio di bias riportano un effetto statisticamente significativo, mentre quelli a basso rischio di bias non evidenziano differenze rilevanti, il che suggerisce una sovrastima dell'effetto complessivo.
(111, 116, 119, 120, 122-130, 135-137, 139, 141, 143, 145-153)			Basso rischio di bias: -0,05 (-0,20, 0,09); n=8 (1279)	0			
			Alto rischio di bias: -0,16 (-0,26, -0,05); n=21 (3428)	0			
Funzione fisica 24 settimane (6 mesi)							
5 (912)	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: -0,02 (-0,18, 0,14)	0,1	NR	Moderata ^b ⊕⊕⊕○	L'effetto non è statisticamente significativo e l'ICr è inferiore alla soglia di rilevanza clinica. Beneficio clinicamente non importante (nullo o trascurabile)
(119, 128, 133, 147, 148)							
Funzione fisica 52 settimane (12 mesi)							
3 (415) 5 (912)	NMA	AI vs. placebo	Basso rischio di bias: 0,02 (-0,19, 0,22)	0,2	NR	Moderata ^c ⊕⊕⊕○	L'effetto non è statisticamente significativo e l'ICr è inferiore alla soglia di rilevanza clinica. Beneficio clinicamente non importante (nullo o trascurabile)
(119, 128, 133, 147, 148)							

Valutazione della certezza dell'evidenza effettuata secondo l'approccio GRADE per NMA, sulla base dei dati derivati dalla revisione sistematica con NMA di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾ Le stime derivano dalla NMA e riflettono principalmente confronti diretti. Non è stato possibile valutare l'incoerenza dovuta alla mancanza di stime indirette separate. La transitività è stata valutata qualitativamente sulla base della comparabilità tra gli studi ed è risultata plausibile per tutti gli esiti, pur con maggiore incertezza per quelli relativi alla sicurezza, a causa della minore densità della rete. Pertanto, non è stato effettuato il declassamento per questo dominio. Poiché si tratta di studi sulla popolazione con artrosi del ginocchio e simili, sull'intervento e gli esiti, il dominio mancanza di trasferibilità non è stato declassato.

^a La stima della NMA è stata declassata di 2 livelli per -2 a causa del rischio di bias: 21 dei 29 studi erano a rischio elevato di bias e solo questi studi mostravano un effetto statisticamente significativo. La probabilità di effetti più marcati negli studi ad alto rischio di bias è molto elevata (87%), il che suggerisce fortemente che il bias possa influenzare i risultati.

^b La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: - imprecisione (l'IC al 95% attraversa l'assenza di effetto e non include un effetto clinicamente rilevante).

^c La stima della NMA è stata declassata di 1 livello per: – imprecisione (IC 95% attraversa l'assenza di effetto e non include un effetto clinicamente rilevante).

NMA: Metanalisi a rete – Network Meta-Analysis; NR: Non riportato; IC95%: Intervallo di credibilità al 95%; OR: odds ratio; PRP: Plasma ricco di piastrine – Platelet-Rich Plasma; RCT: Studio controllato randomizzato – Randomized Controlled Trial; DMS: Differenza media standardizzata – Standardized Mean Difference; SUCRA: Area sotto la curva cumulativa di classificazione – Surface Under the Cumulative Ranking Curve.

3.3.3.3. Effetti non desiderati (rischi) dell'acido ialuronico (vs. placebo) nell'artrosi del ginocchio

Gli esiti di sicurezza (eventi avversi totali, gravi e locali) sono stati valutati nella revisione sistematica dedicata alla sicurezza nell'artrosi del ginocchio, condotta da Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾.

XVIII. Eventi avversi totali (AI vs. placebo)

L'AI probabilmente presenta un rischio complessivo di eventi avversi simile a quello del placebo. La metanalisi di Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾, che ha esaminato 28 RCT, non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra AI e placebo per il rischio di eventi avversi, senza evidenza di eterogeneità statistica (RR 1,01; IC 95%: 0,96–1,07; P=0,62; I² = 0) (Figura 13). La certezza dell'evidenza è moderata a causa del rischio di bias; non è stato effettuato un declassamento per imprecisione, in quanto l'IC è stretto e centrato sull'assenza di effetto, consentendo di escludere differenze clinicamente importanti (Tabella 16).

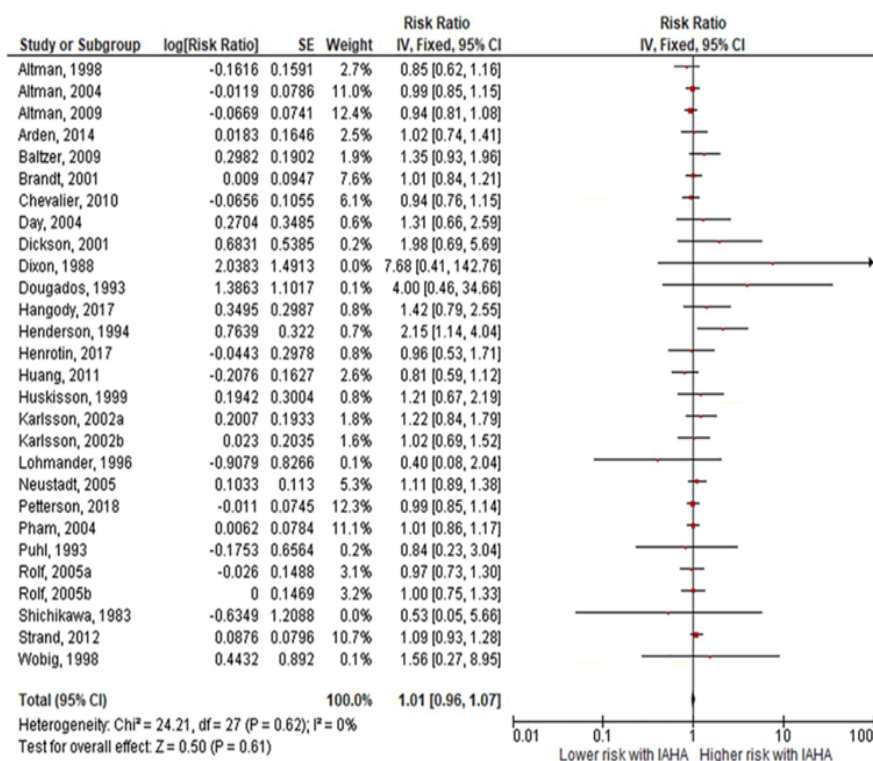


Figura 13. Metanalisi degli eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾

XIX. *Eventi avversi gravi (AI vs. placebo)*

Nei 13 RCT analizzati nella revisione sistematica di Miller et al.,⁽¹⁰⁷⁾ gli eventi avversi gravi sono risultati poco frequenti (1,8% con AI vs. 1,2% con placebo). La metanalisi non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra l'AI e il placebo per il rischio di eventi avversi gravi (RR 1,44; IC 95%: 0,91–2,26; P = 0,12; I² = 0)⁽¹⁰⁷⁾. In termini assoluti, ciò corrisponde a circa 5 eventi in più per 1.000 pazienti trattati (da 1 evento in meno a 15 eventi in più). L'IC è ampio e comprende sia l'assenza di effetto sia un possibile aumento clinicamente rilevante del rischio di eventi avversi gravi. Pertanto, l'entità dell'aumento del rischio è clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è stata ritenuta bassa, con declassamento per rischio di bias e di imprecisione (Tabella 16).

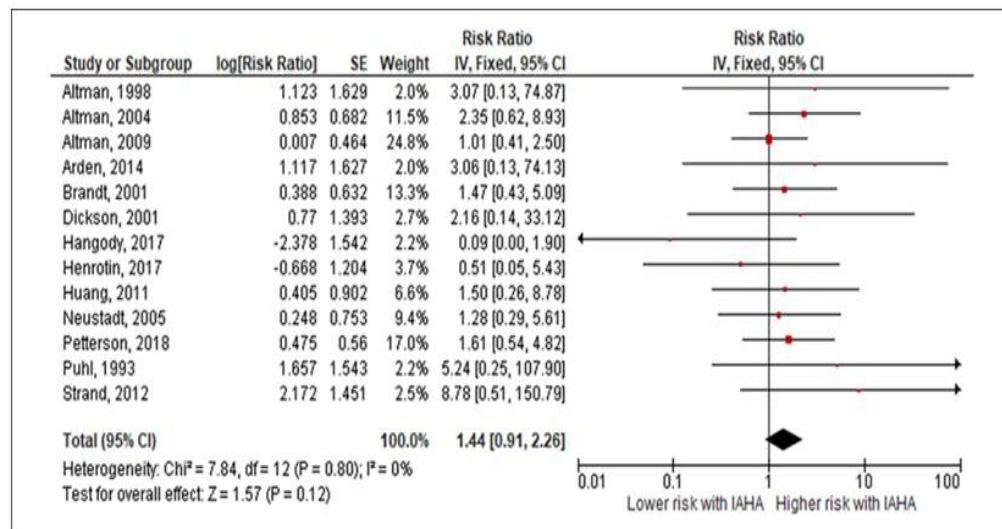


Figura 14. Metanalisi degli eventi avversi gravi: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾

XX. *Eventi avversi locali (AI vs. placebo)*

Nei 24 RCT inclusi nella metanalisi di Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾, gli eventi avversi locali sono risultati più frequenti con l'AI rispetto al placebo (14,5% vs 11,7%). La metanalisi mostra un aumento statisticamente significativo del rischio di eventi avversi locali associato all'AI (RR 1,21; IC 95%: 1,07–1,36; P = 0,003; I² = 9%). In termini assoluti, ciò corrisponde a circa 25 eventi in più per 1.000 pazienti trattati, con un intervallo compreso tra 8 e 42. Tuttavia, in base ai criteri GRADE, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta, poiché l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderati (MID = RR 1,25), risultando compatibile sia con un aumento del rischio di entità irrilevante sia con un aumento clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è bassa a causa del rischio di bias e di imprecisione (Tabella 16).

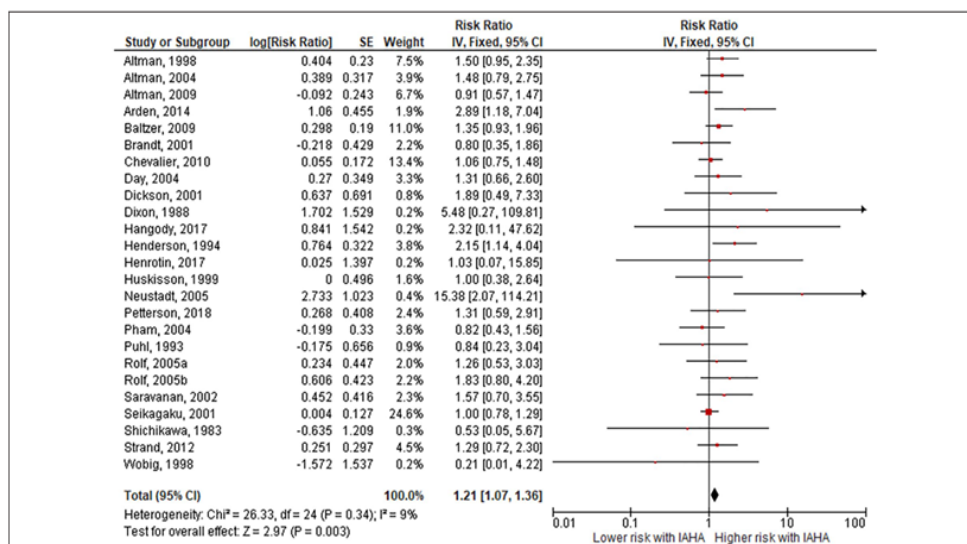


Figura 15. Metanalisi degli eventi avversi locali: confronto tra acido ialuronico e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾

3.3.3.4. Caratteristiche degli studi inclusi (AI vs. corticosteroidi) per la popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Per il confronto tra l'AI e i corticosteroidi intra-articolari nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio, sono state identificate nella letteratura due revisioni sistematiche con metanalisi di qualità moderata^(93, 106). Tuttavia, la revisione di Ran et al.,⁽⁹³⁾ ha lo stesso scopo della revisione di He et al.,⁽¹⁰⁶⁾ ma è mirata solo al metilprednisolone. Pertanto, è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di He et al.⁽¹⁰⁶⁾ che ha incluso altri corticosteroidi (triamcinolone, metilprednisolone e desametasone). La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è riportata nell'Allegato 4.

He et al. (2017)⁽¹⁰⁶⁾ hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi di 12 RCT pubblicati tra il 1995 e il 2016 che confrontano le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico con quelle di corticosteroidi (triamcinolone, metilprednisolone e desametasone) in pazienti con artrosi del ginocchio in stadi Kellgren–Lawrence I–III.^(126, 131, 137, 181-189) La ricerca è stata effettuata su PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library fino ad agosto 2016, con controllo delle bibliografie, ma includendo solo pubblicazioni in lingua inglese. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state condotte in doppio da due revisori indipendenti; per ciascun trial sono state riportate le principali caratteristiche dei pazienti e degli interventi, e la qualità metodologica è stata valutata con la scala Jadad modificata, con punteggi ≥ 4 (alta qualità) in 11 dei 12 studi. Gli autori hanno utilizzato modelli a effetti fissi o casuali in base all'eterogeneità (spesso elevata) e hanno eseguito una sotto analisi limitata agli studi ad alta qualità, che ha confermato i risultati complessivi. Gli studi inclusi nella revisione di He et al. sono 12 RCT pubblicati tra

il 1995 e il 2016, per un totale di 1794 pazienti con gonartrosi (971 trattati con AI e 823 con corticosteroidi). Le formulazioni di HA e di CS, così come le dosi e gli schemi di iniezione, risultano eterogenee tra i trial. Il rischio di bias è stato giudicato tramite una scala Jadad modificata (0–7 punti): 11 studi hanno riportato un punteggio ≥ 4 (alta qualità) e uno solo un punteggio basso; tutti i trial sono randomizzati, ma in alcuni la procedura di generazione della sequenza e l'occultamento dell'allocazione sono descritti in modo incompleto, il blinding è variabile (solo una parte degli studi è chiaramente in doppio cieco, e il cieco del valutatore è raramente esplicitato) e solo una minoranza dichiara un'analisi intention-to-treat, elementi che gli autori riconoscono come potenziali fonti di bias da considerare nell'interpretazione dei risultati (Tabella 18).

Tabella 18. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; acido ialuronico vs. corticosteroidi.

Revisione Sistematica	He et al. (2017) ⁽¹⁰⁶⁾
Designi di studi	Revisione sistematica con metanalisi di RCT
Popolazione	Artrosi del ginocchio in stadi Kellgren–Lawrence I–III
Descrizione dell'intervento	AI intra-articolare (diverse formulazioni e regimi di somministrazione)
Descrizione del comparatore	Corticosteroidi intra-articolari (triamcinolone, metilprednisolone, desametasone)
Esiti principali analizzati	VAS dolore a 1, 3 e 6 mesi; WOMAC a 3 e 6 mesi; uso di farmaco di salvataggio; interruzioni per dolore; eventi avversi correlati al trattamento
Registro del protocollo SR	Registrata su Research Registry (Reviewregistry133); timing e protocollo dettagliato non riportati
Banche dati consultate	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library; revisione delle liste di riferimenti
Data della ricerca	Fino ad agosto 2016
Criteri di inclusione/esclusione	Inclusi: RCT su esseri umani che confrontano AI vs. CS intra-articolare con almeno un esito tra VAS, WOMAC, uso di rescue, interruzioni per dolore, ROM, eventi avversi.
Strumento per il rischio di bias	Modified Jadad scale (0–7 punti); due valutatori indipendenti
Disegni degli studi primari	RCT
Numeri di studi primari inclusi	12 RCT (1794 partecipanti) ^(126, 131, 137, 181-189)
Valutazione GRADE	Non effettuata
Conflitto di interessi	Finanziamenti: <i>National Natural Science Foundation of China, Tianjin Health Bureau Science and Technology Foundation, Key project of Tianjin science and technology</i> ; conflitto di interessi dichiarato “nessuno”
Qualità AMSTAR-2	Moderata
Limitazioni	Protocollo non descritto in dettaglio; ricerca limitata alle sole pubblicazioni in inglese e senza consultazione di registri di trial o di altra letteratura grigia; assenza di un elenco dettagliato degli studi esclusi; valutazione della qualità basata solo sul punteggio Jadad e mancata descrizione del funding dei trial; elevata eterogeneità per diversi esiti solo parzialmente esplorata.

RCT, trial clinici randomizzati.

3.3.3.5. Effetti desiderati (benefici) dell'acido ialuronico (vs. corticosteroidi intra-articolari) nell'artrosi del ginocchio

Per il confronto tra AI e corticosteroidi intra-articolari nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio, sono disponibili evidenze relative agli esiti principali di interesse, tra cui dolore, funzionalità e rigidità articolare, nonché agli eventi avversi. Non sono invece emersi dati sulla progressione radiologica o sulla prevenzione della sostituzione articolare.

XXI. Riduzione del dolore (AI vs. corticosteroidi)

Nella revisione sistematica condotta da He et al.⁽¹⁰⁶⁾ si è valutato l'effetto dell'AI rispetto ai corticosteroidi sulla riduzione del dolore, misurata sulla scala VAS, con follow-up a 3 e 6 mesi.

A 3 mesi, non sono emerse differenze statisticamente significative tra AI e corticosteroidi intra-articolari nella riduzione del dolore misurato con VAS (DM -0,46; IC 95%: -1,31 a 0,39), in presenza di eterogeneità statistica moderata ($I^2 = 85\%$) (Figura 16)⁽⁹³⁾. L'IC è ampio e comprende sia un possibile beneficio clinicamente rilevante sia l'assenza di effetto. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è bassa, declassata per incoerenza e imprecisione (Tabella 19).

A 6 mesi, l'AI potrebbe ridurre il dolore, misurato con VAS, rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DM -0,73; IC 95% -1,25 a -0,21; $I^2 = 56\%$) (Figura 16)⁽⁹³⁾. Tuttavia, l'entità del beneficio clinico è incerta, poiché l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = 0,9 punti su VAS 0-10), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio di entità minima o trascurabile. La certezza dell'evidenza è bassa, con declassamento per incoerenza e imprecisione (Tabella 19).

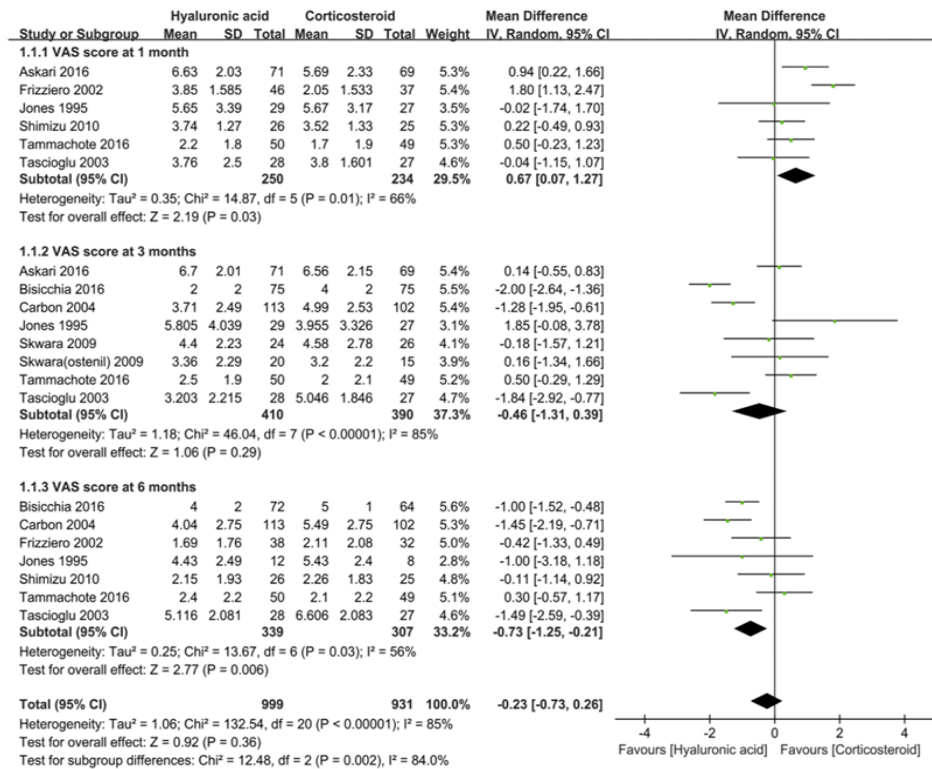


Figura 16. Metanalisi sulla riduzione del dolore (scala VAS): confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Hen et al. ⁽¹⁰⁶⁾

Tabella 19. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto ai corticosteroidi intra-articolari?												
Valutazione della certezza									Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Acido Ialuronico	Corticoste roidi	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione del dolore (13 settimane o 3 mesi; valutato con: scala VAS 0-10)												
8 (126, 181-184, 186, 188, 189)	studi randomizzati (800 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -0,46 (IC 95%: -1,31 a 0,39; P = 0,29)				⊕⊕○○ Bassa ^a	CRITICO
Riduzione del dolore (24 settimane o 6 mesi; valutato con: scala VAS 0-10)												
7 (126, 181, 182, 185-188)	studi randomizzati (646 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -0,73 a favore dell'AI (IC 95%: -1,25 a -0,21; P = 0,006)				⊕⊕○○ Bassa ^b	CRITICO
Dolore, funzionalità e rigidità (13 settimane o 3 mesi; valutato con: Indice WOMAC – punteggio totale 0-68)												
5 (126, 137, 182, 188, 189)	studi randomizzati (1002 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -2,30 a favore dell'AI (IC 95%: -6,53 a 1,93; P = 0,29)				⊕⊕○○ Bassa ^c	CRITICO
Dolore, funzionalità e rigidità (24 settimane o 6 mesi; valutato con: Indice WOMAC – punteggio totale 0-68)												
4 (126, 137, 182, 188)	studi randomizzati (848 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Non importante	Nessuno	Metanalisi DM: -5,15 favore dell'AI (IC 95%: -8,77 a -1,54; P = 0,005)				⊕⊕⊕○ Moderata ^d	CRITICO

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto ai corticosteroidi intra-articolari?

Valutazione della certezza							Effetto		Certezza	Importanza		
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Acido ialuronico	Corticosteroidi			Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)
Eventi avversi												
6 (126, 131, 137, 181, 182, 188)	studi randomizzati (1352 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	non importante	Non importante	207/746 = 27,74%	87/606 = 14,35%	Metanalisi RR: 1,66, IC 95% (da 1,34 a 2,06), P <0,00001	95 eventi in più ogni 1.000 (da 49 a 152 eventi in più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	CRITICO

Valutazione della certezza dell'evidenza secondo l'approccio GRADE, sulla base dei dati della revisione sistematica con metanalisi di He et al. ⁽¹⁰⁶⁾

^a. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per incoerenza (eterogeneità statistica seria, $I^2 = 85\%$, indicativa di ampia variabilità tra gli studi) e 1 per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID) e include l'assenza di effetto, risultando compatibile anche con possibili effetti sfavorevoli.

^b. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per incoerenza (eterogeneità statistica moderata, $I^2 = 56\%$) e 1 per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = 0,9 punti su VAS 0–10), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio di entità minima o trascurabile.

^c. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli, di cui 1 per incoerenza (eterogeneità statistica elevata, $I^2 = 77\%$, indicativa di variabilità non spiegata tra gli studi) e 1 per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID) e include l'assenza di effetto, risultando compatibile anche con possibili effetti sfavorevoli.

^d. La certezza dell'evidenza è stata ridotta di 1 livello per incoerenza, in presenza di un'elevata eterogeneità statistica ($I^2 = 70\%$).

^e. La certezza dell'evidenza non è stata declassata, in assenza di limitazioni rilevanti nei domini GRADE; l'eterogeneità statistica è risultata bassa ($I^2 = 40\%$).

Per gli esiti espressi come DM, sono state utilizzate le soglie di MID pari a 6,4 punti su 96 per l'indice totale WOMAC, come riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie convenzionali raccomandate dal metodo GRADE: RR o OR < 0,80 indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio; RR o OR > 1,25 indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o un ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.

AI, acido ialuronico; DS, deviazione standard; VAS, Visual Analog Scale; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza; DM, differenza media; RCT, studio controllato randomizzato.

XXII. Dolore, funzionalità e rigidità (AI vs. corticosteroidi)

Per confrontare l'AI con i corticosteroidi intra-articolari, He et al.⁽¹⁰⁶⁾ hanno valutato gli esiti di dolore, funzionalità e rigidità articolare mediante il punteggio totale dell'indice WOMAC, a 3 e 6 mesi di follow-up. La soglia di rilevanza clinica specifica (MID) dell'indice WOMAC totale considerata è pari a 6,4 punti su una scala da 0 a 96.⁽⁶³⁾

A 3 mesi, l'AI non mostra differenze rispetto ai corticosteroidi intra-articolari nel miglioramento del punteggio WOMAC totale (DM -2,30; IC 95% -6,53 a 1,93; p=0,29; I² = 77%) (Figura 17).⁽¹⁰⁶⁾ L'IC è ampio e comprende sia un possibile beneficio clinicamente rilevante sia l'assenza di effetto, risultando compatibile anche con un effetto sfavorevole. Inoltre, l'eterogeneità è elevata e non spiegata. Pertanto, con evidenza di bassa certezza, siamo incerti sull'effetto dell'AI rispetto ai corticosteroidi sul punteggio totale WOMAC a 3 mesi (Tabella 19).

A 6 mesi, l'AI è associato a un miglioramento statisticamente significativo del punteggio WOMAC totale rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DM -5,15; IC 95% -8,77 a -1,54; p=0,005) (Figura 17).⁽¹⁰⁶⁾ Tuttavia, in un'interpretazione basata sulla rilevanza clinica, l'entità del beneficio resta incerta, poiché la stima puntuale e l'IC includono valori inferiori alla soglia di rilevanza clinica dell'effetto. Inoltre, si osserva una moderata eterogeneità tra gli studi (I² = 70%). Con evidenza di bassa certezza, l'AI potrebbe migliorare il punteggio totale WOMAC a 6 mesi rispetto ai corticosteroidi, ma l'entità del beneficio clinico resta incerta (Tabella 19).

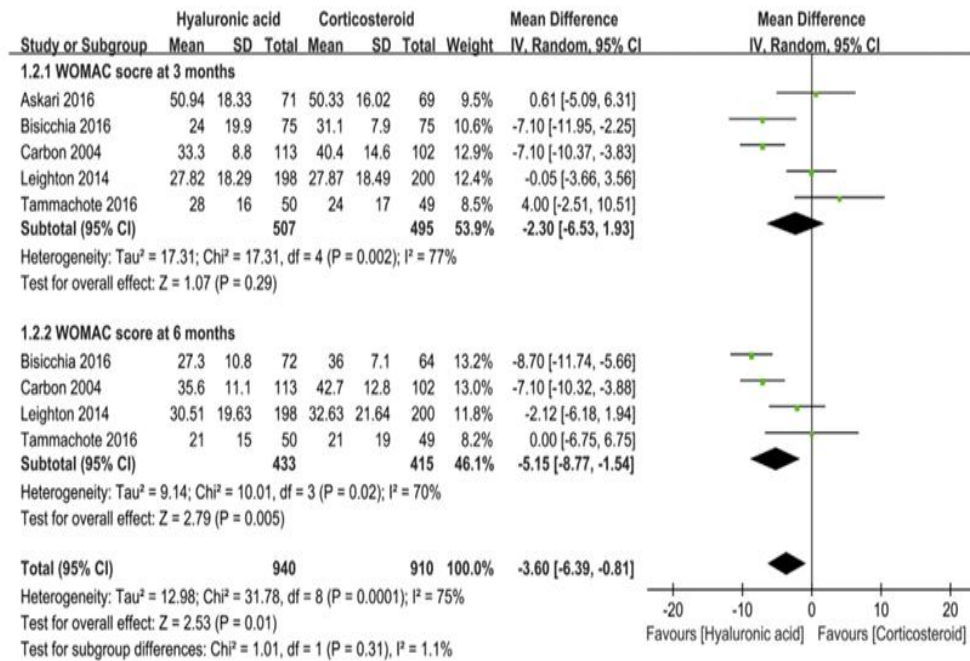


Fig. 3. A forest plot diagram showing the WOMAC score.

Figura 17. Metanalisi sul dolore, sulla funzionalità fisica e sulla rigidità (indice WOMAC - punteggio totale): confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da He et al. ⁽¹⁰⁶⁾

3.3.3.6. Effetti non desiderati (rischi) dell'acido ialuronico (vs. corticosteroidi intra-articolari) nell'artrosi del ginocchio

Gli eventi avversi totali sono stati analizzati nella revisione sistematica con metanalisi di He et al.⁽¹⁰⁶⁾. Inoltre, alcuni esiti di tollerabilità sono stati riportati. In particolare, tre studi (369 pazienti) non hanno mostrato differenze significative tra l'AI e i corticosteroidi intra-articolari nell'uso di farmaci di salvataggio (RR 1,04; IC 95%: 0,90–1,20; p = 0,58). Analogamente, cinque studi (286 pazienti) hanno mostrato una tollerabilità comparabile in termini di interruzione del trattamento per il dolore al ginocchio (RR 1,29; IC 95%: 0,57–2,92; p = 0,54). Tali esiti rappresentano misure indirette di tollerabilità e non sono stati formalmente valutati secondo l'approccio GRADE, poiché non sono stati considerati esiti critici o prioritari nella formulazione delle raccomandazioni.

XXIII. Eventi avversi (AI vs. corticosteroidi intra-articolari)

Nei 6 RCT inclusi (746 partecipanti nel gruppo AI; 606 nel gruppo corticosteroidi), l'AI è associato a un aumento significativo e clinicamente rilevante del rischio di eventi avversi rispetto ai corticosteroidi

intra-articolari (RR 1,66; IC 95%: 1,34–2,06; $p < 0,00001$, $I^2 = 40\%$) (Figura 18).⁽¹⁰⁶⁾ In termini assoluti, circa 95 eventi in più ogni 1.000 partecipanti (da 49 a 152), rispetto a un rischio di base del 14,4% nel gruppo corticosteroidico. Secondo i criteri GRADE, l'IC risulta interamente superiore alla soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderati (MID = RR 1,25), indicando un aumento del rischio clinicamente rilevante, con un incremento assoluto relativamente modesto, associato all'AI rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. In assenza di ulteriori limitazioni rilevanti nei domini GRADE, la certezza dell'evidenza è stata ritenuta alta (Tabella 19).

Gli autori della revisione sistematica,⁽¹⁰⁶⁾ per quanto riguarda la sicurezza, segnalano inoltre che tre studi hanno riportato che nessuno degli eventi sistemici è risultato correlato al trattamento o alla procedura infiltrativa. Sulla base di queste osservazioni, gli autori concludono che entrambe le terapie possono essere considerate relativamente sicure sotto il profilo degli eventi avversi gravi.

Secondo la revisione sistematica di He et al.⁽¹⁰⁶⁾ pochi studi hanno documentato eventi avversi gravi associati alle infiltrazioni intra-articolari di AI o di corticosteroidi. La maggior parte degli effetti collaterali è locale e lieve (dolore, gonfiore e rigidità). Gli autori argomentano che tale aumento è plausibilmente attribuibile alla maggiore frequenza delle infiltrazioni nei protocolli con AI, anziché a una maggiore tossicità intrinseca del trattamento. Tre studi indicano che nessun evento sistemico è attribuibile al trattamento. Entrambe le terapie sono generalmente considerate sicure rispetto agli eventi avversi gravi.⁽¹⁰⁶⁾

Infine, gli autori sottolineano che i pazienti inclusi negli RCT analizzati presentavano stadi di artrosi compresi tra Kellgren–Lawrence I e III, mentre i pazienti con artrosi avanzata (grado IV) sono stati esclusi. In questa popolazione, caratterizzata da sclerosi severa e deformità ossee marcate, gli autori suggeriscono che gli interventi chirurgici, come la protesi totale del ginocchio, possano rappresentare un'opzione terapeutica più appropriata rispetto alle infiltrazioni intra-articolari.⁽¹⁰⁶⁾

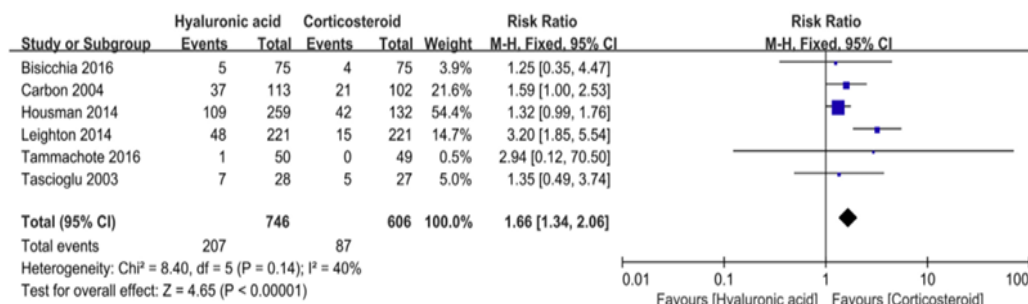


Figura 18. Metanalisi sugli eventi avversi: confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da He et al.⁽¹⁰⁶⁾

3.3.3.7. Bilancio degli effetti dell'acido ialuronico (vs. placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Nel complesso delle evidenze disponibili, basate su una letteratura relativamente ampia che include numerosi RCT e diverse revisioni sistematiche, il profilo di efficacia e sicurezza dell'AI intra-articolare risulta eterogeneo e dipende dal comparatore, dal regime di somministrazione e dal tempo di follow-up.

La letteratura che confronta l'AI con il placebo è quantitativamente più ampia e metodologicamente più strutturata, consentendo analisi stratificate per regime di somministrazione e per timepoint. Al contrario, le evidenze relative al confronto con i corticosteroidi intra-articolari sono più limitate per numero e precisione, con una maggiore eterogeneità metodologica.

Confronto tra acido ialuronico e placebo

Nel confronto con il placebo, il panel ha innanzitutto valutato l'associazione complessiva tra l'uso dell'AI e la riduzione del dolore, riconoscendo che in diversi contesti sono state osservate differenze statisticamente significative a favore dell'AI, indicanti un beneficio sulla riduzione del dolore (Tabella 20).

Tuttavia, nella maggior parte delle analisi l'entità dell'effetto è risultata clinicamente non importante o clinicamente incerta, poiché gli intervalli di confidenza non superano in modo consistente la soglia di rilevanza clinica o l'attraversano. Pertanto, pur in presenza di significatività statistica, tali risultati non consentono di concludere in modo univoco a favore di un beneficio clinicamente rilevante in tutti i contesti (Tabella 20).

Un'eccezione rilevante è rappresentata dai regimi con 2–4 iniezioni a 3 mesi, nei quali l'AI determina una riduzione del dolore clinicamente rilevante, con elevata certezza dell'evidenza. Questo sottogruppo rappresenta il contributo principale positivo rispetto al placebo (Tabella 20).

Per la funzione fisica a 3 mesi, l'AI è associato a un miglioramento statisticamente significativo ma clinicamente non importante, poiché l'effetto è interamente inferiore alla MID. Questo esito è stato interpretato come indicativo di un beneficio che ha contribuito in misura limitata, ma non nulla, alla valutazione complessiva degli effetti desiderabili (Tabella 20).

A 6 e 12 mesi l'effetto dell'AI sulla funzione fisica è nullo o trascurabile. Pertanto, l'AI probabilmente non determina un miglioramento clinicamente rilevante della funzione fisica rispetto al placebo (Tabella 20).

Sul versante della sicurezza, nel confronto con il placebo non emergono aumenti clinicamente importanti del rischio di eventi avversi totali o gravi con l'uso dell'AI. È stato osservato un aumento degli eventi avversi locali. Tuttavia, la rilevanza clinica di tale aumento è incerta, trattandosi prevalentemente di eventi lievi e transitori, e l'IC è compatibile sia con un piccolo aumento sia con l'assenza di un incremento

cl clinicamente rilevante. Nel complesso, il panel ha ritenuto che il profilo di sicurezza dell'AI non controbilanci i benefici osservati nei sottogruppi, con effetti clinicamente rilevanti (Tabella 20).

Confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari

Nel confronto diretto con i corticosteroidi intra-articolari, per il dolore e per l'indice WOMAC a 6 mesi sono state osservate differenze statisticamente significative a favore dell'AI. Tuttavia, nella maggior parte delle analisi, l'entità dell'effetto è risultata inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID). Pertanto, non è stato identificato alcun beneficio clinicamente rilevante. Nel complesso, l'AI potrebbe determinare un beneficio di piccola entità rispetto ai corticosteroidi, ma l'entità dell'effetto resta clinicamente incerta (Tabella 20).

Per quanto riguarda la sicurezza, l'AI è associato a un aumento del rischio di eventi avversi rispetto ai corticosteroidi intra-articolari, con un intervallo di confidenza interamente oltre la soglia di rilevanza clinica e una certezza dell'evidenza elevata. L'aumento riguarda prevalentemente eventi locali. Indipendentemente dalla possibile spiegazione legata alla maggiore frequenza delle infiltrazioni, dal punto di vista del paziente questo incremento è stato considerato clinicamente rilevante ed è stato incluso nel bilancio complessivo (Tabella 20).

Considerando congiuntamente i confronti con placebo e con corticosteroidi, il panel ha ritenuto che:

- L'AI mostra una direzione dell'effetto generalmente favorevole in diversi contesti, ma nella maggior parte dei casi l'entità del beneficio è clinicamente non importante o clinicamente incerta;
- Nel confronto con placebo, gli effetti indesiderabili non risultano clinicamente rilevanti; nel confronto con corticosteroidi è presente un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi, prevalentemente locali;
- Nel complesso, gli effetti desiderabili probabilmente superano quelli indesiderabili, ma si tratta di benefici modesti e dipendenti dal regime di somministrazione e dal tempo di follow-up.
- Il sottogruppo con 2–4 iniezioni a 3 mesi rappresenta il contesto in cui è stato osservato un beneficio clinicamente rilevante sul dolore, con elevata certezza dell'evidenza.

Alla luce di questa valutazione integrata, il panel ha concluso che l'effetto dell'AI può essere classificato come un beneficio piccolo, con effetti desiderabili che probabilmente superano quelli indesiderabili, pur in presenza di incertezza sull'entità dell'effetto in diversi scenari clinici.

Tabella 20. Panoramica del bilanciamento tra i benefici e i rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra acido ialuronico e placebo, o tra acido ialuronico e corticosteroidi intra-articolari, per l'artrosi del ginocchio).

Esito	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
EFFETTI DESIDERABILI (BENEFICI)						
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / 2-4 iniezioni	Metanalisi	5 RCT; DMS: -0,76 (IC95% -0,98, -0,53)	Alta	Sì – Favorevole all'AI	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / Iniezione singola	Metanalisi / singolo studio	1 RCT; DMS: -0,03 (IC95% -0,29, 0,23)	Bassa	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (3 mesi)	AI vs placebo / ≥5 iniezioni	Metanalisi	3 RCT; DMS -0,20 (IC95% -0,43, 0,03)	Bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / Tutti i regimi	Metanalisi	9 RCT; DMS: -0,57 (IC95% -0,83, -0,32)	Moderata	Sì – Favorevole all'AI	Incerto
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / 2-4 iniezioni	Metanalisi	11 RCT; DMS: -0,36 (IC95% -0,63, -0,09)	Bassa	Sì – Favorevole all'AI	Incerto
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / Iniezione singola	Metanalisi	2 RCT; DMS: -0,04 (IC95% -0,20, 0,13)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / ≥5 iniezioni	Metanalisi	8 RCT; DMS: -0,18 (IC95% - 0,35, -0,01)	Moderata	Sì – Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / Tutti i regimi	Metanalisi	20 RCT; DMS: -0,25 (IC95% -0,40; -0,10)	Bassa	Sì – Favorevole all'AI	Incerto
Funzionalità (3 mesi)	AI vs. placebo	NMA	29 RCT; DMS: -0,11 (ICr95% - 0,20; -0,03)	Bassa	Sì – Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzionalità (6 mesi)	AI vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,02 (ICr95% -0,18, 0,14)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzionalità (12 mesi)	AI vs. placebo	NMA	3 RCT; DMS: 0,02 (ICr95%-0,19, 0,22)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (VAS 3 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	8 RCT; MD: -0,46 (IC95% -1,31, 0,39)	Bassa	No	Incerto
Dolore (VAS 6 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	7 RCT; MD: -0,73 (IC95% -1,25, -0,21)	Bassa	Sì – Favorevole all'AI	Incerto
Funzione/dolore (WOMAC totale, 3 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	5 RCT; MD: -2,30 (IC95% -6,53, 1,93)	Bassa	No	Incerto

Esito	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
Funzione/dolore (WOMAC totale, 6 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	4 RCT; MD: -5,15 (IC95% -8,77, -1,54)	Moderata	Sì – Favorevole all'AI	Incerto
EFFETTI INDESIDERABILI (RISCHI)						
Eventi avversi totali	AI vs. placebo	Metanalisi	28 RCT; RR 1,01 (IC95% 0,96; 1,07)	Moderata	No	Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile)
Eventi avversi gravi	AI vs. placebo	Metanalisi	13 RCT; RR 1,44 (IC95% 0,91; 2,26)	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	AI vs. placebo	Metanalisi	24 RCT; RR 1,21 (IC95% 1,07 a 1,36)	Bassa	Sì – non favorevole all'AI	Incerto
Eventi avversi totali	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	6 RCT; RR: 1,66 (IC 95% 1,34; 2,06)	Alta	Sì – non favorevole all'AI	Aumento clinicamente rilevante

Dati tratti da ^(60, 105-107)

^{a.} Significatività statistica:

“Sì” (statisticamente significativo): l’intervallo di confidenza (IC) o l’intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo.

“No” (non statisticamente significativo): l’IC o l’ICr include il valore nullo, il che indica che l’effetto non è statisticamente significativo.

La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l’entità clinica dell’effetto né la certezza dell’evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.

^{b.} Entità dell’effetto clinico (secondo GRADE e MID):

L’entità dell’effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell’IC o ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.

Benefici (effetti desiderabili)

- Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l’IC o l’ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante.
- Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l’IC o l’ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti.
- Beneficio clinicamente incerto: l’IC o l’ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante.

Rischi (Effetti indesiderabili)

- Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nulli o trascurabili): l’IC o l’ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25).
- Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. RR > 1,25) e l’IC o l’ICr è interamente oltre tale soglia.
- Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l’IC o l’ICr include valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l’assenza di effetto.

^{c.} Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.

Per gli esiti continui espressi come differenza media (DM), sono state utilizzate le soglie di MID riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. per ciascun punteggio: 6,4 punti su 96 per l’indice totale WOMAC, 5 punti su 20 per il sottopunteggio dolore WOMAC, 0,6 punti su 8 per il sottopunteggio di rigidità WOMAC, 4,6 punti su 68 per il sottopunteggio di funzione WOMAC e 10 punti su 100 per le sottoscale KOOS.

d. Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR $< 0,80$ indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori $> 1,25$ indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.

AI: acido ialuronico; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; NMA: network Meta-Analysis (metanalisi di rete); IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: rapporto di odds; RR: rischio relativo; MID: soglia di differenza minima clinicamente importante (Minimal Important Difference); N: numero; NR: non riportato.

3.3.3.8. Il profilo di costo-efficacia dell'acido ialuronico nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Durante la revisione rapida è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Ranawat et al. (2024)⁽¹⁰³⁾, che aveva l'obiettivo di sintetizzare le evidenze disponibili sull'uso dell'AI intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, con particolare riferimento agli esiti economici e alla costo-efficacia. La revisione ha valutato il confronto tra l'AI e la cura standard, inclusi il placebo/trattamento conservativo e le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, analizzando i costi sanitari, la costo-efficacia, l'uso delle risorse sanitarie e l'impatto sul ritardo dell'artroplastica totale del ginocchio (TKA).

Gli autori hanno effettuato una ricerca esaustiva nei database OVID Medline, Embase, HealthStar e Cochrane EBM Health Technology Assessment. La strategia di ricerca ha identificato 398 record, dei quali 27 studi hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità dopo la valutazione dei titoli e degli abstract e della revisione del testo completo. Di questi, 21 studi erano valutazioni economiche sanitarie rilevanti per il sistema sanitario degli Stati Uniti, che comprendevano analisi retrospettive su database amministrativi e modelli di costo-efficacia. La revisione si è concentrata sui prodotti di AI intra-articolare disponibili in commercio, confrontandoli con la cura standard, inclusi il placebo/trattamento conservativo e le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi.⁽¹⁰³⁾

Nelle diverse analisi economiche sanitarie incluse nella revisione sistematica, l'uso dell'AI intra-articolare è risultato generalmente associato a costi iniziali superiori rispetto alla sola terapia conservativa o alle iniezioni di corticosteroidi; tuttavia, tali costi rappresentavano una quota limitata dei costi sanitari complessivi sostenuti lungo il percorso di malattia dell'artrosi del ginocchio. In particolare, le analisi basate su database amministrativi hanno mostrato che le iniezioni di AI rappresentano una quota contenuta dei costi complessivi tra diagnosi e TKA, mentre l'intervento chirurgico è la principale voce di spesa.

Nel complesso, la revisione sistematica⁽¹⁰³⁾ ha evidenziato che:

- L'AI è associato a una riduzione dell'utilizzo di farmaci di salvataggio, inclusi corticosteroidi e oppioidi;
- L'impiego dell'AI può determinare un ritardo significativo all'artroplastica totale del ginocchio, con potenziali benefici economici indiretti;
- La costo-efficacia dell'AI è maggiore quando il trattamento viene utilizzato nelle fasi iniziali o moderate della malattia, mentre tende a ridursi negli stadi avanzati.

Tra gli studi inclusi nella revisione sistematica, particolare rilevanza rivestono le analisi di costo-efficacia basate su modelli decisionali, che consentono di valutare il rapporto tra costi e benefici clinici in termini di QALY.

Lo studio di Hatoum et al. (2014)⁽¹⁹⁰⁾ ha valutato il profilo di costo-efficacia di un AI bioingegnerizzato ad alto peso molecolare (AI al 1% di ialuronato di sodio) in pazienti con gonartrosi non responsivi alla terapia convenzionale. Utilizzando due modelli decisionali basati sui dati clinici del FLEXX Trial e del relativo studio di estensione (orizzonte temporale complessivo di 52 settimane), gli autori hanno confrontato l'AI con la prosecuzione delle cure standard (FANS e analgesici) e con scenari terapeutici progressivi che includono la chirurgia. Nel primo modello, l'AI è risultato una strategia dominante, ossia meno costosa e più efficace della terapia convenzionale, con un guadagno medio di 0,163 QALY. Nel secondo modello, che incorpora la progressione della malattia, l'AI ha mostrato un ICER pari a 38.741 USD/QALY, inferiore alla soglia di sostenibilità di 50.000 USD/QALY (Figura 19)

Strategy	Cost	Incremental cost	Effectiveness	Incremental effectiveness	Cost-effectiveness	Incremental cost-effectiveness
Conventional care	\$4562.00		0.000 QALY			Dominated
BioHA	\$3468.78	-\$1093.22	0.163 QALY	0.163 QALY	\$21,281/QALY	

BioHA, bioengineered hyaluronic acid; QALY, quality-adjusted life year.

Figura 19. Costo-efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di AI (BioHA) rispetto alla terapia convenzionale.

Figura riprodotta da Hatoum et al. ⁽¹⁰⁶⁾

Lo studio di Rosen et al. (2016)⁽¹⁹¹⁾ ha condotto un'analisi di costo-efficacia comparativa tra cinque formulazioni di acido ialuronico intra-articolare (AI) (Synvisc®, Durolane®, Hyalgan®, Supartz™ ed Euflexxa®) nel trattamento sintomatico della gonartrosi del ginocchio. L'analisi ha considerato i costi complessivi del trattamento, espressi in USD 2015, derivati dai Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Fee Schedule e da un database di fornitori all'ingrosso. In particolare, sono stati inclusi: il costo del prodotto di AI, la visita medica iniziale (43,98 USD), la procedura di iniezione (61,14 USD per ciascuna infiltrazione) e la terapia convenzionale concomitante (321,50 USD per 6 mesi, comprendente FANS, fisioterapia, paracetamolo e ausili).

L'efficacia clinica è stata misurata a 6 mesi mediante il questionario WOMAC, con la conversione dei punteggi in indici di utilità HUI-3 e il successivo calcolo dei QALY. I risultati hanno mostrato che tutte le formulazioni di AI analizzate presentavano un rapporto più costo-efficaci rispetto alla terapia convenzionale, collocandosi ampiamente al di sotto della soglia di sostenibilità comunemente accettata di 50.000 USD/QALY, con valori di ICER compresi tra 4.499 e 7.869 USD/QALY.

In particolare, Euflexxa® ha determinato il maggiore incremento in QALY dopo sei mesi (da 0,482 a 0,627), con un rapporto costo-utilità pari a 5.785,52 USD/QALY, rispetto a 7.743,88 USD/QALY per Supartz™, 7.960,23 USD/QALY per Durolane®, 8.660,48 USD/QALY per Synvisc® e 9.039,73

USD/QALY per Hyalgan®. Per confronto, la terapia convenzionale ha mostrato un rapporto costo-utilità pari a 10.716,67 USD/QALY.

Sulla base di tali risultati, Euflexxa® è emersa come la formulazione con il miglior rapporto costo-efficacia tra quelle valutate ed è stata utilizzata come riferimento per i confronti (Figura 20). Nel dettaglio, il costo incrementale per ottenere un QALY aggiuntivo con Euflexxa® è risultato pari a 1.615,67 USD rispetto a Supartz™, 1.604,35 USD rispetto a Durolane® e 1.366,41 USD rispetto a Hyalgan®. Il risultato più rilevante riguarda il confronto con Synvisc®, nei confronti del quale Euflexxa® si è configurata come strategia dominante, in quanto associata a un beneficio clinico migliore in termini di QALY e, al contempo, a costi complessivi inferiori per il sistema sanitario.

Brand	Number of injections	Cost of HA product	Cost per 6 months (USD) ^a	QALY gained per 6 months	Cost per QALY gained (USD) ^b	ICER vs conventional care ^c (/QALY)
Euflexxa	3	\$290	\$838.90	0.145	\$5785.52	\$4499.13
Supartz ^d	3	\$210	\$758.90	0.095	\$7743.88	\$6420.80
Synvisc	3	\$525	\$1073.90	0.124	\$8660.48	\$8004.25
Durolane	1	\$250	\$676.62	0.085	\$7960.23	\$6481.67
Hyalgan ^d	3	\$111	\$659.90	0.073	\$9039.73	\$7869.77
Conventional care	N/A	N/A	\$321.50	0.03	\$10,716.67	–

IA intra-articular, HA hyaluronic acid, QALY quality-adjusted life years, ICERs Incremental cost-effectiveness ratios

^a Cost per 6 months includes the cost of the HA product, plus the cost of a doctor's visit (\$43.98) and the cost of an injectable drug administration (\$61.14) for each injection required

^b Cost per QALY gained determined by the formula (Cost per 6 months)/(QALY gained per 6 months)

^c ICER vs conventional care determined by the formula (Cost per 6 months_{HA} – Cost per 6 months_{conventional care})/(QALY gained per 6 months_{HA} – QALY gained per 6 months_{conventional care}), for each respective IA-HA treatment

^d Three-injection regimens were used in the retrieved studies; however, the indications for these products list a five-injection regimen, which may increase cost

Figura 20. Rapporto costo-utilità di diverse marche di acido ialuronico intra-articolare rispetto alla terapia convenzionale.

Figura riprodotta da Rosen et al.(2016)⁽¹⁹¹⁾

Lo studio di Rosen et al. (2020)⁽¹⁹²⁾ ha valutato il rapporto costo-efficacia dell'acido ialuronico intra-articolare ad alto peso molecolare (AI-HMW) rispetto alle formulazioni a basso peso molecolare (AI-LMW) e alle principali opzioni di trattamento conservativo (fisioterapia/esercizio, tutori/ortesi e terapia farmacologica con FANS e analgesici) per l'artrosi del ginocchio. L'analisi farmacoeconomica è stata condotta mediante modelli decisionali analitici, con stratificazione dei risultati in base allo stadio di malattia (precoce-moderato vs avanzato) (Figura 21).

Nei pazienti con artrosi del ginocchio in stadio precoce o moderato, l'impiego dell'AI-HMW è risultato altamente costo-efficace. In questo sottogruppo, l'AI-HMW ha dimostrato una maggiore efficienza clinica rispetto alla fisioterapia e all'AI-LMW, con un incremento medio della qualità della vita pari a 0,058 QALY. Tale beneficio è stato ottenuto a fronte di costi medi inferiori per un periodo di trattamento di sei mesi (608 USD per AI-HMW), rispetto a 693 USD per AI-LMW e 901 USD per la fisioterapia.⁽¹⁹²⁾

Nel confronto con le terapie farmacologiche tradizionali (analgesici e FANS), l'AI-HMW ha mostrato un ICER pari a 10.384,62 USD/QALY, un valore ampiamente inferiore alla soglia di disponibilità a pagare comunemente accettata di 50.000 USD/QALY, confermando la sostenibilità economica in questo contesto clinico.⁽¹⁹²⁾

Al contrario, negli stadi avanzati della malattia, il profilo di costo-efficacia dell'AI-HMW è risultato meno favorevole e fortemente dipendente dal tasso di risposta clinica. In scenari di artrosi avanzata con una tasso di risposta del 50%, l'ICER rispetto ai FANS è salito a 67.000 USD/QALY, superando la soglia di sostenibilità. In condizioni di bassa responsività (10%), l'AI ha cessato di essere costo-efficace rispetto a qualsiasi opzione conservativa.⁽¹⁹²⁾

I risultati di Rosen et al. indicano che l'integrazione tempestiva dell'AI-HMW nei percorsi terapeutici dell'artrosi del ginocchio, in particolare quando somministrato nelle fasi iniziali della malattia, rappresenta un'opzione generalmente favorevole in termini di rapporto tra costi sostenuti e benefici clinici. Tale strategia non solo massimizza gli esiti clinici, ma può anche contribuire a un potenziale risparmio netto per il sistema sanitario, mentre il suo impiego negli stadi avanzati richiede una valutazione più cauta e individualizzata.⁽¹⁹²⁾

Table 1 Cost-effectiveness of included treatments for early/moderate knee OA

Treatment	Cost/QALY gained	Base case ICER (versus HMW HA)	Sensitivity	
			Low cost ICER (versus HMW HA)	High cost ICER (versus HMW HA)
HMW HA	\$10,482.76	-	-	-
LMW HA	\$23,896.55	Dominated	Dominated	Dominated
Physical therapy and exercise	\$20,477.27	Dominated	Dominated	Dominated
Braces and orthosis	\$200,000.00	\$7157.89	\$7508.77	\$6807.02
NSAID/analgesic medication	\$10,562.50	\$10,384.62	\$11,684.62	\$9084.62

Dominated: HMW HA was both cheaper and more effective

Table 2 Cost-effectiveness in late stage knee OA

Treatment	ICER: 50% responder rate (versus HMW HA)	ICER: 10% responder rate (versus HMW HA)
HMW HA	-	-
LMW HA	Dominated	Dominated
Physical therapy and exercise	\$36,875	\$8027.03 ^a
Braces and orthosis	\$11,600	\$67,333.33
NSAID/analgesic medication	\$67,000	Dominating

Dominated: HMW HA was both cheaper and more effective

Dominating: Treatment was both cheaper and more effective than HMW HA

^a Incremental cost of HMW HA and incremental effect were both negative, signifying that HMW HA is not cost-effective unless this ICER is greater than the willingness to pay threshold

Figura 21. Costo-efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di AI nelle fasi iniziali/moderate e avanzate dell'osteoartrite del ginocchio.

Figura riprodotta da Rosen et al.(2021)

OA: osteoartrosi; Knee OA: osteoartrosi del ginocchio; HA: acido ialuronico; HMW HA: acido ialuronico intra-articolare ad alto peso molecolare; LMW HA: acido ialuronico intra-articolare a basso peso molecolare; ICER: rapporto incrementale di costo-efficacia; QALY: anno di vita corretto per la qualità; NSAID: farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Dominated: più costoso e meno efficace rispetto al comparatore; Dominating: meno costoso e più efficace. Tabella 1: costo-efficacia dei trattamenti nell'osteoartrosi del ginocchio in fase precoce/moderata. Tabella 2: costo-efficacia dei trattamenti nell'osteoartrosi del ginocchio in fase avanzata, per diversi tassi di risposta clinica.

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che l'AI intra-articolare è economicamente giustificato rispetto alla cura standard, in particolare quando impiegato nelle fasi iniziali o moderate dell'artrosi del ginocchio. Tale conclusione è supportata in modo coerente da studi di costo-efficacia modellistica, che mostrano ICER ampiamente inferiori alle soglie di sostenibilità comunemente accettate e, in alcuni scenari, un profilo di dominanza dell'AI rispetto alla terapia conservativa, grazie a miglioramenti in termini di QALY e al potenziale ritardo dell'artroplastica totale del ginocchio.

Il confronto con i corticosteroidi intra-articolari suggerisce un vantaggio di questi ultimi nel breve termine, in termini di costi diretti, legato ai minori costi di acquisizione e di somministrazione. Tuttavia, considerando un orizzonte temporale medio-lungo, l'AI può offrire un potenziale beneficio economico complessivo, associato alla riduzione dell'utilizzo cumulativo delle risorse sanitarie, alla minore necessità di trattamenti ripetuti e al ritardo dell'intervento chirurgico. Tale vantaggio risulta più evidente nelle

popolazioni con artrosi in fase precoce o moderata, mentre, negli stadi avanzati della malattia, il profilo di costo-efficacia dell'AI appare più incerto e dipende dal tasso di risposta clinica.

3.3.3.9. Raccomandazione GRADE/EtD: acido ialuronico (vs placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Di seguito sono presentate le raccomandazioni sull'uso dell'AI (rispetto al placebo e ai corticosteroidi) nei pazienti con artrosi dell'anca, elaborate secondo il framework "*Evidence to Decision*" (EtD) dell'approccio GRADE, in conformità al Manuale Metodologico dell'ISS.⁽⁴⁹⁾

Il 5 febbraio 2026, dalle ore 18:00 alle ore 18:00, si è svolta una riunione in cui il panel di esperti ha espresso il proprio grado di accordo sulle raccomandazioni e sui relativi ragionamenti.

Nel corso della riunione dedicata alla formulazione delle raccomandazioni, dopo la presentazione e la discussione delle evidenze e del relativo rationale, il panel ha espresso il proprio grado di accordo sulla direzione e sulla forza delle raccomandazioni, secondo la procedura prevista dal protocollo metodologico.

Per ciascuna raccomandazione è stato raggiunto un livello di accordo pari al 100% dei votanti. Pertanto, non si è reso necessario ricorrere a ulteriori round di votazione né alla riformulazione delle raccomandazioni.

Il consenso unanime ha consentito la definizione della direzione della raccomandazione con una maggioranza superiore all'80% richiesta per la formulazione di una raccomandazione forte, ove applicabile.

Evidence to Decision (EtD) Framework - QUESITO 3

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico (AI) rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari nella gestione e nella prevenzione della progressione della malattia?

POPOLAZIONE:

Persone di età superiore ai 45 anni affette da artrosi del ginocchio

INTERVENTO:

Terapia infiltrativa intra-articolare con acido ialuronico

CONFRONTO:

Corticosteroidi intra-articolari o placebo

ESITI PRINCIPALI:

Benefici (follow-up di almeno tre mesi)

Progressione all'Imaging

- Radiografico
 - Riduzione dello spazio articolare (Joint Space Narrowing - JSN)
 - Progressione del grado Kellgren-Lawrence
- Risonanza magnetica (ad esempio GEMRIC)

Sostituzione protesica (prevenzione della sostituzione articolare)

- Tempo alla sostituzione articolare
- Sopravvivenza senza protesi articolare

Riduzione del dolore

- Riduzione del dolore (preferibilmente con WOMAC)

Funzionalità

- Disabilità (preferibilmente WOMAC)

Risch

Rischio di eventi avversi

- Rischio di eventi avversi
- Rischio di infezione articolare/artrite settica
- Rischio di reazioni locali (dolore e gonfiore)

SETTING:	Revisioni sistematiche al più alto livello di evidenza disponibile (RCT, studi osservazionali comparativi prospettici), preferibilmente con metanalisi, con il maggior numero possibile di studi e con evidenze più aggiornate.
CONFLITTO DI INTERESSI:	<p>Il progetto è stato finanziato dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER). I partecipanti hanno dichiarato i conflitti di interesse prima della formulazione della raccomandazione.</p> <p>Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto delle RBPCA.</p>

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>L'artrosi è una patologia degenerativa delle articolazioni che comporta dolore, rigidità e limitazione dei movimenti articolari, compromettendo in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. Le articolazioni più frequentemente interessate dall'artrosi sono il ginocchio e l'anca. La gestione di questa condizione cronica richiede un approccio multimodale, che può includere terapia farmacologica, riabilitazione, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, interventi chirurgici. Tra le opzioni terapeutiche non chirurgiche, la terapia infiltrativa intra-articolare si è affermata come un trattamento rilevante per alleviare i sintomi dell'artrosi.</p> <p>Tale intervento consiste nell'iniezione di sostanze terapeutiche direttamente nell'articolazione interessata. Le sostanze più comunemente utilizzate includono corticosteroidi, acido ialuronico e, più recentemente, preparati a base di cellule staminali e plasma ricco di piastrine (PRP).</p> <p>I corticosteroidi vengono utilizzati per il loro potente effetto antinfiammatorio e analgesico. Tuttavia, l'uso a lungo termine può causare danni alla cartilagine e altre complicanze.</p> <p>L'acido ialuronico agisce come viscosupplementante e assorbe i carichi meccanici all'interno dell'articolazione, migliorando la mobilità e riducendo il dolore. L'efficacia, però, può variare in base al grado di avanzamento dell'artrosi.</p>	

	<p>Il PRP e le cellule staminali sono trattamenti innovativi che mirano a favorire la rigenerazione dei tessuti danneggiati.</p> <p>Tuttavia, le evidenze scientifiche sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine di tali interventi sono ancora in fase di sviluppo. Inoltre, la variabilità dei protocolli di trattamento e dei relativi esiti clinici rende evidente la necessità di formulare raccomandazioni specifiche e basate sull'evidenza per l'uso della terapia infiltrativa intra-articolare nell'artrosi. Tali raccomandazioni sono essenziali, quindi, per la definizione di indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi appropriati, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi e di garantire che i pazienti ricevano interventi coerenti e di alta qualità, ottimizzando i risultati clinici.</p> <p>Tale approccio potrà avere un impatto significativo sull'uso appropriato delle terapie in grado di ritardare la progressione dell'artrosi verso la necessità di sostituzione protesica, soprattutto per le terapie più costose, quando vi sia una comprovata efficacia, contribuendo a un uso più efficiente delle risorse sanitarie.</p>	
<p>Effetti desiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevante <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 315 riferimenti. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e quattro revisioni sistematiche ^(60, 105-107) sono state incluse nella sintesi dell'evidenza per il confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo, e tra AI e corticosteroidi intra-articolari.</p> <p>Per il confronto tra AI e placebo nei pazienti con artrosi del ginocchio sono state selezionate due revisioni sistematiche con metanalisi di qualità metodologica moderata per la presente valutazione, mentre le restanti sono state escluse per la bassa qualità metodologica o per sovrapposizione dei dati. La valutazione critica delle revisioni è riportata nell'Allegato 4. In assenza di revisioni sistematiche che analizzassero adeguatamente la funzionalità, è stata inoltre considerata la revisione sistematica con network metanalisi di Pereira et al. ⁽⁶⁰⁾</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi di Concoff et al. (2017) ⁽¹⁰⁵⁾ ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni intra-articolari di AI rispetto al placebo, con particolare attenzione ai diversi regimi di somministrazione (singola iniezione, 2-4 iniezioni, ≥5 iniezioni). Sono stati inclusi 30 RCT saline-controllati, per un totale di 5.848 pazienti, prevalentemente condotti in Europa e in</p>	<p>Il panel ha ritenuto che la soglia di MID adottata non riflettesse appieno i benefici percepibili nella pratica clinica. Pertanto, pur riconoscendo l'incertezza delle stime, ha raggiunto consenso nel considerare l'effetto osservato</p>

	<p>doppio cieco. Il rischio di bias degli studi primari è risultato complessivamente basso nella maggior parte dei domini, sebbene sussistano alcune incertezze relative al mascheramento dell’allocazione e al bias di performance. Gli esiti principali comprendevano il dolore al ginocchio e la sicurezza, analizzati mediante una metanalisi stratificata per regime di iniezione.</p> <p>La revisione sistematica con metanalisi di Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾ ha invece affrontato in modo specifico il profilo di sicurezza dell’AI rispetto al placebo, includendo RCT pubblicati fino al 2018 e una ricerca ampia e non limitata per lingua. Sono stati valutati gli eventi avversi totali, locali e gravi, nonché le interruzioni del trattamento.</p> <p>Per il confronto tra AI e corticosteroidi intra-articolari è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di He et al. (2017)⁽¹⁰⁶⁾, che includeva diversi corticosteroidi (triamcinolone, metilprednisolone e desametasone). La valutazione della qualità delle revisioni è riportata nell’Allegato 5.</p> <p>He et al.⁽¹⁰⁶⁾ hanno incluso 12 RCT pubblicati tra il 1995 e il 2016, per un totale di 1.794 pazienti con artrosi del ginocchio (stadi Kellgren–Lawrence I–III), confrontando l’AI e i corticosteroidi intra-articolari. La maggior parte degli studi è risultata di qualità metodologica generalmente buona secondo la scala di Jadad modificata. Tuttavia, gli autori segnalano eterogeneità clinica e metodologica, descrizione incompleta della randomizzazione e dell’occultamento dell’allocazione in alcuni trial, variabilità del blinding e limitato ricorso all’analisi intention-to-treat.</p> <p style="text-align: center;">○ Sintesi dell’evidenza – Effetti desiderabili</p> <p>Le evidenze disponibili indicano che l’AI intra-articolare è associato a differenze statisticamente significative rispetto ai comparatori in diversi contesti, in particolare per la riduzione del dolore. Tuttavia, secondo l’approccio GRADE, la rilevanza clinica dell’effetto deve essere valutata separatamente dalla significatività statistica e varia in base al regime di somministrazione, al timepoint e all’esito considerati.</p> <p>Dolore</p> <p>AI vs placebo</p> <p>A 3 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tutti i regimi: <ul style="list-style-type: none"> ○ L’AI riduce il dolore rispetto al placebo in modo statisticamente significativo. ○ L’intervallo di confidenza attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID). ○ L’entità dell’effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell’evidenza: moderata. 	<p>dell’AI sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica a breve termine come “piccolo ma desiderabile”.</p>
--	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'AI probabilmente riduce il dolore a 3 mesi; tuttavia, l'importanza clinica del beneficio resta incerta. ● Regimi con 2–4 iniezioni <ul style="list-style-type: none"> ○ L'AI è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa rispetto al placebo. ○ La stima puntuale e l'intervallo di confidenza sono interamente oltre la MID. ○ Beneficio clinicamente rilevante. ○ Certezza dell'evidenza: alta. ○ L'AI determina una riduzione clinicamente rilevante del dolore a 3 mesi con 2–4 iniezioni. ● Iniezione singola <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna differenza statisticamente significativa tra l'AI e il placebo. ○ L'intervallo di confidenza non supera la MID ed è compatibile con un beneficio nullo o trascurabile. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe avere un effetto nullo o trascurabile sulla riduzione del dolore con una singola iniezione. ● Regimi con almeno 5 iniezioni <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna differenza statisticamente significativa tra l'AI e il placebo. ○ L'intervallo di confidenza include sia l'assenza di effetto sia un possibile beneficio clinicamente rilevante. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ Siamo incerti sull'effetto dell'AI sulla riduzione del dolore con ≥ 5 iniezioni. <p>A 6 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tutti i regimi: <ul style="list-style-type: none"> ○ L'AI è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa rispetto al placebo. ○ L'intervallo di confidenza attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe ridurre il dolore a 6 mesi; tuttavia, l'importanza clinica del beneficio resta incerta. 	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Regimi con 2–4 iniezioni <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ L'AI è associato a una riduzione del dolore statisticamente significativa rispetto al placebo. ○ L'intervallo di confidenza comprende valori superiori e inferiori alla MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe ridurre il dolore, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. • Iniezione singola <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna differenza statisticamente significativa tra l'AI e il placebo. ○ L'intervallo di confidenza non supera la MID ed è compatibile con un beneficio nullo o trascurabile. ○ Certezza dell'evidenza: moderata. ○ L'AI probabilmente ha un effetto nullo o trascurabile sulla riduzione del dolore. • Regimi con almeno 5 iniezioni <ul style="list-style-type: none"> ○ Riduzione statisticamente significativa. ○ L'intervallo di confidenza è interamente inferiore alla MID. ○ Beneficio clinicamente non importante, di entità minima o trascurabile. ○ Certezza dell'evidenza: moderata. ○ L'AI probabilmente riduce il dolore, ma l'effetto non è clinicamente importante. <p>AI vs corticosteroidi intra-articolari</p> <p>Dolore</p> <p>A 3 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna differenza statisticamente significativa tra l'AI e i corticosteroidi. ○ L'intervallo di confidenza comprende valori superiori e inferiori alla MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe non differire dai corticosteroidi nella riduzione del dolore a 3 mesi. L'effetto è clinicamente incerto. <p>A 6 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore dell'AI. 	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'intervallo di confidenza attraversa la MID. ○ Entità clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. <p>Funzionalità e dolore composito (WOMAC)</p> <p>A 3 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna differenza statisticamente significativa tra l'AI e i corticosteroidi. ○ L'effetto non supera la MID. ○ Entità clinicamente non importante. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe avere un effetto nullo o trascurabile rispetto ai corticosteroidi sul miglioramento della funzione fisica. <p>A 6 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Differenza statisticamente significativa a favore dell'AI. ○ L'intervallo di confidenza attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. ○ Certezza dell'evidenza: moderata. ○ L'AI probabilmente migliora la funzione rispetto ai corticosteroidi; tuttavia, l'importanza clinica del beneficio resta incerta. <p>Nel complesso, il panel ha ritenuto che l'AI intra-articolare sia associata a una riduzione significativa del dolore rispetto ai comparatori a breve e medio termine. In più confronti e timepoint sono state osservate differenze statisticamente significative a favore dell'AI.</p> <p>Il panel ha riconosciuto che la certezza sulla rilevanza clinica dell'effetto varia in base agli esiti, ai regimi di somministrazione e ai timepoint. In alcuni contesti, in particolare nei regimi con 2-4 iniezioni nel breve termine con evidenza elevata, il beneficio sul dolore risulta clinicamente rilevante.</p> <p>Negli altri regimi e momenti di tempo, anche se talvolta si osservano differenze statisticamente significative, l'intervallo di confidenza attraversa la soglia di rilevanza clinica oppure rimane interamente al di sotto di essa; pertanto, l'entità dell'effetto è stata considerata clinicamente incerta o non importante. La certezza delle evidenze in questi casi varia da moderata a bassa. Questo suggerisce che il beneficio, pur essendo presente, non è altrettanto evidente in tutti gli esiti.</p>	
--	--	--

	<p>Per quanto riguarda la funzione fisica, il panel ha ritenuto di aver osservato differenze statisticamente significative a breve termine rispetto al placebo e a medio termine rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. Tuttavia, l'entità dell'effetto è risultata inferiore alla MID o compatibile con l'assenza di effetto, il che ha reso i risultati incerti.</p> <p>Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, il panel ha riconosciuto, analogamente, associazioni statisticamente significative a favore dell'AI per alcuni esiti sintomatici. Anche in questo confronto, l'entità dell'effetto è risultata generalmente di piccola entità o clinicamente incerta, ma sufficiente a indicare un beneficio complessivo dell'intervento, seppur non dominante.</p> <p>Alla luce di questa valutazione integrata, il panel ha concluso che l'AI probabilmente riduce il dolore e può migliorare la funzione fisica rispetto ai comparatori; tuttavia, nella maggior parte dei contesti l'entità dell'effetto non supera in modo consistente la soglia di rilevanza clinica o risulta compatibile con essa. Pertanto, gli effetti desiderabili sono stati classificati come "beneficio piccolo".</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderata X Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e quattro revisioni sistematiche^(60, 105-107) sono state incluse nella sintesi dell'evidenza per il confronto tra acido ialuronico (AI) e placebo, e tra AI e corticosteroidi intra-articolari. Per gli effetti indesiderabili, sono state utilizzate le evidenze provenienti da due revisioni sistematiche.</p> <p>Per il confronto tra l'AI e il placebo nei pazienti con artrosi del ginocchio, la revisione sistematica con metanalisi di Miller et al.⁽¹⁰⁷⁾ ha invece affrontato in modo specifico il profilo di sicurezza dell'AI rispetto al placebo, includendo RCT pubblicati fino al 2018 e una ricerca ampia e non limitata per lingua. Sono stati valutati gli eventi avversi totali, locali e gravi, nonché le interruzioni del trattamento.</p>	<p>Il panel ha rilevato che pur in presenza di un aumento del rischio in specifici confronti, gli effetti indesiderabili dell'acido ialuronico sono complessivamente di piccola entità e non tali da annullare gli</p>

	<p>Per il confronto tra AI e corticosteroidi intra-articolari è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di He et al. (2017)⁽¹⁰⁶⁾, che includeva diversi corticosteroidi (triamcinolone, metilprednisolone e desametasone). He et al.⁽¹⁰⁶⁾ hanno incluso 12 RCT pubblicati tra il 1995 e il 2016, per un totale di 1.794 pazienti con artrosi del ginocchio (stadi Kellgren–Lawrence I–III), confrontando l’AI con i corticosteroidi intra-articolari.</p> <p>AI vs placebo</p> <p>Eventi avversi totali</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La metanalisi di 28 RCT non ha mostrato differenza statisticamente significativa tra AI e placebo per il rischio di eventi avversi totali (RR 1,01; IC 95% 0,96–1,07; p = 0,62; I² = 0%). ○ L’IC è stretto e centrato sull’assenza di effetto e non supera le soglie di rilevanza clinica per gli effetti indesiderabili. ○ Entità dell’effetto clinico: effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nulli o trascurabili). ○ Certezza dell’evidenza: moderata. ○ L’AI probabilmente non aumenta il rischio complessivo di eventi avversi rispetto al placebo. <p>Eventi avversi gravi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nei 13 RCT disponibili, gli eventi avversi gravi sono risultati rari (1,8% con AI vs 1,2% con placebo). ○ Non è stata osservata differenza statisticamente significativa nel rischio di eventi avversi gravi (RR 1,44; IC 95% 0,91–2,26; p = 0,12; I² = 0%). ○ L’IC include sia l’assenza di effetto sia un possibile aumento clinicamente rilevante del rischio. ○ Entità dell’effetto: clinicamente incerta. ○ Certezza dell’evidenza: bassa ○ Non è possibile stabilire con certezza l’effetto dell’AI sul rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo <p>Eventi avversi locali</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nei 24 RCT inclusi, gli eventi avversi locali sono risultati più frequenti con l’AI rispetto al placebo (14,5% vs 11,7%). ○ È stato osservato un aumento statisticamente significativo del rischio di eventi avversi locali (RR 1,21; IC 95% 1,07–1,36; p = 0,003; I² = 9%). 	<p>effetti desiderabili osservati.</p>
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderabili (RR 1,25). ○ Entità dell'effetto clinico: rilevanza clinica incerta, compatibile con un incremento minimo o con un aumento clinicamente rilevante. ○ Certezza dell'evidenza: bassa. ○ L'AI potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi locali rispetto al placebo, ma l'importanza clinica dell'aumento resta incerta. <p>AI vs corticosteroidi intra-articolari</p> <p>Eventi avversi totali</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nei 6 RCT inclusi, l'AI è associato a un aumento statisticamente significativo del rischio di eventi avversi rispetto ai corticosteroidi (RR 1,66; IC 95% 1,34–2,06; $p < 0,00001$; $I^2 = 40\%$). ○ L'IC risulta interamente superiore alla soglia di rilevanza clinica per gli effetti indesiderabili (RR 1,25). ○ La maggior parte degli effetti collaterali è locale e lieve (dolore, gonfiore e rigidità). Gli autori argomentano che tale aumento è plausibilmente attribuibile alla maggiore frequenza delle infiltrazioni nei protocolli con AI, anziché a una maggiore tossicità intrinseca del trattamento. ○ Entità dell'effetto clinico: aumento clinicamente rilevante del rischio complessivo di eventi avversi. ○ Certezza dell'evidenza: alta. ○ L'AI aumenta il rischio complessivo di eventi avversi rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. La maggior parte degli eventi è locale e lieve; non vi è evidenza di un aumento di eventi avversi gravi o sistemici. <p>Sintesi complessiva degli effetti indesiderabili (EtD)</p> <p>Nel confronto con il placebo, l'AI probabilmente non aumenta il rischio di eventi avversi totali, mentre per gli eventi avversi gravi non è possibile stabilire con certezza se l'AI aumenti il rischio rispetto al placebo. Per eventi avversi locali, pur risultando statisticamente significativo, è stato giudicato di rilevanza clinica incerta e prevalentemente limitato agli eventi lievi e transitori.</p> <p>Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, il panel ha riconosciuto un aumento clinicamente rilevante del rischio complessivo di eventi avversi; tuttavia, tale aumento è risultato in larga parte attribuibile a eventi locali di lieve entità, plausibilmente correlati alla maggiore frequenza delle infiltrazioni nei protocolli con acido ialuronico, senza evidenza di un aumento degli eventi avversi gravi o sistemici.</p>	
--	--	--

	<p>Alla luce di questi elementi, il panel ha concluso che, pur in presenza di un aumento del rischio in specifici confronti, gli effetti indesiderabili dell'acido ialuronico sono complessivamente di piccola entità e non tali da annullare gli effetti desiderabili osservati, contribuendo al giudizio EtD secondo cui gli effetti desiderabili probabilmente superano quelli indesiderabili.</p> <p>La sintesi dell'evidenza, comprensiva delle caratteristiche degli studi inclusi, della sintesi descrittiva e delle Summary of Findings per ciascuna comparazione, è riportata nell'Indice.</p>	
Certeza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Nel complesso, la certezza delle prove è stata valutata BASSA.</p> <p>ACIDO IALURONICO VS. PLACEBO:</p> <p>Certeza delle prove derivata da revisioni sistematiche e metanalisi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore 3 mesi di follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 2-4 iniezioni: Alta <input type="radio"/> Iniezione singola: Bassa <input type="radio"/> ≥5 iniezioni: Bassa <input type="radio"/> Tutti i regimi: Moderata • Dolore 6 mesi di follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 2-4 iniezioni: Bassa <input type="radio"/> Iniezione singola: Moderata <input type="radio"/> ≥5 iniezioni: Moderata <input type="radio"/> Tutti i regimi: Bassa • Funzione fisica a 3 mesi di follow-up: Bassa • Funzione fisica a 6 mesi di follow-up: Moderata • Funzione fisica a 12 mesi di follow-up: Moderata • Eventi avversi totali: Moderata • Eventi avversi gravi: Bassa • Eventi avversi locali: Bassa <p>ACIDO IALURONICO VS. CORTICOSTEROIDI INTRA-ARTICOLARI</p>	

	<p>Certeza delle prove provenienti dalla revisione sistematica con metanalisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore (VAS) a 3 mesi di follow-up: Bassa • Dolore (VAS) a 6 mesi di follow-up: Bassa • Dolore / Funzione fisica (indice WOMAC) a 3 mesi di follow-up: Bassa • Dolore / Funzione fisica (indice WOMAC) a 6 mesi di follow-up: Moderata • Eventi avversi: Alta <p>La certeza dell'evidenza è stata valutata come alta, moderata o bassa, principalmente a causa dell'incoerenza e dell'imprecisione. La valutazione complessiva della certeza è stata definita in base al giudizio più basso tra tutti gli esiti critici, che in questo caso è risultato basso.</p>	
<p>Valori Esiste un'importante incertezza o variabilità sul valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>○ Importante incertezza o variabilità X Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>Non sono disponibili studi che abbiano esplorato direttamente i valori e le preferenze dei pazienti sull'uso dell'AI intra-articolare per l'artrosi del ginocchio.</p> <p>È ragionevole presumere che i pazienti attribuiscono un alto valore agli esiti di riduzione del dolore e al miglioramento della funzionalità fisica, che rappresentano i benefici clinici percepiti come più rilevanti. Tuttavia, i benefici osservati con l'AI su questi esiti sono modesti o clinicamente incerti, il che può influenzare in modo significativo il valore che ciascun paziente attribuisce al trattamento.</p> <p>Nel nostro processo decisionale abbiamo utilizzato il concetto di differenza minima clinicamente importante (MID) per valutare la rilevanza degli effetti. Tuttavia, i valori soglia di MID disponibili in letteratura variano tra gli studi e non sono sempre condivisi dai pazienti, introducendo ulteriore incertezza nella valutazione degli esiti attribuiti.</p> <p>Inoltre, possono esserci differenze individuali rilevanti nelle preferenze dei pazienti in relazione alle attese di efficacia e durata del beneficio, rapidità dell'effetto, numero e frequenza delle iniezioni, accettabilità dell'invasività della procedura o timori per gli effetti collaterali (locali o sistemici).</p> <p>Non sono disponibili evidenze che indichino un valore percepito da parte dei pazienti per esiti come la progressione radiologica o la necessità futura di sostituzione protesica. Inoltre, la qualità della vita non è stata valutata direttamente nella RPBCA.</p>	
<p>Bilancio degli effetti</p>		

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>○ Favorisce il confronto</p> <p>○ Probabilmente favorisce il confronto</p> <p>○ Non favorisce né l'intervento né il confronto</p> <p>X Probabilmente favorisce l'intervento</p> <p>○ Favorisce l'intervento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Considerando tutti gli esiti riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è:</p> <p><i>Probabilmente favorisce l'intervento (acido ialuronico) rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari nel trattamento dell'artrosi del ginocchio.</i></p> <p>Considerando congiuntamente i confronti con placebo e con corticosteroidi, il panel ha ritenuto che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'AI mostra una direzione dell'effetto generalmente favorevole in diversi contesti, ma nella maggior parte dei casi l'entità del beneficio è clinicamente non importante o clinicamente incerta; • Nel confronto con placebo, gli effetti indesiderabili non risultano clinicamente rilevanti; nel confronto con corticosteroidi è presente un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi, prevalentemente locali; • Nel complesso, gli effetti desiderabili probabilmente superano quelli indesiderabili, ma si tratta di benefici modesti e dipendenti dal regime di somministrazione e dal tempo di follow-up. • Il sottogruppo con 2–4 iniezioni a 3 mesi rappresenta il contesto in cui è stato osservato un beneficio clinicamente rilevante sul dolore, con elevata certezza dell'evidenza. <p>Alla luce di questa valutazione integrata, il panel ha concluso che l'effetto dell'AI può essere classificato come beneficio piccolo, con effetti desiderabili che probabilmente superano quelli indesiderabili, pur in presenza di incertezza sull'entità dell'effetto in diversi scenari clinici.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che la soglia di MID adottata non riflettesse appieno i benefici percepibili nella pratica clinica. Pertanto, pur riconoscendo l'incertezza delle stime, ha raggiunto consenso nel considerare l'effetto osservato dell'acido ialuronico sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica come "piccolo ma desiderabile".</p> <p>Il panel ha sottolineato che, pur trattandosi di un rischio clinicamente rilevante, è raccomandata un'attenta</p>

Panoramica del bilanciamento tra benefici e rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi intra-articolari per l'artrosi del ginocchio).

valutazione del profilo di rischio individuale del paziente.

Esito	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
EFFETTI DESIDERABILI (BENEFICI)						
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / 2-4 iniezioni	Metanalisi	5 RCT; DMS: -0,76 (IC95% -0,98, -0,53)	Alta	Si - Favorevole all'AI	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / Iniezione singola	Metanalisi / singolo studio	1 RCT; DMS: -0,03 (IC95% -0,29, 0,23)	Bassa	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (3 mesi)	AI vs placebo / ≥5 iniezioni	Metanalisi	3 RCT; DMS -0,20 (IC95% -0,43, 0,03)	Bassa	No	Incerto
Dolore (3 mesi)	AI vs. placebo / Tutti i regimi	Metanalisi	9 RCT; DMS: -0,57 (IC95% -0,83, -0,32)	Moderata	Si - Favorevole all'AI	Incerto
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / 2-4 iniezioni	Metanalisi	11 RCT; DMS: -0,36 (IC95% -0,63, -0,09)	Bassa	Si - Favorevole all'AI	Incerto
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / Iniezione singola	Metanalisi	2 RCT; DMS: -0,04 (IC95% -0,20, 0,13)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / ≥5 iniezioni	Metanalisi	8 RCT; DMS: -0,18 (IC95% -0,35, -0,01)	Moderata	Si - Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (6 mesi)	AI vs. placebo / Tutti i regimi	Metanalisi	20 RCT; DMS: -0,25 (IC95% -0,40; -0,10)	Bassa	Si - Favorevole all'AI	Incerto
Funzionalità (3 mesi)	AI vs. placebo	NMA	29 RCT; DMS: -0,11 (ICr95% -0,20; -0,03)	Bassa	Si - Favorevole all'AI	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzionalità (6 mesi)	AI vs. placebo	NMA	5 RCT; DMS: -0,02 (ICr95% -0,18, 0,14)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Funzionalità (12 mesi)	AI vs. placebo	NMA	3 RCT; DMS: 0,02 (ICr95% -0,19, 0,22)	Moderata	No	Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile)
Dolore (VAS 3 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	8 RCT; MD: -0,46 (IC95% -1,31, 0,39)	Bassa	No	Incerto
Dolore (VAS 6 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	7 RCT; MD: -0,73 (IC95% -1,25, -0,21)	Bassa	Si - Favorevole all'AI	Incerto
Funzione/dolore (WOMAC totale, 3 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	5 RCT; MD: -2,30 (IC95% -6,53, 1,93)	Bassa	No	Incerto
Funzione/dolore (WOMAC totale, 6 mesi)	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	4 RCT; MD: -5,15 (IC95% -8,77, -1,54)	Moderata	Si - Favorevole all'AI	Incerto

Esito	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
EFFETTI INDESIDERABILI (RISCHI)						
Eventi avversi totali	AI vs. placebo	Metanalisi	28 RCT; RR 1,01 (IC95% 0,96; 1,07)	Moderata	No	Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile)
Eventi avversi gravi	AI vs. placebo	Metanalisi	13 RCT; RR 1,44 (IC95% 0,91; 2,26)	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi locali	AI vs. placebo	Metanalisi	24 RCT; RR 1,21 (IC95% 1,07 a 1,36)	Bassa	Si - non favorevole all'AI	Incerto
Eventi avversi totali	AI vs. corticosteroidi	Metanalisi	6 RCT; RR: 1,66 (IC 95% 1,34; 2,06)	Alta	Si - non favorevole all'AI	Aumento del rischio clinicamente rilevante

§ Dati provenienti da un singolo studio o non combinabili a causa di eterogeneità.

^a Significatività statistica:

“Si” (statisticamente significativo): l'intervallo di confidenza (IC) o l'intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo.

“No” (non statisticamente significativo): l'IC o l'ICr include il valore nullo, il che indica che l'effetto non è statisticamente significativo.

La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l'entità clinica dell'effetto né la certezza dell'evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.

^b. Entità dell'effetto clinico (secondo GRADE e MID):

	<p>L'entità dell'effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell'IC o ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.</p> <p>Benefici (effetti desiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla soglia di rilevanza clinica (MID) e l'IC o l'ICr è interamente compatibile con un effetto non clinicamente importante. • Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l'IC o l'ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica. • Beneficio clinicamente incerto: l'IC o ICr attraversa la MID, rendendo incerta l'entità clinica dell'effetto, poiché è compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. <p>Rischi (Effetti indesiderabili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile): la stima puntuale del RR o dell'OR è prossima a 1 e l'IC o l'ICr non suggerisce un aumento clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili. • Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale del RR o dell'OR è superiore a 1,25 e l'IC o l'ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica (>1,25) • Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l'IC o l'ICr attraversa il valore nullo (1) e/o la soglia di rilevanza clinica (1,25), risultando compatibile sia con un aumento clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili sia con l'assenza di un effetto clinicamente importante. <p>^c Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.</p> <p>Per gli esiti continui espressi come differenza media (DM), sono state utilizzate le soglie di MID riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. per ciascun punteggio: 6,4 punti su 96 per l'indice totale WOMAC, 5 punti su 20 per il sottopunteggio dolore WOMAC, 0,6 punti su 8 per il sottopunteggio di rigidità WOMAC, 4,6 punti su 68 per il sottopunteggio di funzione WOMAC e 10 punti su 100 per le sottoscale KOOS.</p> <p>^d Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR < 0,80 indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori > 1,25 indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.</p> <p>AI: acido ialuronico; RCT: trial clinico randomizzato; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; NMA: network meta-analysis; IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: odds ratio; RR: rischio relativo; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; NR: non riportato.</p>	
<p>Risorse necessarie A quanto ammontano le risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati 	<p>Per quanto riguarda i costi relativi alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario 2024/LEA.</p> <p>Nel Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024, relativo alla definizione delle tariffe per l'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, non sono fornite informazioni specifiche sull'uso dell'acido ialuronico (Ministro della Salute, 2024).⁽¹⁵⁴⁾</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>Nei LEA rientra solo la procedura infiltrativa, non le sostanze utilizzate.</p>	<p>formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto X Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text e uno studio di costo-efficacia.</p> <p>Durante la revisione rapida è stata identificata una revisione sistematica della letteratura condotta da Ranawat et al. (2024) , che aveva l'obiettivo di sintetizzare le evidenze disponibili sull'uso dell'AI intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, con particolare riferimento agli esiti economici e alla costo-efficacia. La revisione ha valutato il confronto tra l'AI e la cura standard, inclusi il placebo/trattamento conservativo e le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, analizzando</p>	<p>Non sono stati individuati studi che considerassero una prospettiva italiana. L'unico studio menzionato è il confronto idoneo (PRP vs. AI).</p>

	<p>i costi sanitari, la costo-efficacia, l'uso delle risorse sanitarie e l'impatto sul ritardo dell'artroplastica totale del ginocchio (TKA).</p> <p>La revisione sistematica ha evidenziato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'AI è associato a una riduzione dell'utilizzo di farmaci di salvataggio, inclusi corticosteroidi e oppioidi; • L'impiego dell'AI può determinare un ritardo significativo all'artroplastica totale del ginocchio, con potenziali benefici economici indiretti; • Il rapporto costo-efficacia dell'AI è maggiore quando il trattamento viene utilizzato nelle fasi iniziali o moderate della malattia, mentre tende a ridursi negli stadi avanzati. <p>Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che l'AI intra-articolare è economicamente giustificato rispetto alla cura standard, in particolare quando impiegato nelle fasi iniziali o moderate dell'artrosi del ginocchio. Tale conclusione è supportata in modo coerente da studi di costo-efficacia modellistica, che mostrano ICER ampiamente inferiori alle soglie di sostenibilità comunemente accettate e, in alcuni scenari, un profilo di dominanza dell'AI rispetto alla terapia conservativa, grazie a miglioramenti in termini di QALY e al potenziale ritardo dell'artroplastica totale del ginocchio.</p> <p>Il confronto con i corticosteroidi intra-articolari suggerisce un vantaggio di questi ultimi nel breve termine, in termini di costi diretti, legato ai minori costi di acquisizione e di somministrazione. Tuttavia, considerando un orizzonte temporale medio-lungo, l'AI può offrire un potenziale beneficio economico complessivo, associato alla riduzione dell'utilizzo cumulativo delle risorse sanitarie, alla minore necessità di trattamenti ripetuti e al ritardo dell'intervento chirurgico. Tale vantaggio risulta più evidente nelle popolazioni con artrosi in fase precoce o moderata, mentre, negli stadi avanzati della malattia, il profilo di costo-efficacia dell'AI appare più incerto e dipende dal tasso di risposta clinica.</p>	
<p>Equità Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p><input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato/a <input type="radio"/> Aumentato</p>	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Variabile ○ Non so 	<p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Variabile ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

SOMMARIO DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
Effetti indesiderabili	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
Certezza delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
Bilancio degli effetti	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né i confronti	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo-efficacia	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so

	Giudizi						
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di considerare l'uso dell'acido ialuronico per via intra-articolare, rispetto al placebo e ai corticosteroidi intra-articolari, previa valutazione approfondita dello stato anteriore della persona affetta da artrosi del ginocchio.

Giustificazione

Nella valutazione complessiva dei benefici, dei rischi, della certezza dell'evidenza, dei valori e delle preferenze, del bilancio degli effetti e del profilo costo-efficacia, il panel ha formulato una raccomandazione condizionale (debole) a favore dell'uso dell'acido ialuronico (AI) intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili, l'AI probabilmente riduce il dolore nel breve e nel medio termine rispetto al placebo, con evidenza di beneficio clinicamente rilevante nei regimi con 2-4 iniezioni a 3 mesi (certezza elevata). Negli altri regimi e timepoint, pur in presenza di differenze statisticamente significative in diversi confronti, l'entità dell'effetto è frequentemente inferiore alla soglia di rilevanza clinica o clinicamente incerta (certezza da moderata a

bassa). Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, l'AI mostra in alcuni esiti una direzione favorevole dell'effetto, ma l'importanza clinica del beneficio resta generalmente piccola o incerta.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, nel confronto con il placebo non emergono aumenti clinicamente rilevanti del rischio di eventi avversi totali o gravi; si osserva un aumento degli eventi locali, prevalentemente lievi e transitori. Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari è stato documentato un aumento clinicamente rilevante degli eventi avversi totali (certezza elevata), principalmente di natura locale, senza evidenza di un incremento degli eventi gravi. Nel complesso, il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderabili siano generalmente di piccola entità e non tali da annullare i benefici osservati in specifici contesti.

La certezza dell'evidenza varia tra l'alta e la bassa a seconda dell'esito e del confronto. Il principale beneficio clinicamente rilevante è limitato a specifici regimi e timepoint, mentre in molti altri casi l'entità dell'effetto è modesta o incerta.

Per quanto riguarda i valori e le preferenze, il panel ha ritenuto che la riduzione del dolore e il possibile miglioramento funzionale rappresentino esiti prioritari per i pazienti con artrosi del ginocchio. In assenza di alternative farmacologiche con beneficio sintomatico sostenuto e profilo di sicurezza favorevole nel medio termine, l'AI può rappresentare un'opzione terapeutica accettabile per pazienti che attribuiscono valore anche a benefici di entità limitata, in particolare nelle fasi iniziali o moderate della malattia.

Sul piano della costo-efficacia, le evidenze modellistiche suggeriscono che l'AI può risultare più costo-efficace rispetto alla cura standard in specifici scenari, soprattutto nelle fasi precoci o moderate della malattia. Il vantaggio economico rispetto ai corticosteroidi è meno evidente nel breve termine e dipende dall'orizzonte temporale considerato.

Alla luce di questi elementi, il panel ha ritenuto che gli effetti desiderabili probabilmente superino quelli indesiderabili, ma con un margine limitato e variabile in base al contesto clinico. L'entità complessiva del beneficio clinico è stata classificata come piccola, con incertezza in diversi scenari.

Per tali ragioni, è stata formulata una raccomandazione condizionale (debole) a favore dell'AI, riconoscendo che la decisione debba essere individualizzata in base alle caratteristiche cliniche del paziente, alle preferenze individuali e al contesto assistenziale. Le implicazioni di una raccomandazione condizionale di questo tipo sono significative per i vari attori coinvolti. Per i pazienti, ciò implica che l'AI intra-articolare potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati, sulla base della valutazione individuale dei rischi e dei benefici, supportata da ausili decisionali che tengano conto delle preferenze del paziente. Per i clinici, la raccomandazione suggerisce una maggiore personalizzazione delle decisioni terapeutiche, con un'attenta valutazione delle alternative

disponibili, pur riconoscendo che la decisione finale rimane fortemente influenzata dai valori e dalle preferenze individuali. A livello dei policy makers, tale raccomandazione condizionale implica la necessità di un ampio dibattito e di una valutazione dei costi e dei benefici in ambito sanitario, mentre per i ricercatori si evidenzia l'esigenza di ulteriori studi di alta qualità per colmare le lacune esistenti e determinare con maggiore certezza il ruolo dell'AI nel trattamento dell'artrosi dell'anca.

In sintesi, l'AI intra-articolare rappresenta un'opzione terapeutica potenzialmente utile, associata a un beneficio, che richiede una valutazione individualizzata nel contesto della pratica clinica.

Considerazioni relative al sottogruppo

Regime di somministrazione

Le evidenze indicano che il beneficio clinicamente rilevante sulla riduzione del dolore è osservabile in modo consistente solo nei regimi con 2–4 iniezioni a 3 mesi, con certezza elevata. Negli altri regimi (iniezione singola o ≥ 5 iniezioni), l'effetto è nullo, trascurabile o clinicamente incerto. Pertanto, il regime di somministrazione rappresenta un potenziale modificatore dell'effetto, con maggiore probabilità di beneficio nei cicli standard di 2–4 infiltrazioni nel breve termine.

Stadio di malattia

La maggior parte degli studi ha incluso pazienti con artrosi del ginocchio di grado lieve o moderato (Kellgren–Lawrence I–III). Non sono disponibili evidenze robuste nei pazienti con artrosi avanzata. Il panel ritiene pertanto che l'AI possa essere più appropriato nelle fasi iniziali o intermedie della malattia, mentre nei casi avanzati l'entità del beneficio resta incerta e potenzialmente limitata.

Implicazioni per la pratica clinica

Il panel ritiene che l'AI possa essere considerato soprattutto nei pazienti con artrosi di ginocchio lieve o moderata, che presentano sintomi persistenti non adeguatamente controllati da trattamenti conservativi, e che attribuiscono valore anche a benefici sintomatici di entità piccola. Nei pazienti con elevate aspettative di beneficio o con artrosi avanzata, l'incertezza sull'entità dell'effetto deve essere esplicitamente discussa nel processo decisionale condiviso.

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

L'aggiornamento delle RBPCA è previsto almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima qualora il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati. Nei tre anni successivi, il CTS/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e di segnalare all'ISS se e quando le RBPCA andranno aggiornate.

Priorità della ricerca

Alla luce delle evidenze disponibili, permane la necessità di ulteriori studi di elevata qualità metodologica sull'artrosi del ginocchio, con adeguata numerosità campionaria, disegno rigoroso e comparatori clinicamente rilevanti, al fine di ridurre l'incertezza residua e chiarire meglio l'entità clinica del beneficio dell'acido ialuronico, in particolare nei diversi regimi di somministrazione e nei follow-up a medio e lungo termine.

In particolare, sono necessari trial pragmatici che includano popolazioni ben caratterizzate per stadio di malattia, con analisi stratificate per severità (ad esempio Kellgren–Lawrence I–III vs stadi più avanzati), così da comprendere in quali sottogruppi il beneficio possa essere clinicamente rilevante. È fondamentale che gli studi riportino in modo trasparente gli esiti critici per i pazienti, quali dolore, funzione fisica, qualità della vita e sicurezza, interpretati alla luce di soglie di rilevanza clinica predefinite. Dovrebbero inoltre essere valutati in modo sistematico gli esiti strutturali (progressione radiologica) e il tempo all'artroplastica totale del ginocchio.

Considerata la variabilità osservata nella rilevanza clinica degli effetti e nel profilo di costo-efficacia dipendente dallo stadio di malattia e dall'orizzonte temporale, sono altresì necessarie analisi economiche condotte nel contesto italiano, basate su dati clinici robusti e su modelli trasparenti, che includano costi diretti e indiretti, la qualità di vita (QALY) e l'impatto sul consumo di risorse sanitarie. Tali evidenze sono essenziali per supportare decisioni cliniche e programmatiche coerenti con i principi di appropriatezza e di sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

3.3.4. Quesito 4 – Confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo/corticosteroidi intra-articolare nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

3.3.4.1. Caratteristiche degli studi inclusi (PRP vs. placebo) per la popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Sono state identificate otto revisioni sistematiche con metanalisi, che hanno confrontato il PRP con il placebo nel trattamento dell'artrosi del ginocchio. Tra queste, è stata inclusa una revisione sistematica di qualità moderata.⁽⁶³⁾ La revisione di Kaye et al.⁽⁸⁰⁾ è la più recente, ma è stata valutata come di bassa qualità e limita l'analisi agli studi pubblicati tra il 2016 e il 2024, agli esiti di dolore e di funzionalità solo a 6 mesi e non fornisce i grafici delle metanalisi. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è fornita nell'Allegato 5.

Filardo et al.⁽⁶³⁾ hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi di 34 RCT (1403 ginocchia trattate con PRP e 1426 di controllo) su pazienti con gonartrosi sintomatica, con età media di 50–65 anni, confrontando le iniezioni intra-articolari di PRP con placebo (salina) e con altre iniezioni (in particolare acido ialuronico e corticosteroidi). Per il confronto specifico tra PRP e placebo sono stati inclusi sette RCT (in parte a più bracci)⁽¹⁹³⁻¹⁹⁹⁾, pubblicati tra il 2011 e il 2019, nei quali il PRP veniva somministrato in 1 (4 studi) e 3 (4 studi) iniezioni intra-articolari, mentre il gruppo di controllo riceveva iniezioni di soluzione fisiologica. I principali esiti valutati erano il punteggio WOMAC (totale e sottoscale) e il VAS del dolore, con follow-up a 3, 6 e 12 mesi. Il rischio di bias complessivo, valutato con lo strumento Cochrane RoB 2.0, è giudicato basso in due studi e presenta alcune preoccupazioni in sei, principalmente per metodi poco chiari di concealment dell'allocazione e per l'assenza di protocolli pubblicati che espongono al reporting selettivo (Tabella 21. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; plasma ricco di piastrine vs. placebo. Tabella 21).

Tabella 21. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; plasma ricco di piastrine vs. placebo.

Revisione sistematica	Filardo et al. 2021
Disegni di studi	Revisione sistematica con metanalisi di RCT
Popolazione	Artrosi del ginocchio in adulti ≥ 18 anni
Descrizione dell'intervento	Iniezioni intra-articolari di PRP
Descrizione del comparatore	Placebo (soluzione fisiologica intra-articolare), AI, corticosteroidi intra-articolari e altre infiltrazioni intra-articolari
Esiti principali analizzati	Dolore e funzionalità a 3, 6 mesi e 12 mesi (VAS e WOMAC) ed eventi avversi
Registro del protocollo SR	CRD42019145409

Revisione sistematica	Filardo et al. 2021
Banche dati consultate	PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase, Web of Science e letteratura grigia
Data della ricerca	17 gennaio 2020
Criteri di inclusione	Inclusi: RCT su esseri umani con diagnosi clinico-radiologica di gonartrosi che confrontano PRP con placebo o altre iniezioni intra-articolari, riportando esiti clinici validati di dolore/funzione con almeno un follow-up a breve/medio termine
Strumento per il rischio di bias	Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)
Disegni degli studi primari	RCT
Numeri di studi primari inclusi	7 RCT
Valutazione GRADE	Effettuata
Conflitto di interessi	COI dichiarati. Dichiarata l'assenza di finanziamento specifico per la conduzione e la pubblicazione dell'articolo.
Qualità AMSTAR-2	Moderata
Limitazioni	Assenza di una lista esplicita degli studi esclusi con motivazione; fonti di finanziamento dei singoli RCT non riportate; integrazione solo parziale del rischio di bias nelle analisi e nell'interpretazione dei risultati.

3.3.4.2. Effetti desiderati (benefici) del plasma ricco di piastrine (vs. placebo) nell'artrosi del ginocchio

Nel confronto tra PRP e placebo, le evidenze disponibili riguardano principalmente gli esiti relativi al dolore, alla funzionalità fisica, alla rigidità e alla sicurezza. Non sono invece stati riportati dati sulla progressione radiologica né sulla prevenzione della sostituzione articolare.

XXIV. Dolore, funzionalità fisica e rigidità (PRP vs. placebo)

Nella revisione sistematica con metanalisi di Filardo et al.,⁽⁶³⁾ gli esiti di dolore, funzionalità e rigidità articolare sono stati valutati mediante il punteggio totale dell'indice WOMAC, espresso su scala 0–96, a 1, 3, 6 e 12 mesi di follow-up.

Il PRP può migliorare o non differire dal placebo sul punteggio totale del WOMAC a 3 o 6 mesi. Le metanalisi indicano che non ha differenza statisticamente significativa nel punteggio totale dell'indice WOMAC tra PRP e placebo a 3 mesi (4 RCT; PRP n=84; placebo n=69; DM -10,71; IC 95%: -23,71, 2,29; p=0,11; I² = 97%) o a 6 mesi (6 RCT; PRP n=144; placebo n=122; MD -12,50; IC 95%: -25,69 a 0,69; p=0,06; I² = 97%) (Figura 22). Gli IC includono sia l'assenza di effetto sia valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante ($\leq -6,4$). Pertanto, il beneficio clinico resta incerto. La certezza dell'evidenza è molto bassa per entrambi, a causa di una grave incoerenza e di imprecisione (Tabella 22)

A 12 mesi, il PRP può migliorare il WOMAC totale, con una riduzione statisticamente significativa (3 RCT; 129 partecipanti; MD -19,38; IC 95% -36,04 a -2,72; p = 0,02) (Figura 22). Tuttavia, in un'interpretazione basata sulla rilevanza clinica, l'entità del beneficio resta incerta, poiché l'IC include

valori che non raggiungono la MID (limite superiore -2,72), pur includendo anche benefici clinicamente rilevanti. La certezza dell'evidenza è molto bassa, principalmente per l'elevata incoerenza e l'imprecisione (Tabella 22).

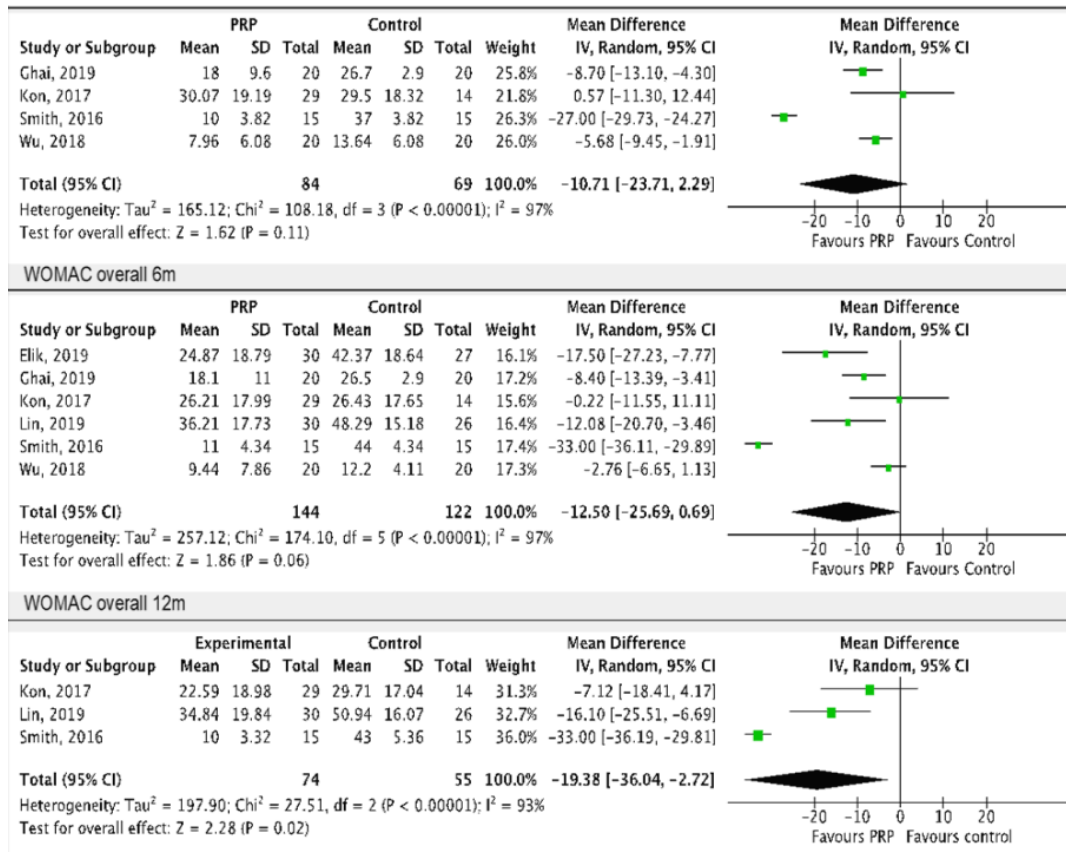


Figura 22. Metanalisi sul dolore, sulla funzionalità fisica e sulla rigidità (indice WOMAC – punteggio totale): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al. (63)

Tabella 22. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo sugli esiti dell'intensità del dolore, della funzionalità fisica, della rigidità articolare e degli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?												
Valutazione della certezza									Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	Placebo	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (13 settimane o 3 mesi; valutato con: WOMAC totale index 0-96)												
4 (194, 195, 198, 199)	studi randomizzati (253 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -10,71 in favore di PRP (IC 95%: da 23,71 in meno a 2,29 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^a		CRITICO	
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (24 settimane o 6 mesi; valutato con: WOMAC totale index 0-96)												
6 (193-196, 198, 199)	studi randomizzati (266 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -12,50 (IC 95%: da 25,69 in meno a 0,69 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^b		CRITICO	
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (52 settimane o 12 mesi; valutato con: WOMAC totale index 0-96)												
3 (195, 196, 198)	studi randomizzati (129 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -19,38 in favore di PRP (IC 95%: da 36,04 a 2,72 in meno)		⊕○○○ Molto Bassa ^c		CRITICO	
Riduzione del dolore (13 settimane o 3 mesi; valutato con: WOMAC dolore 0-20)												
4 (194, 195, 198, 199)	studi randomizzati (153 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -3,03 in favore di PRP (IC 95%: da 5,74 a 0,32 in meno)		⊕○○○ Molto Bassa ^d		CRITICO	

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?

Valutazione della certezza							Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	Placebo		

Riduzione del dolore (24 settimane o 6 mesi; valutato con: WOMAC dolore 0-20)

5 (193-195, 198, 199)	studi randomizzati (210 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -3,08 punti in favore di PRP (IC95%: da 5,51 a 0,65 in meno)		⊕○○○ Molto Bassa ^e	CRITICO
--------------------------	---------------------------------------	----------------	-------------	----------------	-------	---------	---	--	----------------------------------	---------

Riduzione del dolore (24 settimane o 6 mesi; valutato con: scala VAS 0-10)

4 (193-195, 197)	studi randomizzati (238 partecipanti)	non importanti	Serio	non importante	non importante	Nessuno	Metanalisi DM: -1,91 punti in favore di PRP (IC 95%: da 2,71 a 1,10 in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ^f	CRITICO
---------------------	---------------------------------------	----------------	-------	----------------	----------------	---------	--	--	-------------------------------	---------

Funzionalità fisica (13 settimane o 3 mesi; valutato con: sottoscala WOMAC Funzionalità fisica 0-68)

4 (194, 195, 198, 199)	studi randomizzati (153 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -6,78 punti in favore di PRP; IC 95% da 16,89 in meno a 3,33 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^g	CRITICO
---------------------------	---------------------------------------	----------------	-------------	----------------	-------	---------	--	--	----------------------------------	---------

Funzionalità fisica (24 settimane o 6 mesi; valutato con: sottoscala WOMAC Funzionalità fisica 0-68)

5 (193-195, 198, 199)	studi randomizzati (210 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -8,03 punti in favore di PRP (IC 95%: da 18,57 in meno a 2,51 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^h	CRITICO
--------------------------	---------------------------------------	----------------	-------------	----------------	-------	---------	--	--	----------------------------------	---------

Rigidità articolare (13 settimane o 3 mesi; valutata con: sottoscala WOMAC rigidità 0-8)

4 (194, 195, 198, 199)	studi randomizzati (153 partecipanti)	non importanti	non importante	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -0,89 punti in favore di PRP (IC 95%: da 1,26 a 0,52 in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ⁱ	IMPORTANTE
---------------------------	---------------------------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---------	--	--	-------------------------------	------------

Rigidità articolare (24 settimane o 6 mesi; valutato con: sottoscala WOMAC rigidità 0-8)

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto al placebo?												
Valutazione della certezza									Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	Placebo	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
5 (193-195, 198, 199)	studi randomizzati (210 partecipanti)	non importanti	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DM: -1,32 punti in favore di PRP (IC 95%: da 2,59 a 0,05 in meno)				⊕○○○ Molto Bassa ^j	IMPORTANTE
Eventi avversi												
3 (193, 195, 197)	studi randomizzati (152 partecipanti)	non importanti	non importante	non importante	Molto serio	Non importante	25/84 = 29,76	9/68 = 13,2	Metanalisi RR 1,69 (da 0,58 a 4,90)	91 eventi in più ogni 1.000 (da 56 eventi in meno a 516 eventi in più)	⊕⊕○○ Bassa ^k	CRITICO

Valutazione della certezza dell'evidenza secondo l'approccio GRADE, sulla base dei dati provenienti dalle revisioni sistematiche con metanalisi di Filardo et al.⁽⁶³⁾

^a La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 97\%$); -1 imprecisione (IC che includono sia un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla MID sia l'assenza di effetto).

^b La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 imprecisione (IC che include sia un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla MID sia l'assenza di effetto).

^c La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 93\%$); -1 imprecisione (IC che includono sia un beneficio clinicamente rilevante sia un beneficio non clinicamente importante rispetto alla MID; campione complessivo ridotto).

^d La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 95\%$); -1 imprecisione (l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica [MID ≈ -5 punti], risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante; campione complessivo ridotto).

^e La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 93\%$); -1 imprecisione (l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante; numerosità complessiva limitata).

^f La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica moderata, $I^2 = 50\%$).

^g La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 98\%$); -1 imprecisione (IC include l'assenza di effetto e attraversa la soglia di rilevanza clinica; campione complessivo ridotto).

^h La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 98\%$); -1 imprecisione (l'IC include l'assenza di effetto e valori inferiori e superiori alla MID; campione complessivo ridotto).

ⁱ L'evidenza è stata declassata di 1 livello per imprecisione (IC attraversa la MID e è compatibile sia con beneficio clinicamente rilevante sia con beneficio non clinicamente importante; campione complessivo ridotto)

^j La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 95\%$); -1 imprecisione (IC molto ampio, con valori compatibili sia con un beneficio clinicamente importante sia con un effetto di entità quasi nulla e campione complessivo ridotto).

^k La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per -2 imprecisione (IC molto ampio, che attraversa sia la soglia di riduzione clinicamente rilevante del rischio [RR < 0,80] sia quella di aumento clinicamente rilevante [RR > 1,25], includendo anche l'assenza di effetto).

AI, acido ialuronico; DS, deviazione standard; VAS, Visual Analog Scale (scala analogica visiva del dolore); RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza; DMS, differenza media standardizzata; DM, differenza media; MID, soglia di rilevanza clinica (Minimal Important Difference); RCT, studio controllato randomizzato (Randomized Controlled Trial).

XXV. Riduzione del dolore (PRP vs. placebo)

Il confronto tra PRP e placebo per la riduzione del dolore, misurato mediante la sottoscala WOMAC dolore (scala 0–20) e, in alcuni studi, tramite la scala VAS (scala 0–10), a 3 e 6 mesi, è stato valutato nella revisione sistematica di Filardo et al.⁽⁶³⁾

Il PRP può ridurre il dolore rispetto al placebo a 3 e 6 mesi, ma non è possibile stabilire con certezza se il beneficio sia clinicamente rilevante.

A 3 mesi, la metanalisi di 4 RCT (n = 153 partecipanti) mostra una riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP nel sottoscala WOMAC dolore (DM: -3,03 punti; IC 95%: -5,74, -0,32; p = 0,03). Analogamente, a 6 mesi, l'analisi di 5 RCT (n = 210 partecipanti) evidenzia una riduzione del dolore con il PRP rispetto al placebo (DM: -3,08; IC 95%: -5,51, -0,65; p = 0,01) (Figura 23). Tuttavia, in entrambi i timepoint, l'entità dell'effetto risulta incerta, poiché gli IC includono valori inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID ≈ 5 punti su scala WOMAC dolore 0–20), che includono sia un beneficio clinicamente rilevante sia uno di entità irrilevante. Inoltre, l'eterogeneità tra gli studi è molto elevata (I² > 90%). La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, con declassamento per incoerenza molto seria e per imprecisione (Tabella 22).

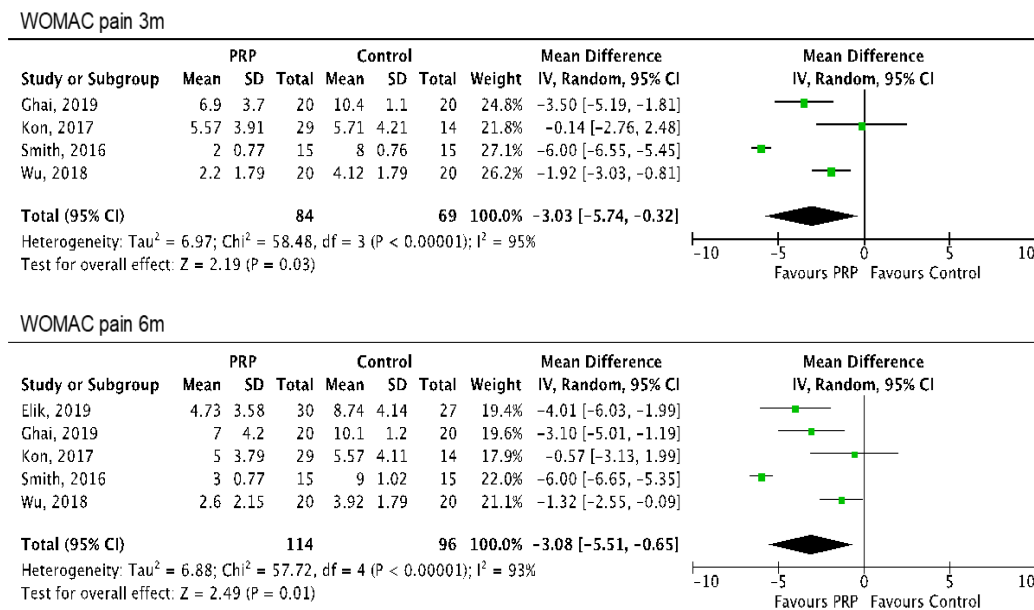


Figura 23. Metanalisi (sottoscala WOMAC dolore): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al.⁽⁶³⁾

A medio termine (6 mesi), il PRP probabilmente riduce il dolore misurato con la VAS (scala 0–10) rispetto al placebo in persone con artrosi del ginocchio. La metanalisi di 4 RCT (n = 238 partecipanti) mostra una differenza media pari a -1,91 punti (IC 95%: -2,71 a -1,10), statisticamente significativa e clinicamente rilevante, poiché sia la stima puntuale sia l'IC superano la soglia di rilevanza clinica adottata (MID = -0,9 punti su VAS 0–10) (Figura 24). L'eterogeneità tra gli studi è risultata moderata ($I^2 = 50\%$). La certezza dell'evidenza è stata valutata come moderata (Tabella 22).

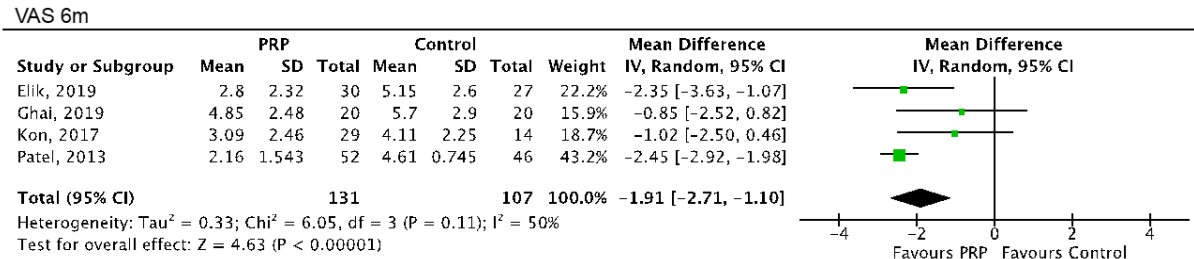


Figura 24. Metanalisi sul dolore (scala VAS): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al. ⁽⁶³⁾

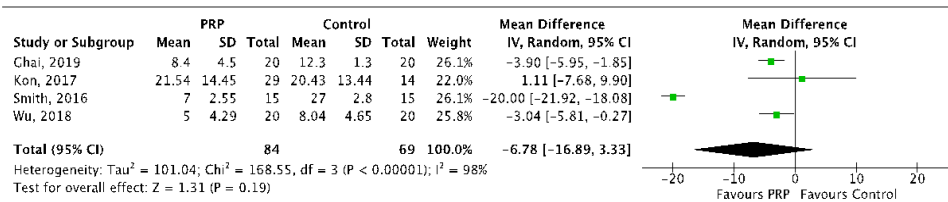
XXVI. Funzionalità fisica (PRP vs. placebo)

Il confronto tra PRP e placebo sulla funzione fisica, valutata con il sottoscala WOMAC della funzionalità fisica (scala 0–68) a 3 e 6 mesi, è stato analizzato nella revisione sistematica di Filardo et al. ⁽⁶³⁾

Il PRP può non migliorare la funzione fisica rispetto al placebo a 3 e 6 mesi. Non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. A 3 mesi, la metanalisi di 4 RCT (n = 153 partecipanti) non evidenzia una differenza statisticamente significativa tra PRP e placebo (MD -6,78 punti; IC 95% -16,89 a 3,33), in presenza di eterogeneità molto elevata ($I^2 = 98\%$). A 6 mesi, l'analisi di 5 RCT (n = 210 partecipanti) mostra risultati analoghi (MD -8,03; IC 95% -18,57, 2,51; $I^2 = 98$) (Figura 25). In entrambi i casi, le entità degli effetti sono inferiori alla soglia di rilevanza clinica adottata (MID: -6,8 punti su scala 0–68) e gli IC sono compatibili sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto nullo o trascurabile. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta.

La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa per entrambi i timepoint, con declassamento per incoerenza molto seria e per imprecisione (Tabella 22).

WOMAC function 3m



WOMAC function 6m

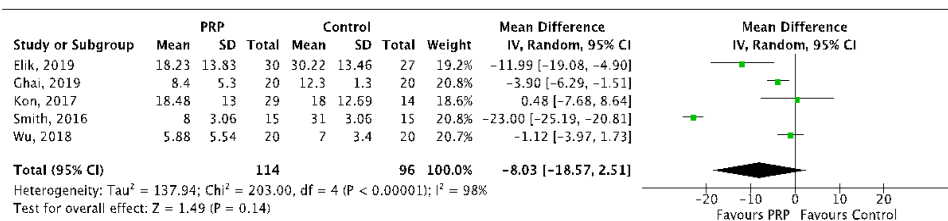


Figura 25. Metanalisi (sottoscala WOMAC di funzionalità fisica): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al. ⁽⁶³⁾

XXVII. Rigidità articolare (PRP vs. placebo)

Per l'esito della rigidità articolare, misurata con il sottoscala WOMAC rigidità (scala 0–8), il confronto tra PRP e placebo è stato valutato a 3 e 6 mesi nella revisione sistematica di Filardo et al. ⁽⁶³⁾.

Il PRP probabilmente riduce la rigidità rispetto al placebo, ma non siamo certi che il beneficio sia clinicamente importante a 3 mesi. La metanalisi di 4 RCT (n = 153 partecipanti) mostra una riduzione statisticamente significativa della rigidità a favore del PRP (MD -0,89 punti; IC 95% -1,26 a -0,52), con evidenza di eterogeneità statistica bassa (I² = 36%). Tuttavia, l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID ≈ 0,6 punti), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. Pertanto, la rilevanza clinica dell'effetto è incerta. La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata (Tabella 22).

Il PRP potrebbe ridurre la rigidità rispetto al placebo a 6 mesi, ma non è possibile stabilirne con fiducia l'effetto. La metanalisi di 5 RCT (n = 210 partecipanti) evidenzia una riduzione statisticamente significativa della rigidità articolare con il PRP (MD -1,32 punti; IC 95% -2,59 a -0,05), ma in presenza di un'elevata eterogeneità (I² = 95%). Anche in questo caso, l'IC include valori inferiori alla soglia di rilevanza clinica (MID) e prossimi all'assenza di effetto, il che configura un beneficio clinicamente incerto. La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa, con declassamento per imprecisione e incoerenza molto serie (Tabella 22).

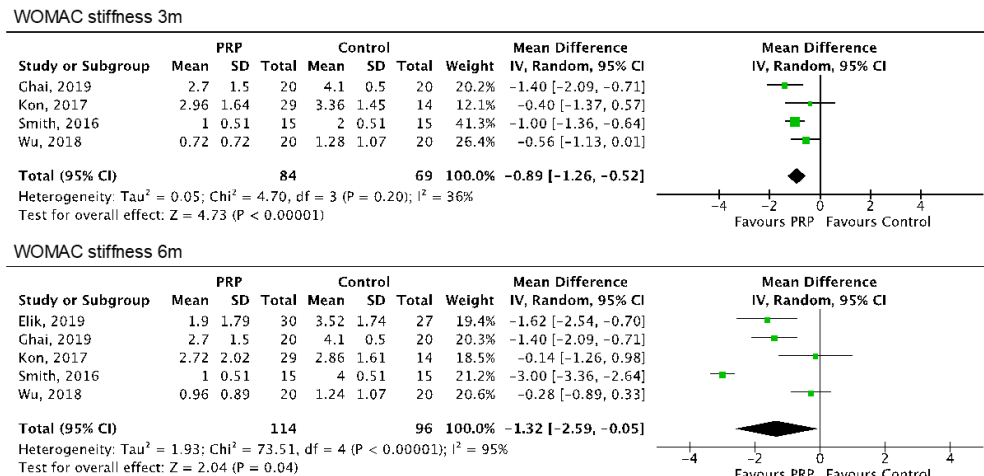


Figura 26. Metanalisi (sottoscala WOMAC di rigidità): confronto tra plasma ricco di piastrine e placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al. ⁽⁶³⁾

3.3.4.3. Effetti indesiderati rischi del plasma ricco di piastrine (vs. placebo) nell'artrosi del ginocchio

XXVIII. Eventi avversi (PRP vs. placebo)

La sicurezza del plasma ricco di piastrine (PRP) rispetto al placebo (soluzione salina) è stata valutata in 3 RCT, per un totale di 152 partecipanti (84 nel gruppo PRP e 68 nel gruppo placebo).

Nel complesso, gli eventi avversi sono risultati più frequenti nel gruppo PRP (25/84; 29,8%) rispetto al gruppo placebo (9/68; 13,2%).

Il rischio di eventi avversi potrebbe non differire da quello del placebo, ma siamo molto incerti sull'entità dell'effetto. La metanalisi mostra una stima puntuale compatibile con un aumento del rischio associato al PRP, ma una differenza non statisticamente significativa (RR 1,69; IC 95% 0,58–4,90; I² = 45%). L'IC è molto ampio e attraversa sia la soglia di riduzione clinicamente rilevante del rischio (RR < 0,80) sia quella di aumento clinicamente rilevante (RR > 1,25), includendo anche l'assenza di effetto. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente molto incerta. In termini assoluti, considerando il rischio di base osservato nel gruppo placebo, l'uso di PRP è associato a circa 91 avversi in più ogni 1.000 pazienti (da 56 eventi in meno a 516 eventi in più), riflettendo una marcata incertezza sulla reale entità dell'effetto. La certezza dell'evidenza è bassa, con declassamento principalmente per imprecisione molto seria (Tabella 22).

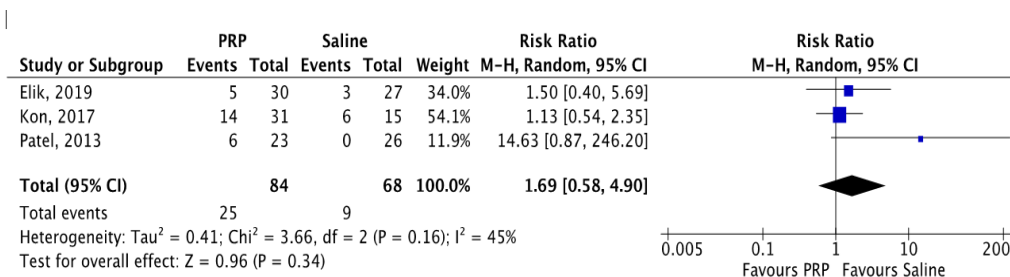


Figura 27. Metanalisi degli eventi avversi: confronto tra il plasma ricco di piastrine e il placebo nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da Filardo et al. (63)

3.3.4.4. Caratteristiche degli studi inclusi (PRP vs. corticosteroidi intra-articolare) per la popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Per il confronto tra il PRP e i corticosteroidi intra-articolari nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio, è stata inclusa una revisione sistematica con metanalisi di moderata qualità condotta da McLarnon & Heron (2021)⁽¹⁰⁸⁾. Altre due revisioni sistematiche identificate, condotte da Ayres et al. (2021) e Hong et al. (2021), includevano una popolazione molto specifica (KL I–II, età < 65 anni) ed erano state giudicate di qualità metodologica bassa e pertanto escluse dalla sintesi. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è fornita nell'Allegato 6.

McLarnon & Heron (2021)⁽¹⁰⁸⁾ hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi di otto RCT o quasi-randomizzati che confrontano iniezioni intra-articolari di PRP con corticosteroidi intra-articolari (triamcinolone, metilprednisolone, betametasona e desametasona) in adulti con artrosi sintomatica del ginocchio.^(76, 200-206) Il PRP veniva somministrato come preparazione *leucocyte-poor* (LP-PRP) o *leucocyte-rich* (LR-PRP), in genere in una singola iniezione o in cicli di tre iniezioni, mentre i comparatori ricevevano una o più iniezioni di corticosteroidi a lunga durata d'azione; gli esiti principali erano dolore e funzione (VAS, WOMAC, *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS)) e la sicurezza (eventi avversi locali o sistemici) a vari follow-up fino a 12 mesi. La ricerca, registrata prospetticamente su PROSPERO (CRD42020181928), è stata condotta su MEDLINE, EMBASE, Scopus e Web of Science fino a giugno 2020, senza limiti di lingua e con ricerca manuale delle referenze (Tabella 23).

In totale sono stati inclusi sette RCT e uno studio quasi-randomizzato. Tre degli studi sono stati condotti in Europa, uno in Sud America e quattro in Asia. Sebbene la maggior parte degli studi abbia utilizzato dosaggi e preparati di corticosteroidi simili, vi è stata una notevole variabilità nella preparazione del PRP. Gli studi comprendevano 648 adulti, di cui 206 (32%) erano uomini. L'età media del paziente era di 59 anni. Radiograficamente, tutti gli studi utilizzavano il sistema di valutazione Kellgren-Lawrence (KL)

per determinare la gravità dell'artrosi del ginocchio, con informazioni aggregate in sei studi che mostravano che lo 0,2% era di grado I, il 45% di grado II, il 45% di grado III e il 9% di grado IV. ⁽¹⁰⁸⁾

Il rischio di bias dei singoli studi è stato valutato secondo il Cochrane RoB 2: sette trial sono risultati a basso rischio di bias complessivo, mentre uno è stato classificato ad alto rischio per la mancata randomizzazione. I principali domini critici riguardavano la random sequence generation e l'allocation concealment nello studio non randomizzato, mentre gli altri RCT erano generalmente ben condotti. Tuttavia, questo profilo di qualità non è stato integrato quantitativamente nelle metanalisi (non sono state effettuate analisi per sottogruppi o di sensibilità basate sul rischio di bias), che hanno utilizzato modelli a effetti casuali per combinare le differenze standardizzate di VAS e WOMAC in presenza di eterogeneità sostanziale.

Tabella 23. Caratteristiche metodologiche della revisione sistematica incluse: artrosi del ginocchio; plasma ricco di piastrine vs. placebo.

Revisione sistematica	McLarnon & Heron 2021 ⁽¹⁰⁸⁾
Design di studi	Revisione sistematica con metanalisi di trial controllati (prevalentemente RCT)
Popolazione	Adulti con artrosi sintomatica del ginocchio
Descrizione dell'intervento	Iniezioni intra-articolari di plasma ricco di piastrine (PRP), preparazioni per lo più <i>leucocyte-poor</i> (LP) o <i>leucocyte-rich</i> (LR), 1 o 3 iniezioni, con o senza guida ecografica
Descrizione del comparatore	Iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (triamcinolone o altri a lunga durata)
Esiti principali analizzati	Dolore e funzionalità: VAS dolore, WOMAC (totale e sottoscale), KOOS, KSS, SF-36; sicurezza: eventi avversi locali e sistemici
Registro del protocollo SR	PROSPERO CRD42020181928
Banche dati consultate	MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science; ricerca delle referenze e letteratura non pubblicata
Data della ricerca	Fino a giugno 2020
Criteri di inclusione/esclusione	Inclusi: trial comparativi pubblicati che confrontano PRP vs corticosteroidi intra-articolari in adulti con gonartrosi sintomatica, con misure quantitative di dolore/funzione e follow-up clinico; esclusi: studi non controllati, comparatori diversi dai corticosteroidi, popolazioni non gonartrosi, studi non su ginocchio o senza dati estraibili
Strumento per il rischio di bias	Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2.0)
Disegni degli studi primari	Trial clinici randomizzati o controllati prospettici
Numeri di studi primari inclusi	8 studi (circa 600–650 partecipanti complessivi)
Valutazione GRADE	Non effettuata
Conflitto di interessi	Nessun finanziamento per la revisione; autori dichiarano assenza di conflitti di interesse
Qualità AMSTAR-2	Moderata
Limitazioni	Estrazione dei dati non chiaramente in doppio; assenza di un elenco dettagliato degli studi esclusi; fonti di finanziamento dei singoli trial non riportate; rischio di bias non integrato quantitativamente nelle metanalisi; elevata eterogeneità tra i protocolli PRP e le caratteristiche dei pazienti.

3.3.4.5. Effetti desiderati (benefici) del plasma ricco di piastrine (vs. corticosteroidi intra-articolari) nell'artrosi del ginocchio

Nel confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi del ginocchio, le evidenze disponibili riguardano principalmente gli esiti relativi al dolore, alla funzionalità fisica, alla rigidità e alla sicurezza. Le evidenze relative al dolore sono state valutate in diversi sottogruppi. Non sono invece stati riportati dati sulla progressione radiologica né sulla prevenzione della sostituzione articolare.

XXIX. Riduzione del dolore (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)

Il confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari sulla riduzione del dolore nei partecipanti con artrosi del ginocchio è stato valutato nella revisione sistematica di McLarnon & Heron⁽¹⁰⁸⁾ a 3, 6 e 12 mesi e per sottogruppi.

A 3 mesi, il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (7 RCT, 400 partecipanti; DMS: -0,51; IC 95%: -0,90; -0,12; $I^2 = 72%$) (Figura 28). L'IC non include il valore nullo, ma attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = -0,37 DS), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è bassa, principalmente a causa dell'incoerenza tra gli studi e dell'imprecisione delle stime (Tabella 24).

A 6 mesi, il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (7 RCT; 470 partecipanti; DMS: -0,78; IC 95%: -1,34; -0,23; $I^2 = 88%$) (Figura 28). Anche in questo caso, sebbene la direzione dell'effetto sia favorevole al PRP, l'IC attraversa la MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio di entità minima o trascurabile. Pertanto, l'importanza clinica del beneficio è incerta. La certezza dell'evidenza è bassa per incoerenza e imprecisione (Tabella 24).

A 12 mesi, le evidenze sono molto incerte (2 RCT; circa 150 partecipanti; DMS -1,12; IC 95%: -3,34; 1,09; $I^2 = 97%$) (Figura 28). L'IC è molto ampio e include un beneficio clinicamente rilevante, l'assenza di effetto e il possibile peggioramento. Pertanto, siamo molto incerti sull'effetto del PRP nel lungo termine. La certezza dell'evidenza è molto bassa a causa di un'incoerenza e di un'imprecisione molto serie (Tabella 24).

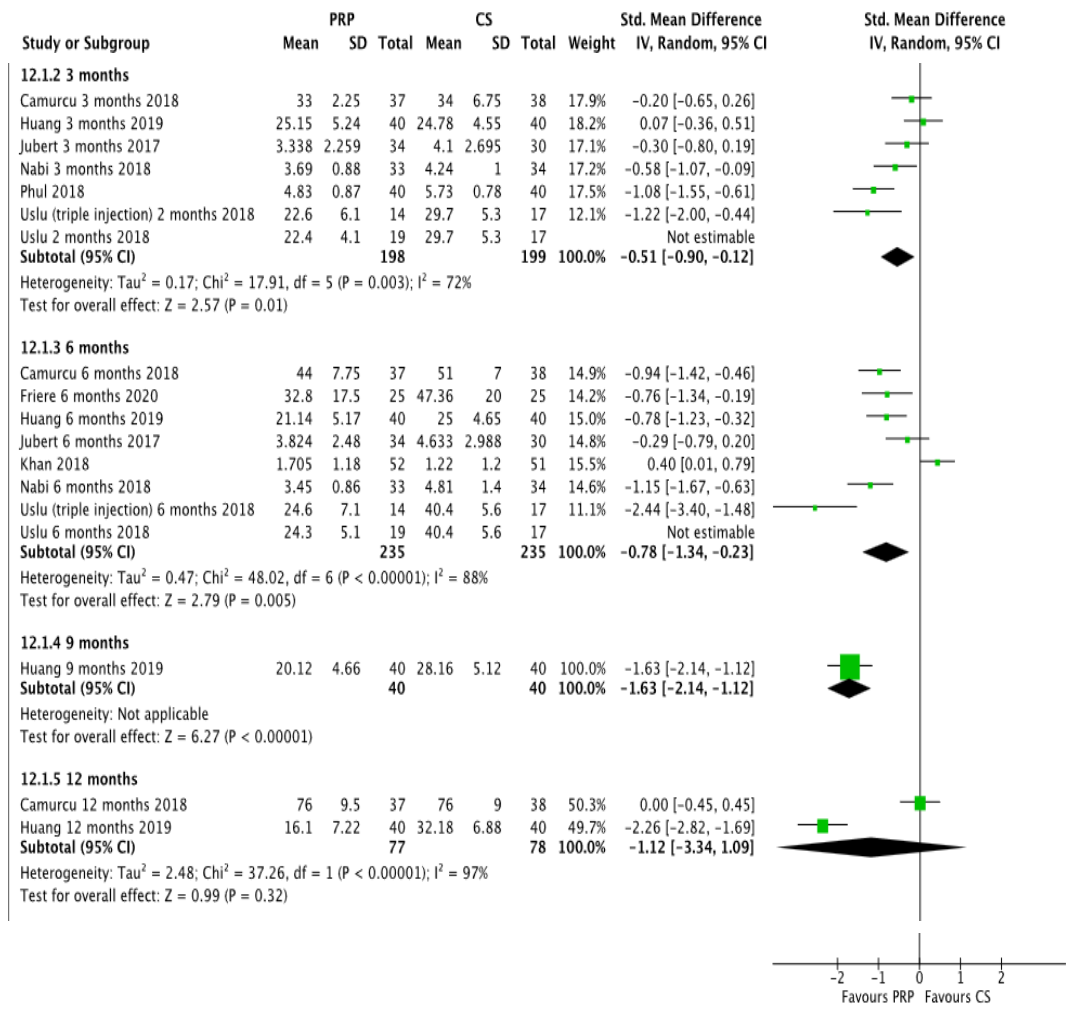


Figura 28. Metanalisi sulla riduzione del dolore: confronto tra plasma ricco di piastrine e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura tratta da McLarnon & Heron et al. ⁽¹⁰⁸⁾

Tabella 24. Valutazione della certezza dell'evidenza derivata da una revisione sistematica con metanalisi, secondo l'approccio GRADE: confronto tra plasma ricco di piastrine e corticosteroidi articolari sugli esiti relativi all'intensità del dolore, alla funzionalità e agli eventi avversi nell'artrosi del ginocchio.

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto ai corticosteroidi articolari?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	CS	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione del dolore (valutato con: WOMAC/VAS gerarchia predefinita)												
(13 settimane o 3 mesi)												
7 (76, 200, 202, 204-206)	studi randomizzati (397 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,51 DS in favore di PRP (IC 95%: da 0,90 a 0,12 in meno)		⊕⊕○○ Bassa ^a	CRITICO		
(24 settimane o 6 mesi)												
7 (76, 200-204, 206)	studi randomizzati (470 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,78 DS in favore di PRP (IC 95%: da 1,34 a 0,23 in meno)		⊕⊕○○ Bassa ^b	CRITICO		
(52 settimane o 12 mesi)												
2 (76, 200)	studi randomizzati (155 partecipanti)	non importante	Molto serio	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DMS -1,12 DS in favore di PRP (IC 95%: da 3,34 in meno a 1,09 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^c	CRITICO		
Riduzione del dolore, sottogruppo: LP-PRP vs. LR-PRP (6 mesi; valutato con: WOMAC/VAS gerarchia predefinita)												
LP-PRP												
3 (76, 201, 202)	studi randomizzati (190 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,61 DS in favore di PRP (IC 95%: da 0,92 a 0,29 in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ^d	CRITICO		

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto ai corticosteroidi articolari?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	CS	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
LR-PRP												
5 (200, 203-206)	studi randomizzati (360 partecipanti)	non importante	Molto serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,98 DS in favore di PRP (IC 95% da 1,79 a 0,17 in meno)		⊕○○○ Molto Bassa ^c		CRITICO	
Riduzione del dolore, sottogruppo: iniezione singola o tripla (6 mesi, valutato con: WOMAC/VAS gerarchia predefinita)												
Iniezione singola di PRP												
5 (200-203, 205)	studi randomizzati (370 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,52 DS in favore di PRP (IC 95% a 1,11 in meno a 0,07 in più)		⊕⊕○○ Bassa ^f		CRITICO	
Triple iniezioni di PRP												
3 (76, 204, 206)	studi randomizzati (150 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,94 DS in favore di PRP (IC 95% da 1,31 a 0,58 in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ^g		CRITICO	
Riduzione del dolore, sottogruppo: KL 1-2, 2-3, 3-4, tutti i gradi (6 mesi, valutato con: WOMAC/VAS gerarchia predefinita)												
KL 1-2 (artrosi lieve)												
2 (76, 203)	studi randomizzati (183 partecipanti)	non importante	Molto serio	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,18 DS in favore di PRP (IC 95% da 1,34 in meno a 0,98 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^h		CRITICO	
KL 2-3 (artrosi lieve-moderata)												

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto ai corticosteroidi articolari?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	CS	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
4 (200, 201, 204, 205)	studi randomizzati (272 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -1,00 DS in favore di PRP (IC 95% da 1,25 a 0,74 in meno)		⊕⊕⊕○ Moderata ⁱ		CRITICO	
KL 3-4 (artrosi avanzata)												
2 (202, 206)	studi randomizzati (95 partecipanti)	non importante	Molto serio	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -1,32 DS in favore di PRP (IC 95% da 3,42 in meno a 0,78 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^j		IMPORTANTE	
Tutti i gradi KL												
8 (76, 200-206)	studi randomizzati (550 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Serio	Nessuno	Metanalisi DMS: -0,82 DS in favore di PRP (IC 95% da 1,31 a 0,33 in meno)		⊕⊕○○ Bassa ^k			
Funzionalità fisica (24 settimane o 6 mesi; valutato con: sottoscala WOMAC Funzionalità fisica, scala 0-68)												
3	studi randomizzati (Non riportati i numeri dei partecipanti)	non importante	Molto serio	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DM: -5,47 punti in favore di PRP (IC 95% da 13,80 in meno a 2,86 in più)		⊕○○○ Molto Bassa ^l		CRITICO	
Funzione sportiva e attività fisica (13 settimane o 3 mesi; valutato con: KOOS Sport Score, 0-100)												
2 (202, 204)	studi randomizzati (131 partecipanti)	non importante	non importante	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DM: +5,47 punti in favore di PRP (IC 95% da 0,06 in meno a 11,00 in più)		⊕⊕○○ Bassa ^m		IMPORTANTE	
Funzione sportiva e attività fisica (24 settimane o 6 mesi; valutato con: KOOS Sport Score, 0-100)												

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto ai corticosteroidi articolari?												
Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	CS	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
2 (202, 204)	studi randomizzati (131 partecipanti)	non importante	Serio	non importante	Molto serio	Nessuno	Metanalisi DM: +9,70 punti in favore di PRP (IC 95% da 0,45 in meno a 19,85 in più)				⊕○○○ Molto Bassa ⁿ	IMPORTANTE
Rigidità articolari (24 settimane o 6 mesi; valutato con: sottoscala WOMAC rigidità, scala 0-8)												
3	studi randomizzati (Non riportati i numeri dei partecipanti)	Seria	non importante	non importante	non importante	Nessuno	Metanalisi DM: -1,95 punti in favore di PRP (IC 95% da 2,30 a 1,59 in meno)				⊕⊕⊕○ Moderata ^o	IMPORTANTE
Eventi avversi gravi												
4 (76, 202, 204, 206)	studi randomizzati (Non riportati i numeri dei partecipanti)	Serio	Non importante	Non importante	Molto seria	Nessuno	<p>Joshi et al. 2017⁽²⁰²⁾ Nessun paziente ha riportato effetti avversi all'iniezione né al controllo.</p> <p>Naderi et al. 2018⁽²⁰⁴⁾ Non sono state osservate complicazioni gravi legate alle iniezioni durante il periodo di trattamento e di follow-up.</p> <p>Uslu et al (2018)⁽²⁰⁶⁾ Eventi avversi gravi non riportato</p> <p>Huang et al. 2019⁽⁷⁶⁾ PRP e corticosteroidi intra-articolari: nessuno dei pazienti ha presentato trombosi venose profonde né infezione.</p>				⊕○○○ Molto Bassa ^p	CRITICO

Nei pazienti con artrosi del ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine (PRP) dovrebbe essere preferita rispetto ai corticosteroidi articolari?

Valutazione della certezza							Numeri di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Mancanza di trasferibilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PRP	CS	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Eventi avversi locali

4 (76, 202, 204, 206)	studi randomizzati (Non riportato il numero di partecipanti)	Serio	Non importante	Non importante	Molto seria	Nessuno	<p>Joshi et al. 2017⁽²⁰²⁾ Nessun paziente ha riportato effetti avversi all'iniezione o al controllo.</p> <p>Naderi et al. 2018⁽²⁰⁴⁾ Le complicazioni locali sono state gli effetti collaterali più frequenti segnalati dai pazienti. Complicazioni minori, come dolore moderato, gonfiore e lieve versamento, si sono verificate a seguito di iniezioni intra-articolari ripetute. Dati non riportati.</p> <p>Uslu et al. 2018⁽²⁰⁶⁾ È stato riportato un lieve eritema al ginocchio in un paziente del singolo gruppo PRP, che è regredito in sei ore. Non sono stati riportati né gonfiore né dolore locale.</p> <p>Huang et al. 2019⁽⁷⁶⁾ PRP e CS intra-articolari: nessuno dei pazienti ha avuto febbre bassa. Complicazioni lievi come dolore, nausea e vertigini, di breve durata (alleviate dopo 24 o 48 ore), sono state osservate: PRP: 5 partecipanti (4,2%) Corticosteroidi intra-articolari: 3 partecipanti (2,5%)</p>	⊕○○○ Molto Bassa ^q	CRITICO
--------------------------	--	-------	----------------	----------------	-------------	---------	---	----------------------------------	---------

^a La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica elevata, $I^2 = 72\%$); -1 imprecisione (IC include sia valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante ($\leq -0,37$) sia con un beneficio non clinicamente importante ($-0,12$)).

^b La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica elevata, $I^2 = 88\%$); -1 imprecisione (IC include sia valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante ($-0,23$)).

- ^c. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 4 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 97\%$); -2 imprecisione (IC molto ampio, includendo l'assenza di effetto e valori inferiori e superiori alla MID).
- ^d. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per -1 imprecisione (IC compatibile sia con beneficio clinicamente rilevante sia con beneficio irrilevante; -0,29).
- ^e. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità statistica molto elevata, $I^2 = 92\%$); -1 imprecisione (IC attraversa la MID: compatibile sia con beneficio clinicamente rilevante sia con beneficio non clinicamente importante; limite superiore -0,17)
- ^f. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica elevata, $I^2 = 87\%$); -1 imprecisione (IC ampio, include l'assenza di effetto e attraversa la MID: compatibile con beneficio clinicamente rilevante o effetto nullo)
- ^g. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per -1 imprecisione (numero di studi limitato e campione complessivo ridotto rispetto alle informazioni ottimali, pur con IC interamente oltre la MID).
- ^h. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 4 livelli per: 2 incoerenza (eterogeneità molto elevata, $I^2 = 93\%$); -2 imprecisione (IC molto ampio e compatibile con un beneficio clinicamente rilevante, assenza di effetto e possibile effetto sfavorevole clinicamente rilevante, rispetto alla MID).
- ⁱ. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per: -1 imprecisione (informazioni complessive limitate per numero di studi e campione complessivo, pur con IC interamente oltre la MID)
- ^j. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 4 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità molto elevata, $I^2 = 93\%$); -2 imprecisione (IC molto ampio e compatibile con beneficio clinicamente rilevante, assenza di effetto e possibile effetto sfavorevole clinicamente rilevante rispetto alla MID)
- ^k. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica elevata, $I^2 = 87\%$); -1 imprecisione (IC compatibile sia con beneficio clinicamente rilevante sia con beneficio irrilevante; limite superiore -0,33).
- ^l. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 4 livelli per: -2 incoerenza (eterogeneità molto elevata, $I^2 = 97\%$); -2 imprecisione (IC molto ampio, include l'assenza di effetto e supera la MID in entrambe le direzioni; informazioni complessive limitate e reporting incompleto)
- ^m. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 2 livelli per: -2 imprecisione (IC include l'assenza di effetto e attraversa la MID del KOOS = 10 punti; compatibile con beneficio clinicamente rilevante o effetto nullo; informazioni complessive limitate, 2 studi e campione ridotto)
- ⁿ. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -1 incoerenza (eterogeneità statistica moderata-elevata, $I^2 = 69\%$); -2 imprecisione (IC ampio, che attraversa sia la soglia di rilevanza clinica sia l'assenza di effetto, con campione limitato).
- ^o. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 1 livello per: -1 rischio di bias per reporting incompleto.
- ^p. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 imprecisione (eventi rari e l'assenza di stime affidabili dell'effetto); -1 rischio di bias (reporting incompleto degli eventi).
- ^q. La certezza dell'evidenza è stata declassata di 3 livelli per: -2 imprecisione (eventi rari o riportati in modo non sistematico, assenza di stime quantitative affidabili); -1 rischio di bias (reporting incompleto e non standardizzato degli eventi).

Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a -0,37 deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa -0,9 punti su una scala VAS da 0 a 10.

Per gli esiti continui espressi come differenza media (DM), sono state utilizzate le soglie di MID riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. per ciascun punteggio: 6,4 punti su 96 per l'indice totale WOMAC, 5 punti su 20 per il sottopunteggio dolore WOMAC, 0,6 punti su 8 per il sottopunteggio di rigidità WOMAC, 4,6 punti su 68 per il sottopunteggio di funzione WOMAC e 10 punti su 100 per le sottoscale KOOS.

Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR < 0,80 indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori > 1,25 indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.

PRP: plasma ricco di piastrine; CS: corticosteroidi intra-articolari; DS: deviazione standard; RR: rischio relativo; IC: intervallo di confidenza; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; RCT: studio controllato randomizzato (Randomized Controlled Trial); VAS: Visual Analog Scale (scala analogica visiva del dolore); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Riduzione del dolore per il tipo di PRP: LP-PRP vs. LR-PRP (6 mesi)

McLarnon & Heron et al. ⁽¹⁰⁸⁾ hanno condotto una metanalisi sulla riduzione del dolore in base al tipo di PRP impiegato (leukocyte-poor PRP [LP-PRP] e leukocyte-rich PRP [LR-PRP]).

Tre RCT indicano mostrano che l'LP-PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DMS $-0,61$; IC 95% $-0,92$ a $-0,29$; $I^2 = 16\%$) (Figura 29). L'IC non include il valore nullo, ma attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = $-0,37$ DS), risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio non clinicamente importante. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è moderata, declassata per imprecisione (Tabella 24).

Cinque RCT mostrano che il LR-PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DMS $-0,98$; IC 95% $-1,79$ a $-0,17$; $I^2 = 92\%$) (Figura 29). Sebbene la stima puntuale suggerisca un effetto di maggiore entità, l'IC attraversa la MID ed è molto ampio, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un beneficio di entità minima o trascurabile. Inoltre, l'eterogeneità è molto elevata. Pertanto, l'importanza clinica dell'effetto è incerta. La certezza dell'evidenza è molto bassa, declassata per incoerenza molto seria e imprecisione (Tabella 24).

Gli autori della revisione sistematica ⁽¹⁰⁸⁾ hanno osservato un effetto apparentemente maggiore del LR-PRP rispetto a quello del LP-PRP. Tuttavia, tale differenza non risulta statisticamente significativa tra i due tipi di preparazione. Sottolineano che il LR-PRP presenta una maggiore concentrazione di mediatori proinfiammatori, mentre il LP-PRP è relativamente più ricco di mediatori antinfiammatori, e che esiste un dibattito aperto su quale profilo biologico sia più favorevole. Da un lato, è stato ipotizzato che una fase iniziale proinfiammatoria possa essere rilevante per i processi rigenerativi; dall'altro, una maggiore componente antinfiammatoria potrebbe risultare più vantaggiosa per il controllo dei sintomi. Sebbene i risultati complessivi sembrano supportare la prima ipotesi, gli stessi autori evidenziano che tali conclusioni richiedono ulteriori studi e, allo stato attuale delle evidenze, non consentono di identificare con certezza un tipo di PRP clinicamente superiore all'altro.

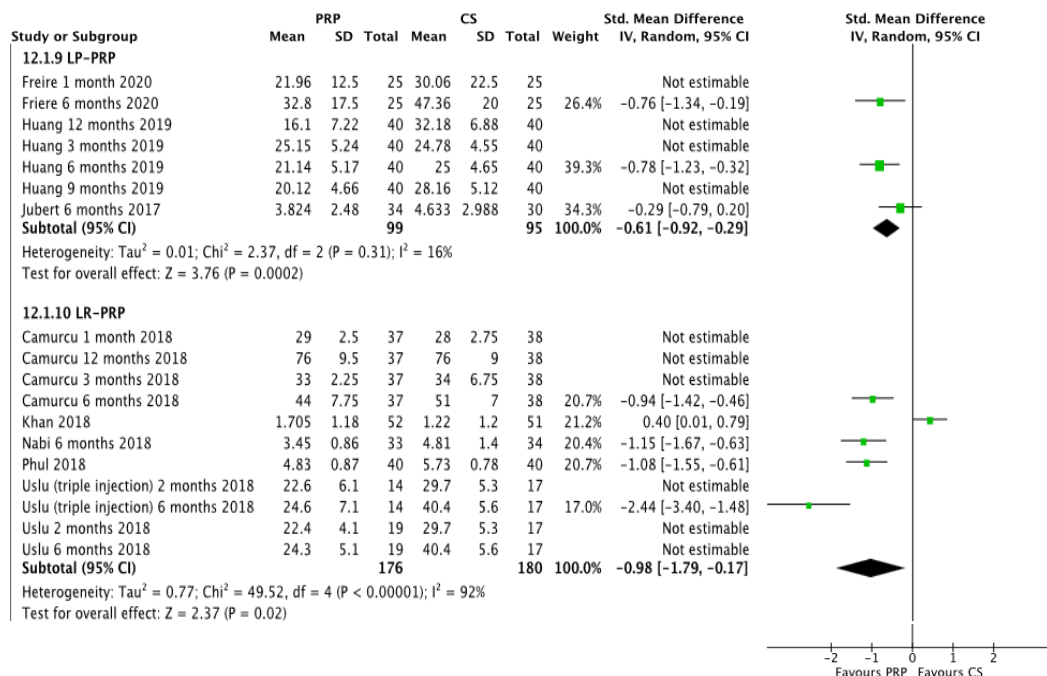


Figura 29. Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base al tipo di PRP: Leukocyte-poor (LP) vs. Leukocyte-rich (LR).

Figura tratta da McLarnon & Heron et al. ⁽¹⁰⁸⁾

Riduzione del dolore in base al numero di iniezioni di PRP: singola vs. multiple

McLarnon & Heron et al. ⁽¹⁰⁸⁾ hanno valutato l'effetto del PRP sulla riduzione del dolore in base al numero di iniezioni (singola vs multiple) rispetto ai corticosteroidi intra-articolari.

Per quanto riguarda la somministrazione con singola iniezione, la metanalisi di cinque RCT mostra una riduzione del dolore non statisticamente significativa del PRP rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DMS -0,52; IC 95%: da -1,11 a 0,07; I² = 87%). L'IC include sia un beneficio clinicamente rilevante sia l'assenza di effetto sia un possibile lieve peggioramento. Pertanto, l'effetto del PRP dopo una singola iniezione è clinicamente incerto. Inoltre, l'elevata eterogeneità tra gli studi limita l'affidabilità della stima complessiva. La certezza dell'evidenza è bassa, principalmente per incoerenza e imprecisione (Tabella 24).

Al contrario, nei regimi con iniezioni triple di PRP, le evidenze di tre RCT indicano che il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DMS -0,94; IC 95% -1,31 a -0,58; I² = 12%). L'IC non include l'assenza di effetto ed è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica (MID -0,37 DS), indicando un beneficio clinicamente rilevante, compatibile con una riduzione del dolore di entità moderata. La certezza dell'evidenza è moderata, declassata per l'imprecisione legata al numero limitato di studi e di partecipanti (Tabella 24).

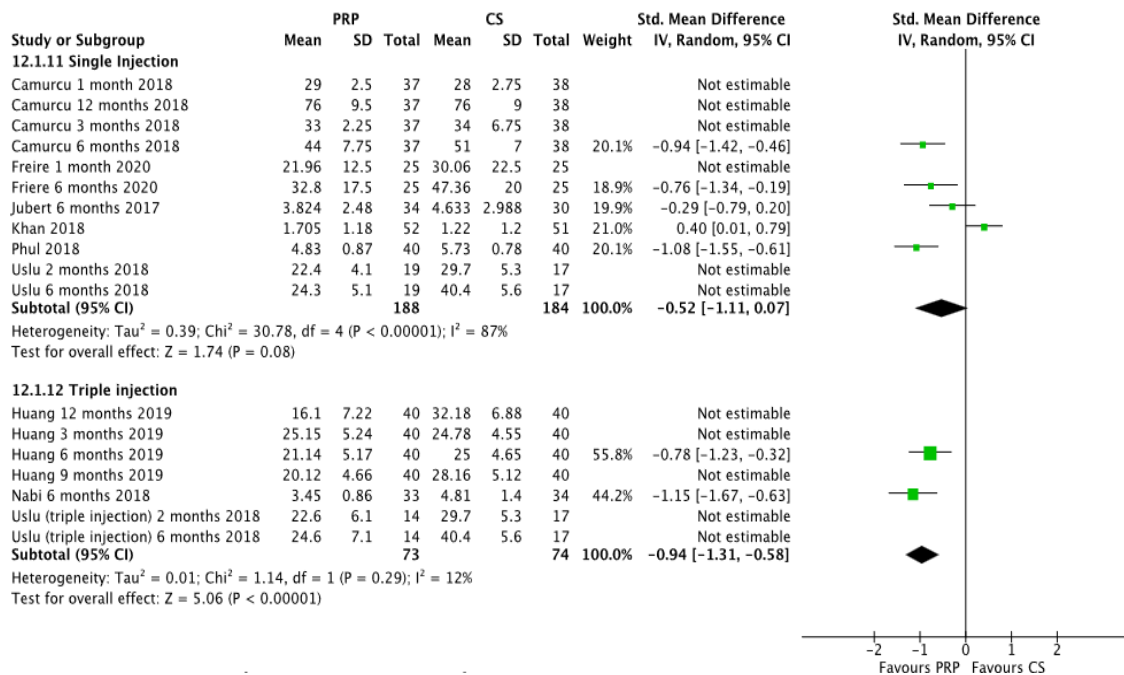


Figura 30. Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base al numero di iniezioni di PRP: singola vs. multiple.

Figura ripresa da McLarnon & Heron. ⁽¹⁰⁸⁾

Riduzione del dolore in base alla severità radiografica (classi Kellgren–Lawrence)

Nel confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari per la riduzione del dolore a 6 mesi, l'effetto varia in base alla severità radiografica dell'artrosi del ginocchio, secondo la classificazione di Kellgren–Lawrence (KL), come riportato nella revisione sistematica con metanalisi di McLarnon & Heron. ⁽¹⁰⁸⁾

Nei partecipanti con artrosi di grado lieve (KL 1–2), l'effetto del PRP rispetto ai corticosteroidi è molto incerto (2 RCT; DMS -0,18; IC 95% da -1,34 a 0,98; I² = 93%). L'IC è molto ampio e include sia benefici clinicamente rilevanti sia l'assenza di effetto o un possibile effetto sfavorevole. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. (Figura 31). In considerazione dell'incoerenza molto seria e dell'imprecisione, la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa (Tabella 24).

Nei partecipanti affetti da artrosi di grado lieve–moderato (KL 2–3), il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (4 RCT [136 PRP vs. 136 corticosteroidi]; DMS: -1,00; IC 95% -1,25 a -0,74; I² = 0%) (Figura 31). In questo sottogruppo, la stima puntuale e il relativo IC risultano interamente oltre la soglia di rilevanza clinica (MID), senza evidenza di eterogeneità statistica,

indicando un beneficio clinicamente rilevante di entità moderata o superiore. La certezza dell'evidenza è stata valutata come moderata (Tabella 24).

Nei pazienti con artrosi di grado moderato–severo (KL 3–4), l'effetto del PRP è molto incerto (2 RCT; DMS $-1,32$; IC 95% $-3,42$ a $0,78$; $I^2 = 93\%$) (Figura 31). L'IC è molto ampio e include sia un beneficio clinicamente rilevante sia l'assenza di effetto sia un possibile effetto sfavorevole. Inoltre, è presente un'eterogeneità molto elevata. La certezza dell'evidenza è molto bassa a causa di elevata incoerenza e imprecisione (Tabella 24).

Considerando complessivamente i partecipanti con artrosi del ginocchio indipendentemente dal grado radiografico (KL 1–4), il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (DMS: $-0,82$; IC 95% $-1,31$ a $-0,33$; $I^2 = 87\%$) (Figura 31). La stima aggregata dell'effetto indica una tendenza favorevole al PRP. Tuttavia, l'IC include sia un beneficio clinicamente rilevante (oltre alla MID di $-0,37$ DS) sia un beneficio non clinicamente importante ($-0,33$). Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. Inoltre, l'analisi complessiva è caratterizzata da un'elevata eterogeneità statistica, indicativa di una marcata variabilità dell'effetto tra gli studi, plausibilmente correlata alle differenze nella severità radiografica dell'artrosi. La certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa, con declassamento per incoerenza e imprecisione (Tabella 24).

Di conseguenza, pur in presenza di un effetto medio favorevole, la fiducia nella stima complessiva è limitata e l'interpretazione clinica deve considerare che il beneficio del PRP non è uniforme lungo l'intero spettro di severità radiografica, risultando più consistente nei pazienti con artrosi di grado intermedio (KL 2–3).

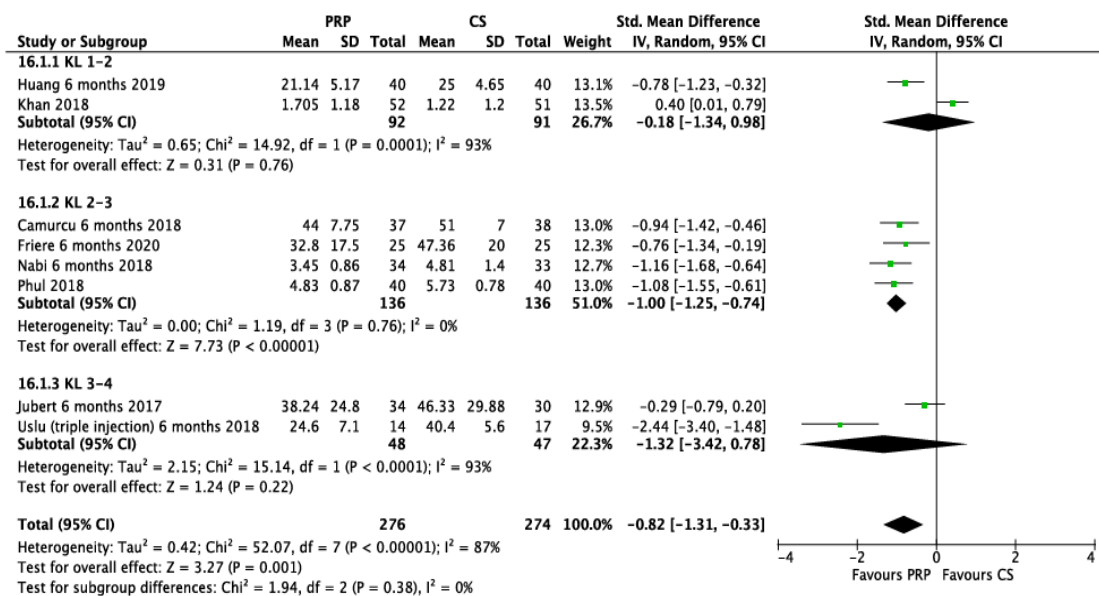


Figura 31 Metanalisi sulla riduzione del dolore tra PRP e corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio, in base alla severità radiografica secondo le classi di Kellgren-Lawrence.

Figura ripresa da McLarnon & Heron. ⁽¹⁰⁸⁾

XXX. Funzionalità fisica (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)

La revisione sistematica con metanalisi di McLarnon & Heron ⁽¹⁰⁸⁾ ha valutato l'effetto del PRP rispetto ai corticosteroidi intra-articolari sulla funzione fisica nei partecipanti con artrosi del ginocchio. In particolare, la funzione fisica generale è stata misurata a 6 mesi mediante il sottoscala WOMAC funzionalità fisica (scala 0-68), mentre la funzione sportiva e l'attività fisica sono state valutate a 6 mesi mediante il KOOS Sports Score (scala 0-100; punteggi più elevati indicano una migliore funzione). Ai fini della presente sintesi sono stati considerati i timepoint a 3 e 6 mesi.

WOMAC funzionalità fisica

Per la funzione fisica misurata con il WOMAC a 6 mesi, la stima aggregata dell'effetto è pari a DM -5,47 (IC 95% -13,80 a 2,86), con eterogeneità molto elevata ($I^2 = 97\%$). Non emerge evidenza di un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. L'IC è ampio e include sia un possibile beneficio clinicamente rilevante sia l'assenza di effetto. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa a causa di incoerenze e imprecisioni molto serie (Tabella 24). Si segnala inoltre che gli autori della revisione sistematica non hanno fornito il forest plot relativo a questa metanalisi, il che limita la possibilità di valutare il contributo di ciascun studio. ⁽¹⁰⁸⁾

KOOS Sports Score

Le evidenze relative alla funzione sportiva e all'attività fisica, valutate mediante il KOOS Sports Score, non consentono di stabilire se il PRP migliori la funzione fisica rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. A 3 mesi, la metanalisi di 2 RCT (131 partecipanti) mostra una differenza statisticamente non significativa nella riduzione del dolore, con DM pari a +5,47 punti (IC 95% da -0,06 a +11,00; $p = 0,05$; $I^2 = 29\%$). Anche a 6 mesi, sulla base di 2 RCT (131 partecipanti), la DM non è statisticamente significativa (DM: +9,70 punti; IC 95% da -0,45 a +19,85; $p = 0,06$; $I^2 = 69\%$) (Figura 32).

Considerando una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a +10 punti su una scala 0-100, gli IC sono ampi e includono l'assenza di effetto e superano la MID, risultando compatibili sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto nullo o sfavorevole. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta sia a 3 mesi sia a 6 mesi. La certezza dell'evidenza resta bassa a 3 mesi e molto bassa a 6 mesi. (Tabella 24).

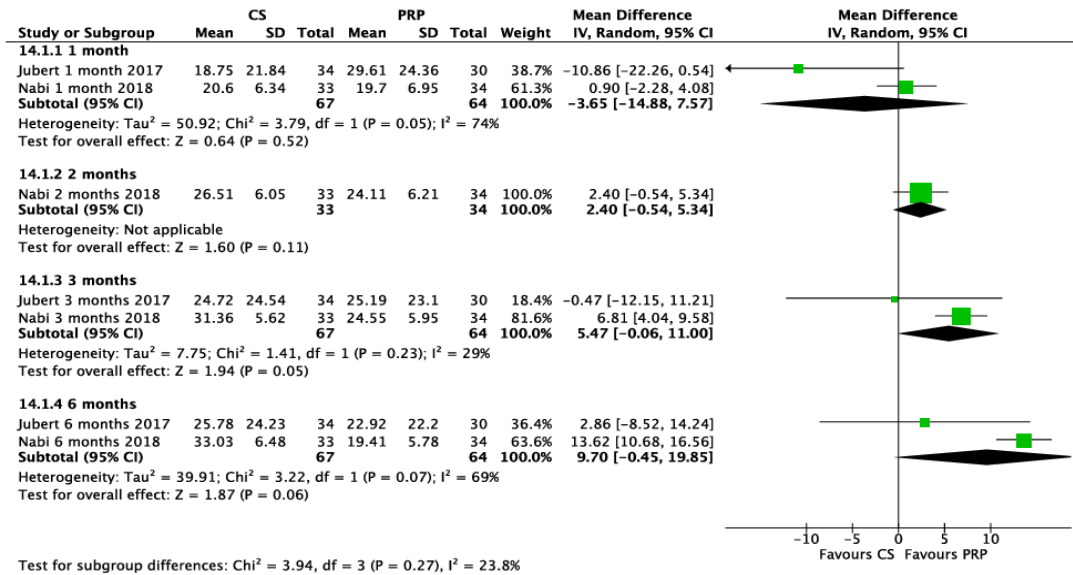


Figura 32. Metanalisi sulla funzione sportiva e sull'attività fisica, valutate con il KOOS, tra il PRP e i corticosteroidi intra-articolari nei partecipanti con artrosi del ginocchio.

Figura riprodotta da McLarnon & Heron. ⁽¹⁰⁸⁾. PRP: plasma ricco di piastrine; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS).

XXXI. Rigidità articolari (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)

Nella revisione sistematica con metanalisi di McLarnon & Heron ⁽¹⁰⁸⁾ l'effetto del PRP rispetto ai corticosteroidi intra-articolari sulla rigidità articolare a 6 mesi è stato valutato mediante il sottoscala WOMAC stiffness (0–8, punteggi più bassi indicano minore rigidità).

La metanalisi mostra una riduzione della rigidità articolare a favore del PRP rispetto ai corticosteroidi intra-articolari (MD -1,95; IC 95% -2,30 a -1,59), con assenza di eterogeneità statistica tra gli studi inclusi (I² = 0%). L'entità dell'effetto e l'IC95% superano la soglia di rilevanza clinica adottata per la sottoscala WOMAC stiffness (MID ≈ 0,6 punti su 8), indicando un beneficio clinicamente rilevante. Pertanto, il PRP probabilmente riduce la rigidità articolare in modo clinicamente rilevante rispetto ai corticosteroidi intra-articolari a 6 mesi. La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata, con il declassamento per il rischio di un bias serio. Tale valutazione è motivata da limitazioni nel reporting della metanalisi, poiché gli autori non riportano il numero di partecipanti per alcuni studi inclusi e non forniscono il forest plot completo, impedendo la verifica dell'effettiva dimensione del campione, del peso dei singoli studi e della precisione complessiva della stima. Non sono emerse ulteriori limitazioni rilevanti per il rischio di bias o di incoerenza (Tabella 24).

3.3.4.6. Effetti indesiderati (rischi) del plasma ricco di piastrine (vs. corticosteroidi intra-articolari) nell'artrosi del ginocchio

Le evidenze sugli eventi avversi derivano da revisione sistematica di McLarnon & Heron⁽¹⁰⁸⁾, che include otto RCT. Tuttavia, i dati non sono stati combinati né riportati individualmente. Gli autori della revisione sistematica hanno riportato che i dati sugli eventi avversi sono stati segnalati in 4 studi (50%) inclusi e che non sono state registrate complicazioni gravi.

Nei pochi studi che riportano dati di sicurezza, gli eventi avversi totali associati sia al PRP sia ai corticosteroidi intra-articolari risultano rari, di lieve entità e autolimitanti. Gli effetti più frequentemente descritti sono dolore locale transitorio, gonfiore articolare, rigidità e, occasionalmente, sintomi aspecifici (nausea, capogiri), generalmente risolti entro 24–48 ore.

XXXII. Eventi avversi gravi (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)

Nel confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari, gli eventi avversi gravi sono stati riportati negli studi inclusi e, nella maggior parte dei casi, non sono stati osservati. Il numero di eventi e di partecipanti è limitato e non consente di escludere differenze clinicamente rilevanti tra i gruppi. Inoltre, in alcuni studi la segnalazione degli eventi avversi risulta incompleta.

Secondo il metodo GRADE, queste limitazioni comportano un declassamento molto serio per imprecisione, dovuto alla rarità degli eventi e all'ampia incertezza nella stima dell'effetto, nonché un ulteriore declassamento per il rischio di bias legato a un reporting incompleto degli esiti di sicurezza. Di conseguenza, la certezza dell'evidenza è molto bassa. Non è quindi possibile stabilire conclusioni robuste sulla comparativa sicurezza del PRP rispetto ai corticosteroidi intra-articolari per questo specifico esito (Tabella 24).

XXXIII. Eventi avversi locali (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)

Nel confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari, gli eventi avversi locali riportati nei quattro studi inclusi risultano generalmente lievi e transitori. Alcuni studi non hanno rilevato eventi avversi, mentre altri descrivono dolore, gonfiore o lieve eritema locale, generalmente risolti entro 24–48 ore. In un solo studio sono riportate percentuali di eventi avversi lievi (PRP 4,2% vs corticosteroidi 2,5%); nella maggior parte dei casi i dati quantitativi non sono riportati.

La valutazione del profilo di sicurezza locale è fortemente limitata dal reporting incompleto, dall'assenza di denominatori in ulteriori studi e dalla mancata standardizzazione degli esiti di sicurezza. Secondo il metodo GRADE, tali limitazioni comportano un declassamento per rischio di bias e un declassamento molto serio per imprecisione, dovuti all'assenza di stime affidabili e alla scarsità di eventi riportati.

Di conseguenza, la certezza dell'evidenza è molto bassa. Non è possibile stabilire con affidabilità se esistano differenze clinicamente rilevanti nel profilo di sicurezza locale tra PRP e corticosteroidi intra-articolari (Tabella 24).

3.3.4.7. Bilancio degli effetti del plasma ricco di piastrine (vs. placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Il corpo complessivo delle evidenze disponibili sul PRP intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio è ampio per numero di studi, ma limitato per affidabilità, coerenza e precisione delle stime, in particolare nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari. La maggior parte delle metanalisi è caratterizzata da eterogeneità elevata, intervalli di confidenza ampi e una certezza dell'evidenza prevalentemente bassa o molto bassa per diversi esiti critici, soprattutto per la funzionalità fisica e la sicurezza.

Nel confronto con il placebo, il PRP mostra un effetto sintomatico favorevole sul dolore, più consistente a medio termine, mentre gli effetti sulla funzionalità fisica risultano incerti. Nel confronto con i corticosteroidi intra-articolari, che rappresentano il trattamento più utilizzato nella pratica clinica, i risultati sono più eterogenei e appaiono influenzati dalla severità radiografica dell'artrosi, dal regime di somministrazione e dal tempo di follow-up (Tabella 25).

Confronto tra PRP e placebo

Le evidenze indicano che il PRP:

- Probabilmente riduce il dolore a 6 mesi, misurato con VAS, con un beneficio clinicamente rilevante e una certezza moderata.
- Potrebbe ridurre il dolore a 3 e 6 mesi, misurato con la sottoscala WOMAC dolore; tuttavia, l'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica e non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante (certezza molto bassa).
- Potrebbe ridurre il punteggio WOMAC totale a 12 mesi, ma la rilevanza clinica del beneficio è incerta (certezza molto bassa).
- Potrebbe non differire dal placebo sulla funzione fisica a 3 e 6 mesi; l'entità dell'effetto è molto incerta (certezza molto bassa).
- Probabilmente riduce la rigidità a breve termine; tuttavia, a medio termine l'importanza clinica del beneficio resta incerta e la certezza dell'evidenza è molto bassa.

Nel complesso, gli effetti desiderabili nel confronto con placebo risultano prevalentemente sintomatici, con maggiore coerenza per la riduzione del dolore a medio termine, ma con ampia incertezza per diversi esiti e timepoint (Tabella 25).

Confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari

Le evidenze indicano che il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi a 3 e 6 mesi. Tuttavia, non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. La certezza dell'evidenza è bassa.

Un beneficio clinicamente rilevante e statisticamente significativo è stato osservato nei sottogruppi con iniezioni multiple (tripla somministrazione) e nei pazienti con artrosi di grado lieve-moderato (KL 2-3), con certezza dell'evidenza moderata. Tuttavia, tali risultati derivano da un numero limitato di studi e non risultano coerenti tra i sottogruppi.

Funzionalità fisica e rigidità

Le evidenze mostrano che il PRP potrebbe non differire in termini di funzione fisica o di attività sportiva. Tuttavia, gli effetti del PRP sulla funzionalità fisica, valutata mediante WOMAC o KOOS, risultano incerti sia rispetto al placebo sia rispetto ai corticosteroidi. Le stime sono caratterizzate da IC ampi che includono l'assenza di effetto, da elevata eterogeneità e da una certezza dell'evidenza molto bassa.

Per la rigidità articolare (WOMAC stiffness), il PRP probabilmente riduce la rigidità in modo clinicamente rilevante a 6 mesi (certezza moderata). Tuttavia, questo esito isolato non è sufficiente a modificare il giudizio complessivo sugli effetti desiderabili, data l'incertezza sul dolore e sulla funzione fisica.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono un beneficio del PRP a medio termine, prevalentemente sintomatico, legato alla riduzione del dolore e della rigidità, più che a un miglioramento strutturale e sostenuto della funzionalità fisica.

Rischi ed effetti indesiderabili

Le evidenze sugli eventi avversi sono limitate e, in larga parte, descrittive. Nel confronto con il placebo, il rischio di eventi avversi rispetto al PRP potrebbe non differire. Tuttavia, l'IC è ampio e compatibile sia con un aumento sia con una riduzione del rischio, il che comporta un'elevata incertezza sulla reale entità dell'effetto (Tabella 25).

Gli eventi avversi gravi risultano rari o non osservati, ma la valutazione è fortemente limitata dalla bassa numerosità campionaria, dalla rarità degli eventi e dal reporting incompleto e non standardizzato.

Gli eventi avversi locali riportati sono generalmente lievi e transitori (dolore, gonfiore, rigidità post-iniezione). Nel confronto con i corticosteroidi, il PRP sembra avere un buon profilo di sicurezza, ma i

dati sono insufficienti per una valutazione comparativa robusta. Nel complesso, la certezza dell'evidenza sulla sicurezza è bassa e non consente conclusioni definitive sulle differenze clinicamente rilevanti nel profilo di rischio. (Tabella 25).

Bilancio complessivo benefici–rischi

Considerando congiuntamente benefici e rischi e attribuendo maggiore peso al confronto con i corticosteroidi intra-articolari, trattamento di riferimento nella pratica clinica, il bilancio complessivo del PRP nella popolazione generale con artrosi del ginocchio risulta probabilmente favorevole al trattamento con PRP (Tabella 25).

Considerando congiuntamente le evidenze disponibili, emerge che il PRP intra-articolare è associato a benefici clinicamente rilevanti in sottogruppi selezionati, in particolare nei pazienti con artrosi di grado lieve–moderato (KL 2–3) e trattati con regimi di PRP multi-iniettivi, in particolare con triple iniezioni, nei quali il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto ai corticosteroidi, con una certezza dell'evidenza moderata. Inoltre, rispetto al placebo, è stato osservato un beneficio sintomatico a medio termine sul dolore misurato con la VAS, con una certezza dell'evidenza moderata. Tuttavia, non sono disponibili evidenze solide di un miglioramento funzionale strutturato e sostenuto nel tempo, e molti esiti funzionali risultano caratterizzati da imprecisione e incoerenza.

Per quanto riguarda la sicurezza, non emergono segnali di un aumento di eventi avversi gravi; gli eventi riportati sono prevalentemente lievi e transitori. Tuttavia, la certezza dell'evidenza è bassa o molto bassa a causa della rarità degli eventi e del reporting incompleto.

Alla luce di tali elementi, gli effetti desiderabili possono essere classificati come di piccola entità, con una maggiore probabilità di beneficiare nei pazienti selezionati. Gli effetti indesiderabili appaiono irrilevanti, pur in presenza di un'incertezza residua. Nel complesso, il bilancio benefici–rischi appare probabilmente favorevole, in particolare nei pazienti con artrosi di grado lieve–moderato, quando il PRP è somministrato secondo regimi multi-iniettivi e l'obiettivo terapeutico prioritario è il controllo sintomatico del dolore a medio termine.

Tabella 25. Panoramica del bilanciamento tra benefici e rischi degli esiti critici nel complesso delle prove di evidenza (confronto tra plasma ricco di piastrine (PRP) e placebo, o tra PRP e corticosteroidi intra-articolari, per l'artrosi del ginocchio).

Esito (strumento di misura; MID; follow-up)	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
Effetti Desiderati (BENEFICI)						
<i>Dolore, funzionalità fisica e rigidità (PRP vs. placebo)</i>						
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index; 6,4/96; 3 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	4 RCT; DM: -10,71 (IC 95% -23,71; 2,29); I ² = 97%	Molto bassa	No	Incerto
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index; 6,4/96; 6 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	6 RCT; DM: -12,50 (IC 95% -25,69; 0,69); I ² = 97%	Molto bassa	No	Incerto
Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index; 6,4/96; 12 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	3 RCT; DM: -19,38 (IC 95% -36,04; -2,72); I ² = 93%	Molto bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
<i>Dolore (PRP vs. placebo)</i>						
Dolore (WOMAC pain; 5/20; 3 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	4 RCT; DM: -3,03 (IC95% -5,74; -0,32); I ² = 95%	Molto bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Dolore (WOMAC pain; 5/20; 6 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	5 RCT; DM: -3,08 (IC95% -5,51; -0,65); I ² = 93%	Molto bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Dolore (VAS; 0,9/10; 6 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	4 RCT; DM: -1,91 (IC95% -2,71; -1,10); I ² = 50%	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
<i>Funzionalità fisica (PRP vs. placebo)</i>						
Funzionalità fisica (WOMAC function, 3 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	4 RCT; DM: -6,78 (IC95% -16,89; 3,33); I ² =98%	Molto bassa	No	Incerto
Funzionalità fisica (WOMAC function; 4,6/6; 6 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	5 RCT; DM: -8,03 (IC95% -18,57; 2,51); I ² =98%	Molto bassa	No	Incerto
Rigidità articolare (WOMAC Rigidità; 0,6/8; 3 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	4 RCT; DM: -0,89 (IC95% -1,26; -0,52); I ² =36%	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Rigidità articolare (WOMAC Rigidità; 0,6/8; 6 mesi)	PRP vs placebo	Metanalisi	5 RCT; DM: -1,32 (IC95% -2,59; -0,05); I ² =95%	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
<i>Dolore (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)</i>						
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 3 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	7 RCT; DMS: -0,51 DS (IC 95%: -0,90; -0,12); I ² =72%	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	7 RCT; DMS: -0,78 DS (IC 95% -1,34; -0,23); I ² =88%	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto

Esito (strumento di misura; MID; follow-up)	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 12 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	2 RCT; DMS: -1,12 DS (IC 95% -3,34; 1,09); I ² =97%	Molto Bassa	No	Incerto
Sottogruppi -- Dolore (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)						
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	LP-PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	3 RCT; DMS: -0,61 DS (IC 95% -0,92; -0,29); I ² =16%	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	LR-PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	4 RCT; DMS: -0,98 DS (IC 95% -1,79; -0,17); I ² =92%	Molto bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	Iniezione singola di PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	5 RCT; DMS: -0,52 DS (IC 95% -0,11; 0,07); I ² = 87%	Bassa	No	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	Iniezioni triple di PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	3 RCT; DMS: -0,94 DS (IC 95% -1,31; - 0,58); I ² =12 %	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	(KL 1–2 artrosi lieve) PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	2 RCT; DMS: -0,18 DS (IC 95% -1,34; 0,98); I ² = 93%	Moderata	No	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	(KL 2–3 artrosi lieve - moderata) PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	4 RCT; DMS: -1,00 DS (IC 95% -1,25; -0,74); I ² = 0%	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	(KL 3–4 artrosi avanzata) PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	2 RCT; DMS: -1,32 DS (IC 95% -3,42; 0,78); I ² = 93%	Molto Bassa	No	Incerto
Dolore (WOMAC/VAS; -0,37SD; 6 mesi)	(Tutti i gradi di artrosi KL) PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	8 RCT; DMS: -0,82 DS (IC 95% -1,31; -0,33); I ² = 87%	Bassa	Si – Favorevole al PRP	Incerto
Funzionalità fisica (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)						
Funzionalità fisica (WOMAC Function; 4,6/68 6 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	3 RCT; DMS: -5,47 punti (IC 95% -13,80; 2,86); I ² = 97%	Molto Bassa	No	Incerto
Funzionalità fisica (KOOS Sport Score; 10/100; 3 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	2 RCT; DMS: +5,47 punti (IC 95% -0,06; 11,00); I ² = 29%	Bassa	No	Incerto

Esito (strumento di misura; MID; follow-up)	Confronto	Evidenza da	Effetto	Certezza delle evidenze	Significatività statistica	Entità dell'effetto clinico
Funzionalità fisica (KOOS Sport Score ; 10/100; 6 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	2 RCT; DMS: +9,70 punti (IC 95% -0,45; 19,85); I ² = 69%	Molto Bassa	No	Incerto
Rigidità articolari (WOMAC rigidità; 0,6/8; 6 mesi)	PRP vs. corticosteroidi	Metanalisi	3 RCT; DMS: -1,95 punti (IC 95% -2,30; -1,59); I ² = 0%	Moderata	Si – Favorevole al PRP	Beneficio clinicamente rilevante
Effetti indesiderabili (RISCHI)						
Eventi avversi (PRP vs. placebo)						
Eventi avversi totali	PRP vs placebo	Metanalisi	3 RCT; RR 1,69 (IC95% 0,58; 4,90); I ² =45%	Bassa	No	Incerto
Eventi avversi (PRP vs. corticosteroidi intra-articolari)						
Eventi avversi totali	PRP vs. corticosteroidi	--	--	--	--	--
Eventi avversi gravi	PRP vs. corticosteroidi	Descrittivo	4 RCT; non sono stati osservati eventi avversi gravi.	Molto Bassa	--	Incerto
Eventi avversi locali	PRP vs. corticosteroidi	Descrittivo	4 RCT; sono stati osservati eventi avversi locali rari e lievi-moderati.	Molto Bassa	--	Incerto

^a. Significatività statistica:

“Si” (statisticamente significativo): l’intervallo di confidenza (IC) o l’intervallo di credibilità (ICr) non include il valore nullo (0 per le differenze tra medie; 1 per RR/OR), il che suggerisce un effetto statisticamente significativo.

“No” (non statisticamente significativo): l’IC o l’ICr include il valore nullo, il che indica che l’effetto non è statisticamente significativo.

La significatività statistica è riportata a fini descrittivi e non è stata utilizzata per determinare l’entità clinica dell’effetto né la certezza dell’evidenza, in accordo con i principi del metodo GRADE.

^b. Entità dell’effetto clinico (secondo GRADE e MID):

L’entità dell’effetto clinico è stata valutata indipendentemente dalla significatività statistica, sulla base della posizione della stima puntuale e dell’IC o ICr rispetto alla soglia di rilevanza clinica (MID), in accordo con i principi del metodo GRADE.

Benefici (effetti desiderabili)

- Beneficio non clinicamente importante (nullo o trascurabile): la stima puntuale è inferiore alla MID e l’IC o l’ICr non include valori compatibili con un beneficio clinicamente rilevante.
- Beneficio clinicamente rilevante: la stima puntuale è pari o superiore alla MID e l’IC o l’ICr è interamente oltre la soglia di rilevanza clinica, senza includere effetti non clinicamente importanti.
- Beneficio clinicamente incerto: l’IC o l’ICr include valori sia superiori sia inferiori alla MID, risultando compatibile sia con un beneficio clinicamente rilevante sia con un effetto non clinicamente importante.

Rischi (Effetti indesiderabili)

- Effetti indesiderabili non clinicamente importanti (nullo o trascurabile): l’IC o l’ICr non include un aumento clinicamente rilevante del rischio (ad esempio, non supera la soglia di 1,25).
- Aumento o riduzione clinicamente rilevante degli effetti indesiderabili: la stima puntuale è superiore alla soglia di rilevanza clinica (es. RR > 1,25) e l’IC o l’ICr è interamente oltre tale soglia.
- Effetti indesiderabili clinicamente incerti: l’IC o l’ICr include valori sia compatibili con un aumento clinicamente rilevante del rischio, sia con un effetto non clinicamente importante, sia con l’assenza di effetto.

^c. Per gli esiti continui relativi al dolore e alla funzione fisica, espressi come differenza media standardizzata (DMS), è stata adottata una soglia di rilevanza clinica (MID) pari a $-0,37$ deviazioni standard (DS), come definita nella revisione sistematica di Pereira et al. Tale valore corrisponde a una differenza clinicamente rilevante pari a circa 9 mm su una scala VAS da 0 a 100 mm (assumendo una DS di 25 mm) e a circa $-0,9$ punti su una scala VAS da 0 a 10.

Per gli esiti continui espressi come differenza media (DM), sono state utilizzate le soglie di MID riportate nella revisione sistematica di Filardo et al. per ciascun punteggio: 6,4 punti su 96 per l'indice totale WOMAC, 5 punti su 20 per il sottopunteggio dolore WOMAC, 0,6 punti su 8 per il sottopunteggio di rigidità WOMAC, 4,6 punti su 68 per il sottopunteggio di funzione WOMAC e 10 punti su 100 per le sottoscale KOOS.

^d. Per gli esiti dicotomici, in assenza di MID specifiche, sono state adottate le soglie raccomandate dal metodo GRADE. Valori di RR o OR $< 0,80$ indicano una riduzione clinicamente rilevante del rischio, mentre valori $> 1,25$ indicano un aumento clinicamente rilevante del rischio. Un IC o ICr che attraversa entrambe le soglie (0,80 e 1,25) indica una seria imprecisione, poiché è compatibile sia con un beneficio sia con un aumento clinicamente rilevante del rischio.

PRP: plasma ricco di piastrine; DMS: differenza media standardizzata; DM: differenza media; NMA: network meta-analysis; IC: intervallo di confidenza; ICr: intervallo di credibilità; OR: odds ratio; RR: rischio relativo; MID: soglia di minima differenza clinicamente importante; N: numero; NR: non riportato.

3.3.4.8. Il profilo di costo-efficacia del plasma ricco di piastrine nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Le evidenze economiche dirette che confrontano il PRP con la cura standard sono limitate a un numero ristretto di studi basati su trial clinici, che presentano analisi parziali dei costi e non includono misure formali di costo-efficacia. Non sono stati identificati studi di costo-efficacia che confrontino direttamente il PRP con i corticosteroidi intra-articolari, né è disponibile una revisione sistematica dedicata alla costo-efficacia del PRP.

3.3.4.9. Raccomandazione GRADE/EtD: plasma ricco di piastrine (vs placebo o corticosteroidi) nella popolazione affetta da artrosi del ginocchio

Di seguito sono presentate le raccomandazioni sull'uso del PRP (rispetto al placebo e ai corticosteroidi intra-articolari) nei pazienti con artrosi del ginocchio, elaborate secondo il framework “*Evidence to Decision*” (EtD) dell'approccio GRADE, in conformità al Manuale Metodologico dell'ISS.⁽⁴⁹⁾

Il 5 febbraio 2026, dalle ore 18:00 alle ore 18:00, si è svolta una riunione in cui il panel di esperti ha espresso il proprio grado di accordo sulle raccomandazioni e sui relativi ragionamenti.

Nel corso della riunione dedicata alla formulazione delle raccomandazioni, dopo la presentazione e la discussione delle evidenze e del relativo rationale, il panel ha espresso il proprio grado di accordo sulla direzione e sulla forza delle raccomandazioni, secondo la procedura prevista dal protocollo metodologico.

Per ciascuna raccomandazione è stato raggiunto un livello di accordo pari al 100% dei votanti. Pertanto, non si è reso necessario ricorrere a ulteriori round di votazione né alla riformulazione delle raccomandazioni.

Il consenso unanime ha consentito la definizione della direzione della raccomandazione con una maggioranza superiore all'80% richiesta per la formulazione di una raccomandazione forte, ove applicabile.

Evidence to Decision (EtD) Framework – QUESITO 4

Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari nella gestione e nella prevenzione della progressione della malattia?

POPOLAZIONE:

Persone di età superiore ai 45 anni affette da artrosi del ginocchio

INTERVENTO:

Terapia infiltrativa intra-articolare con plasma ricco di piastrine

CONFRONTO:

Corticosteroidi intra-articolari o placebo

ESITI PRINCIPALI:

Benefici (follow-up di almeno tre mesi)

Progressione all'Imaging

- Radiografico
 - Riduzione dello spazio articolare (Joint Space Narrowing - JSN)
 - Progressione del grado Kellgren-Lawrence
- Risonanza magnetica (ad esempio GEMRIC)

Sostituzione protesica (prevenzione della sostituzione articolare)

- Tempo alla sostituzione articolare
- Sopravvivenza senza protesi articolare

Riduzione del dolore

- Riduzione del dolore (preferibilmente con WOMAC)

Funzionalità

- Disabilità (preferibilmente WOMAC)

Rischi

Rischio di eventi avversi

- Rischio di eventi avversi
- Rischio di infezione articolare/artrite settica

SETTING:	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di reazioni locali (dolore e gonfiore)
	Revisioni sistematiche al più alto livello di evidenza disponibile (RCT, studi osservazionali comparativi prospettici), preferibilmente con metanalisi, con il maggior numero possibile di studi e con evidenze più aggiornate.
CONFLITTO DI INTERESSI:	<p>Il Progetto è stato finanziato dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER). I partecipanti hanno dichiarato i conflitti di interesse prima della formulazione della raccomandazione.</p> <p>Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto delle RBPCA.</p>

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>L'artrosi è una patologia degenerativa delle articolazioni che comporta dolore, rigidità e limitazione dei movimenti articolari, compromettendo in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. Le articolazioni più frequentemente interessate dall'artrosi sono il ginocchio e l'anca. La gestione di questa condizione cronica richiede un approccio multimodale, che può includere terapia farmacologica, riabilitazione, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, interventi chirurgici. Tra le opzioni terapeutiche non chirurgiche, la terapia infiltrativa intra-articolare si è affermata come un trattamento rilevante per alleviare i sintomi dell'artrosi.</p> <p>Tale intervento consiste nell'iniezione di sostanze terapeutiche direttamente nell'articolazione interessata. Le sostanze più comunemente utilizzate includono corticosteroidi, acido ialuronico e, più recentemente, preparati a base di cellule staminali e plasma ricco di piastrine (PRP).</p> <p>I corticosteroidi vengono utilizzati per il loro potente effetto antinfiammatorio e analgesico. Tuttavia, l'uso a lungo termine può causare danni alla cartilagine e altre complicanze.</p>	

	<p>L'acido ialuronico agisce come viscosupplementante e assorbe i carichi meccanici all'interno dell'articolazione, migliorando la mobilità e riducendo il dolore. L'efficacia, però, può variare in base al grado di avanzamento dell'artrosi.</p> <p>Il PRP e le cellule staminali sono trattamenti innovativi che mirano a favorire la rigenerazione dei tessuti danneggiati.</p> <p>Tuttavia, le evidenze scientifiche sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine di tali interventi sono ancora in fase di sviluppo. Inoltre, la variabilità dei protocolli di trattamento e dei relativi esiti clinici rende evidente la necessità di formulare raccomandazioni specifiche e basate sull'evidenza per l'uso della terapia infiltrativa intra-articolare nell'artrosi. Tali raccomandazioni sono essenziali, quindi, per la definizione di indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi appropriati, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi e di garantire che i pazienti ricevano interventi coerenti e di alta qualità, ottimizzando i risultati clinici.</p> <p>Tale approccio potrà avere un impatto significativo sull'uso appropriato delle terapie in grado di ritardare la progressione dell'artrosi verso la necessità di sostituzione protesica, soprattutto per le terapie più costose, quando vi sia una comprovata efficacia, contribuendo a un uso più efficiente delle risorse sanitarie.</p>	
<p>Effetti desiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ Irrilevante X Piccolo ○ Moderato ○ Grande ○ Variabile ○ Non so</p>	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 315 riferimenti. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e due revisioni sistematiche sono state incluse nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>Per il confronto tra PRP e placebo è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di Filardo et al. ⁽⁶³⁾, che hanno analizzato 34 RCT (1403 ginocchia trattate con PRP e 1426 di controllo) su pazienti con gonartrosi sintomatica, con età media di 50–65 anni, confrontando le iniezioni intra-articolari di PRP con placebo (salina) e con altre iniezioni (in particolare acido ialuronico e corticosteroidi). I principali esiti valutati erano il punteggio WOMAC (totale e sottoscale) e il VAS del dolore, con follow-up a 3, 6 e 12 mesi.</p> <p>Per il confronto tra PRP e placebo è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di McLarnon & Heron (2021) ⁽¹⁰⁸⁾, che riporta una metanalisi di otto RCT o quasi-randomizzati che confrontano iniezioni intra-articolari di PRP con corticosteroidi intra-articolari</p>	<p>Il panel ha ritenuto che le diverse soglie di MID utilizzate potrebbero non riflettere appieno i benefici percepibili nella pratica clinica. Pertanto, pur riconoscendo l'incertezza delle stime, ha</p>

	<p>(triamcinolone, metilprednisolone, betametason e desametason) in adulti con artrosi sintomatica del ginocchio. Sono state condotte anche analisi per sottogruppi in base al tipo di preparazione (leucocyte-poor (LP-PRP) o leucocyte-rich (LR-PRP)), al numero di iniezioni (singola o tripla) e al sistema di valutazione Kellgren-Lawrence (KL) per determinare la gravità dell'artrosi del ginocchio. Gli esiti principali erano dolore e funzione (VAS, WOMAC, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)) e la sicurezza (eventi avversi locali o sistemici) a vari follow-up fino a 12 mesi. La ricerca, registrata prospetticamente su PROSPERO (CRD42020181928), è stata condotta su MEDLINE, EMBASE, Scopus e Web of Science fino a giugno 2020, senza limiti di lingua e con ricerca manuale delle referenze.</p> <p>Confronto tra PRP e placebo</p> <p>Dolore</p> <p>A 3 mesi (WOMAC dolore, 0–20; MID ≈ 5 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID). Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto al placebo a 3 mesi, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. <p>A 6 mesi (WOMAC dolore, 0–20; MID ≈ 5 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto al placebo a 6 mesi, ma l'importanza clinica del beneficio resta incerta. <p>A 6 mesi (VAS 0–10; MID ≈ 0,9 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP. • La stima puntuale e l'IC sono interamente oltre la MID. Pertanto, l'effetto è clinicamente rilevante. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto al placebo a 6 mesi con un beneficio clinicamente rilevante (VAS). <p>Funzionalità fisica</p> <p>A 3 mesi (WOMAC funzione, 0–68; MID ≈ 6,8 punti)</p>	<p>raggiunto consenso nel considerare l'effetto osservato del PRP sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione fisica a brevi termini come "piccolo ma desiderabile".</p>
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa tra PRP e placebo. • L'IC include l'assenza di effetto e attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe non differire dal placebo, ma siamo molto incerti sull'entità dell'effetto a 3 mesi. <p>A 6 mesi (WOMAC funzione, 0–68; MID ≈ 6,8 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa tra PRP e placebo. • L'IC include l'assenza di effetto e attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe non differire dal placebo, ma siamo molto incerti sull'entità dell'effetto a 6 mesi. <p>Rigidità articolare</p> <p>A 3 mesi (WOMAC rigidità, 0–8; MID ≈ 0,6 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della rigidità statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP probabilmente riduce la rigidità rispetto al placebo a 3 mesi, ma l'importanza clinica del beneficio resta incerta. <p>A 6 mesi (WOMAC rigidità, 0–8; MID ≈ 0,6 punti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della rigidità statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC attraversa la MID e si avvicina all'assenza di effetto. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe ridurre la rigidità rispetto al placebo a 6 mesi, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. <p>Confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari</p> <p>Dolore</p> <p>A 3 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP. • L'intervallo di confidenza (IC) attraversa la soglia di rilevanza clinica (MID = -0,37 DS). Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: bassa. 	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi a 3 mesi, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. <p>A 6 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: bassa. • Il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto ai corticosteroidi a 6 mesi, ma l'importanza clinica del beneficio resta incerta. <p>A 12 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa tra PRP e corticosteroidi. • L'intervallo di confidenza è molto ampio e include un beneficio clinicamente rilevante, l'assenza di effetto e un possibile peggioramento. L'entità dell'effetto è clinicamente molto incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Non è possibile stabilire se il PRP riduca il dolore rispetto ai corticosteroidi a 12 mesi. <p>Sottogruppi</p> <p><i>Tipo di PRP</i></p> <p>LP-PRP (6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa. • L'IC attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP leucocitario povero probabilmente riduce il dolore, ma non è possibile stabilire se il beneficio sia clinicamente rilevante. <p>LR-PRP (6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa. • L'IC attraversa la MID. Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP leucocitario ricco potrebbe ridurre il dolore, ma siamo molto incerti sull'effetto. <p><i>Numero di iniezioni</i></p>	
--	--	--

	<p>Iniezione singola (6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa. • L'IC include l'assenza di effetto e valori superiori e inferiori alla MID. Pertanto, l'entità è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: bassa. • Il PRP, dopo una singola iniezione, potrebbe non differire dai corticosteroidi nella riduzione del dolore. <p>Iniezioni multiple (tripla somministrazione, 6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa. • L'IC è interamente oltre la MID. • Beneficio clinicamente rilevante. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP probabilmente riduce il dolore in modo clinicamente rilevante rispetto ai corticosteroidi quando somministrato in 3 iniezioni. <p>Severità radiografica</p> <p>KL 1–2 (lieve)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa. • L'IC è molto ampio, compatibile con un beneficio rilevante o con l'assenza di effetto. L'entità è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Nei pazienti con artrosi lieve, il PRP potrebbe non differire dai corticosteroidi nella riduzione del dolore. Tuttavia, siamo molto incerti sull'effetto. <p>KL 2–3 (lieve–moderata)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del dolore statisticamente significativa. • Intervallo di confidenza interamente oltre la MID. • Beneficio clinicamente rilevante. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP probabilmente riduce il dolore in modo clinicamente rilevante nei pazienti con artrosi di grado intermedio. <p>KL 3–4 (moderata–severa)</p>	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa. • L'IC è molto ampio, compatibile con un beneficio rilevante o con l'assenza di effetto. L'entità è clinicamente incerta e ad alta eterogeneità. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Nei pazienti con artrosi avanzata, il PRP potrebbe non differire dai corticosteroidi nella riduzione del dolore. Tuttavia, siamo molto incerti sull'effetto. <p>Funzionalità fisica</p> <p>WOMAC funzione (6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa. • L'IC è molto ampio, compatibile con un beneficio rilevante o con l'assenza di effetto. Pertanto, l'entità è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Il PRP potrebbe non differire dai corticosteroidi intra-articolari per migliorare la funzione fisica a 6 mesi. Tuttavia, siamo molto incerti sull'effetto. <p>KOOS Sport (3 e 6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa. • Gli IC sono ampi e compatibili con un beneficio clinicamente rilevante o con l'assenza di effetto. Pertanto, l'entità è clinicamente incerta. • Certezza dell'evidenza: bassa a 3 mesi; molto bassa a 6 mesi. • Il PRP potrebbe non differire dai corticosteroidi intra-articolari per migliorare la funzione sportiva a 3 e 6 mesi. Tuttavia, siamo incerti sugli effetti. <p>Rigidità articolare (WOMAC stiffness, 6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione statisticamente significativa a favore del PRP. • L'IC è interamente oltre la MID ($\approx 0,6$ punti). • Beneficio clinicamente rilevante. • Certezza dell'evidenza: moderata. • Il PRP probabilmente riduce la rigidità articolare in modo clinicamente rilevante rispetto ai corticosteroidi intra-articolari. 	
<p>Effetti indesiderabili</p>		

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccola <input checked="" type="radio"/> Irrilevante <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, 46 studi sono stati valutati in full text e due revisioni sistematiche sono state incluse nella sintesi dell'evidenza.</p> <p>Per il confronto tra PRP e placebo è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di Filardo et al. ⁽⁶³⁾, che hanno analizzato 34 RCT (1403 ginocchia trattate con PRP e 1426 di controllo) su pazienti con gonartrosi sintomatica, con età media di 50–65 anni, confrontando le iniezioni intra-articolari di PRP con placebo (salina) e con altre iniezioni (in particolare acido ialuronico e corticosteroidi).</p> <p>Per il confronto tra PRP e placebo è stata selezionata la revisione sistematica con metanalisi di McLarnon & Heron (2021), ⁽¹⁰⁸⁾, che riporta una metanalisi di otto RCT o quasi-randomizzati che confrontano iniezioni intra-articolari di PRP con iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (triamcinolone, metilprednisolone, betametasona e desametasona) in adulti con artrosi sintomatica del ginocchio.</p> <p>Inoltre, per entrambi i confronti, sono stati consultati direttamente i trial clinici inclusi al fine di verificare in modo dettagliato la completezza e le modalità di reporting degli eventi avversi.</p> <p>Confronto tra PRP e placebo</p> <p>Eventi avversi totali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza statisticamente significativa tra PRP e placebo. • L'IC è molto ampio e attraversa sia il valore nullo (1) sia le soglie di rilevanza clinica (0,80 e 1,25). Pertanto, l'entità dell'effetto è clinicamente molto incerta. • Certezza dell'evidenza: bassa. • Il rischio di eventi avversi potrebbe non differire da quello del placebo, ma siamo molto incerti sull'entità dell'effetto. <p>Confronto tra PRP e corticosteroidi intra-articolari</p> <p>Eventi avversi gravi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventi rari o non riportati in modo sistematico. • Assenza di stime quantitative affidabili. 	<p>Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderabili siano generalmente triviali ma caratterizzati da incertezza.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Anche se sembra avere un buon profilo di sicurezza, non è possibile stabilire con affidabilità se vi siano differenze clinicamente rilevanti nel rischio di eventi avversi gravi tra PRP e corticosteroidi. <p>Eventi avversi locali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventi generalmente lievi e transitori. • Reporting incompleto e non standardizzato. • Certezza dell'evidenza: molto bassa. • Anche se sembra avere un buon profilo di sicurezza, non è possibile stabilire con affidabilità se vi siano differenze clinicamente rilevanti nel rischio di eventi avversi locali. 	
<p>Certeza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>X Molto bassa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel complesso, la certezza delle prove è stata valutata MOLTO BASSA.</p> <p>Certeza delle prove derivata da revisioni sistematiche e metanalisi.</p> <p>Certeza delle prove – PRP VS. PLACEBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index) a 3 mesi: molto bassa • Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index) a 6 mesi: molto bassa • Dolore, funzionalità fisica e rigidità (WOMAC totale index) a 12 mesi: molto bassa • Dolore (WOMAC dolore) a 3 mesi: molto bassa • Dolore (WOMAC dolore) a 6 mesi: molto bassa • Dolore (VAS) a 6 mesi: moderata • Funzionalità fisica (WOMAC) a 3 mesi: molto bassa • Funzionalità fisica (WOMAC) a 6 mesi: molto bassa • Rigidità articolare (WOMAC) a 3 mesi: moderata • Rigidità articolare (WOMAC) a 6 mesi: bassa • Eventi avversi totali: bassa <p>Certeza delle prove – PRP VS. CORTICOSTEROIDI:</p>	

	<p>Certezza delle prove derivata da revisioni sistematiche e metanalisi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore WOMAC/VAS a 3 mesi di follow-up: bassa • Dolore WOMAC/VAS a 6 mesi di follow-up: bassa • Dolore WOMAC/VAS a 12 mesi di follow-up: molto bassa • Dolore WOMAC/VAS a 6 mesi di follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ○ LP-PRP: moderata ○ LP-PRP: molto bassa ○ Singola iniezione: bassa ○ Tripla iniezioni: moderata ○ KL 1–2 artrosi lieve: moderata ○ KL 2–3 artrosi lieve/moderata: moderata ○ KL 3–4 artrosi avanzata: Molto bassa ○ Tutti i gradi KL: Bassa • Funzione fisica (WOMAC function) a 6 mesi di follow-up: molto bassa • Funzione fisica (KOOS) a 3 mesi di follow-up: bassa • Funzione fisica (KOOS) a 6 mesi di follow-up: molto bassa • Rigidità articolari a 6 mesi di follow-up: moderata <p>La certezza dell'evidenza è stata valutata come alta, moderata o bassa, principalmente a causa dell'incoerenza e dell'imprecisione. La valutazione complessiva della certezza è stata definita in base al giudizio più basso tra tutti gli esiti critici, che in questo caso è risultato molto basso.</p>	
<p>Valori Esiste un'importante incertezza o variabilità sul valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità X Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante 	<p>Non sono disponibili studi che abbiano esplorato direttamente i valori e le preferenze dei pazienti sull'uso dell'AI intra-articolare nell'artrosi del ginocchio.</p> <p>È ragionevole ritenere che i pazienti attribuiscono un alto valore alla riduzione del dolore e al miglioramento della funzione fisica, che rappresentano gli esiti più rilevanti nella percezione del</p>	

<p>incertezza o variabilità</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>beneficio clinico. Tuttavia, gli effetti osservati dell'AI su tali esiti variano e potrebbero non essere percepiti come clinicamente significativi da tutti i pazienti.</p> <p>Inoltre, possono esistere differenze individuali nelle preferenze in relazione alle aspettative di efficacia, rapidità d'azione, invasività della procedura e frequenza delle iniezioni, che possono contribuire a una variabilità nei valori attribuiti agli esiti principali. Non sono stati riportati dati che indichino una rilevanza per i pazienti di esiti come la progressione radiologica o la necessità di sostituzione protesica, e non è stata valutata la qualità della vita.</p> <p>Nel complesso, si ritiene che vi sia una probabile incertezza o una variabilità significativa nei valori e nelle preferenze dei pazienti relativi all'uso dell'AI per l'artrosi del ginocchio.</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto X Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>Considerando tutti gli esiti riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è:</p> <p><i>Probabilmente favorisce l'intervento (plasma ricco di piastrine) rispetto ai confronti (placebo o corticosteroidi) nel trattamento dell'artrosi del ginocchio.</i></p> <p>Considerando congiuntamente benefici e rischi e attribuendo maggiore peso al confronto con i corticosteroidi intra-articolari, trattamento di riferimento nella pratica clinica, il bilancio complessivo del PRP nella popolazione generale con artrosi del ginocchio risulta probabilmente favorevole al trattamento con PRP (Tabella 24).</p> <p>Considerando congiuntamente le evidenze disponibili, emerge che il PRP intra-articolare è associato a benefici clinicamente rilevanti in sottogruppi selezionati, in particolare nei pazienti con artrosi di grado lieve-moderato (KL 2-3) e trattati con regimi di PRP multi-iniettivi, in particolare con triple iniezioni, nei quali il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto ai corticosteroidi, con una certezza dell'evidenza moderata. Inoltre, rispetto al placebo, è stato osservato un beneficio sintomatico a medio termine sul dolore misurato con VAS, con una certezza dell'evidenza moderata. Tuttavia, non sono disponibili evidenze solide di un miglioramento funzionale strutturato e sostenuto nel tempo, e molti esiti funzionali risultano caratterizzati da imprecisione e incoerenza.</p> <p>Per quanto riguarda la sicurezza, non emergono segnali di un aumento di eventi avversi gravi; gli eventi riportati sono prevalentemente lievi e transitori. Tuttavia, la certezza dell'evidenza è bassa o molto bassa a causa della rarità degli eventi e del reporting incompleto.</p>	

	<p>Alla luce di tali elementi, gli effetti desiderabili possono essere classificati come di piccola entità, con una maggiore probabilità di beneficiare nei pazienti selezionati. Gli effetti indesiderabili appaiono irrilevanti, pur in presenza di un'incertezza residua. Nel complesso, il bilancio benefici-rischi appare probabilmente favorevole, in particolare nei pazienti con artrosi di grado lieve-moderato, quando il PRP è somministrato secondo regimi multi-iniettivi e l'obiettivo terapeutico prioritario è il controllo sintomatico del dolore a medio termine.</p>	
<p>Risorse necessarie A quanto ammontano le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Per quanto riguarda i costi relativi alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario 2024/LEA.</p> <p>Nel Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024, relativo alla definizione delle tariffe per l'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, non sono fornite informazioni specifiche sull'uso dell'acido ialuronico (Ministro della Salute, 2024).⁽¹⁵⁴⁾</p> <p>Nei LEA rientra solo la procedura infiltrativa, non le sostanze utilizzate.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text e uno studio di costo-efficacia.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia <p>X Nessuno studio incluso</p>	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text e uno studio di costo-efficacia.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	
Equità Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato/a ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove di evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library, che coprono il periodo dal 1° gennaio 2014 al 28 febbraio 2025. La strategia di ricerca ha identificato un totale di 315 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati. Di questi, sono stati esaminati 46 studi in full text.</p> <p>Nessun studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto opportuno non includere questo criterio tra quelli considerati nella formulazione della raccomandazione.</p>

SOMMARIO DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
Effetti indesiderabili	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
Certezza delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
Bilancio degli effetti	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né i confronti	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo-efficacia	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so

Giudizi							
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di considerare l'uso del PRP per via intra-articolare previa valutazione approfondita dello stato anteriore della persona affetta da artrosi del ginocchio.

Giustificazione

Considerando l'eterogeneità dei risultati, la variabilità dell'entità dell'effetto tra esiti e sottogruppi, la certezza dell'evidenza, prevalentemente bassa o molto bassa, per diversi esiti critici e la limitata solidità dei dati di sicurezza, il bilancio complessivo tra benefici e rischi del PRP intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio appare probabilmente favorevole, ma soprattutto in contesti clinici selezionati.

Benefici clinicamente rilevanti sono stati osservati, in particolare, nei pazienti con artrosi di grado lieve-moderato (KL 2-3) e in quelli in regimi multi-iniettivi. In molti altri confronti, il PRP potrebbe ridurre il dolore rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari; tuttavia, l'intervallo di confidenza

attraversa la soglia di rilevanza clinica e non consente di stabilire con certezza se il beneficio sia clinicamente rilevante. Gli effetti indesiderabili risultano generalmente lievi e transitori, senza segnali di un aumento di eventi avversi gravi, ma la certezza dell'evidenza sulla sicurezza resta limitata.

Alla luce di tali considerazioni, il panel ha formulato una raccomandazione condizionale (debole) a favore dell'impiego del PRP intra-articolare nell'artrosi del ginocchio. L'intervento può essere preso in considerazione in pazienti selezionati, in particolare con artrosi lieve-moderata e con obiettivo prioritario di controllo sintomatico del dolore a medio termine, previa valutazione individualizzata dello stato clinico, delle alternative disponibili e delle preferenze della persona assistita.

Considerazioni relative al sottogruppo

Le evidenze disponibili suggeriscono una possibile modifica dell'effetto del PRP in relazione a determinate caratteristiche cliniche e al regime di somministrazione.

Severità radiografica (Kellgren–Lawrence)

Nei pazienti con artrosi di grado lieve-moderato (KL 2–3), il PRP probabilmente riduce il dolore rispetto ai corticosteroidi intra-articolari, con un beneficio clinicamente rilevante e una certezza dell'evidenza moderata.

Nei pazienti con artrosi lieve (KL 1–2) o moderata-severa (KL 3–4), l'effetto del PRP è molto incerto: gli intervalli di confidenza sono ampi, includono l'assenza di effetto e attraversano la soglia di rilevanza clinica. La certezza dell'evidenza è molto bassa.

Pertanto, il potenziale beneficio del PRP è più plausibile nei pazienti con artrosi di grado intermedio (KL 2–3), mentre non vi sono evidenze affidabili a supporto dell'efficacia nei gradi più lievi o più avanzati.

Numero di iniezioni (singola vs. multiple)

Con una singola iniezione, il PRP potrebbe non differire dai corticosteroidi nella riduzione del dolore; l'entità dell'effetto è clinicamente incerta e la certezza dell'evidenza è bassa.

Nei regimi multi-iniettivi, in particolare con tripla somministrazione, il PRP probabilmente riduce il dolore in modo clinicamente rilevante rispetto ai corticosteroidi, con certezza moderata.

Quindi l'effetto del PRP è plausibilmente maggiore nei protocolli multi-iniettivi rispetto a quello della singola infiltrazione.

Tipo di PRP (leukocyte-poor vs. leukocyte-rich)

Per entrambi i tipi di preparazione (LP-PRP e LR-PRP) sono stati osservati effetti favorevoli sul dolore rispetto ai corticosteroidi; tuttavia, l'entità del beneficio clinico è incerta per LP-PRP e molto incerta per LR-PRP, a causa dell'imprecisione e dell'elevata eterogeneità. Non vi sono evidenze affidabili di una superiorità di un tipo rispetto all'altro. Allo stato attuale delle evidenze, non è possibile formulare raccomandazioni differenziate in base al tipo di PRP.

Durata del follow-up

Il beneficio del PRP appare più consistente a medio termine (circa 6 mesi), in particolare rispetto al placebo (VAS), mentre a breve o a lungo termine l'entità dell'effetto è spesso clinicamente incerta. Non vi sono evidenze solide di un beneficio funzionale strutturato e sostenuto nel tempo.

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

L'aggiornamento delle RBPCA è previsto almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima qualora il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati. Nei tre anni successivi, il CTS/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e di segnalare all'ISS se e quando le RBPCA andranno aggiornate.

Priorità della ricerca

È stata evidenziata la necessità di nuove ricerche di elevata qualità metodologica, con comparatori clinicamente rilevanti (in particolare corticosteroidi intra-articolari) e con adeguata numerosità campionaria, al fine di ridurre l'incertezza attuale e chiarire il ruolo e l'efficacia del PRP intra-articolare nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, anche in relazione alla durata e alla sostenibilità degli effetti a medio e lungo termine.

In particolare, futuri studi dovrebbero essere progettati per valutare in modo sistematico gli esiti critici per i pazienti, quali dolore, funzione fisica, qualità della vita e sicurezza, con misure valide e soglie di rilevanza clinica predefinite. Sarebbe inoltre opportuno includere indicatori di progressione della malattia, valutati mediante imaging standardizzato, nonché l'eventuale impatto sul ritardo nella chirurgia protesica.

Nel contesto italiano, si raccomanda che tali studi integrino anche l'analisi dei costi e della costo-efficacia, considerando diversi regimi di somministrazione e sottogruppi clinicamente rilevanti (ad esempio KL 2–3), al fine di supportare decisioni appropriate e sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale.

3.4. REVISIONE ESTERNA

Le RBPCA sono state sottoposte a una revisione esterna da due referee indipendenti, selezionati dal Comitato tecnico-scientifico in base alla competenza e all'autorevolezza scientifica.

Entrambi i revisori hanno espresso pieno accordo (punteggio 3 su 3) per tutti i quesiti valutati, in merito a chiarezza, applicabilità, coerenza tra evidenze e raccomandazioni e valutazione della certezza delle prove.

Non sono stati formulati commenti critici né richieste di modifica. Il panel ha preso atto dell'esito favorevole della revisione esterna e ha confermato il testo nella sua versione finale.

I questionari compilati integralmente dai due referee indipendenti sono disponibili in Allegato 7.

3.5. APPLICABILITÀ

L'applicazione delle presenti raccomandazioni sulle infiltrazioni intra-articolari di AI o PRP per l'artrosi del ginocchio e dell'anca è considerata ampiamente fattibile nel contesto dei servizi specialistici che già gestiscono la presa in carico delle persone con artrosi (medicina fisica e riabilitativa, ortopedia, reumatologia, terapia del dolore).

Le raccomandazioni si inseriscono in un modello assistenziale multimodale e graduale, già promosso dalle principali linee guida internazionali, che prevede l'integrazione di interventi non farmacologici, farmacologici e sistemici, nonché di trattamenti infiltrativi, nell'ambito di percorsi strutturati di gestione dell'artrosi.

L'effettiva applicabilità dipende tuttavia dall'organizzazione locale, dalla disponibilità di competenze e risorse tecnologiche (in particolare per le infiltrazioni ecoguidate dell'anca) e dal livello di integrazione tra i setting ospedaliero e territoriale.

3.5.1. Fattori facilitatori

Uno dei principali motivi per cui le RBPCA trovano facilmente spazio e applicazione nelle procedure infiltrative è la loro già ampia diffusione nella pratica clinica quotidiana, soprattutto nel trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio e anca, il che ne facilita l'integrazione nelle attività esistenti. Inoltre, la variabilità delle raccomandazioni internazionali e dei protocolli di AI e PRP genera incertezza tra i clinici e differenze nell'approccio prescrittivo (numero di sedute, formulazioni e modalità di follow-up diverse), ma le rende ampiamente condivise.

Infine, l'interesse crescente delle persone affette da artrosi per trattamenti terapeutici non chirurgici, potenzialmente in grado di ridurre il dolore e la disabilità e di ritardare il ricorso all'artroprotesi, favorisce l'adesione a percorsi che includono la terapia infiltrativa, rendendo le RBPCA uno strumento utile per la gestione terapeutica.

3.5.2. Ostacoli

Accanto ai fattori facilitatori, esistono diversi potenziali ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni. In primo luogo, i limiti organizzativi delle strutture sanitarie (la carenza di spazi ambulatoriali dedicati, liste d'attesa, disponibilità disomogenea di ecografi e di personale formato all'uso della guida ecografica), che rendono complessa la standardizzazione. A ciò si aggiungono possibili ostacoli economici e amministrativi, quali differenze di rimborsabilità e di tariffazione tra regioni o tra strutture pubbliche e private accreditate, che possono limitare l'accesso omogeneo ai trattamenti.

La carenza di sistemi strutturati per la raccolta dei dati limita il monitoraggio degli esiti e dell'appropriatezza, ostacolando il miglioramento della pratica.

3.5.3. Suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

Per favorire l'implementazione si raccomanda, in primo luogo, la definizione di protocolli locali condivisi tra le diverse specialità coinvolte (reumatologi, fisiatristi, ortopedici, medici di medicina generale, terapisti della riabilitazione), che specifichino: criteri di selezione dei pazienti, indicazioni e controindicazioni, tipologia di prodotto, numero e periodicità delle infiltrazioni, modalità di monitoraggio clinico e funzionale. È utile integrare tali protocolli nei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) aziendali per l'artrosi del ginocchio e dell'anca, rendendo esplicito il ruolo delle infiltrazioni nel percorso complessivo.

Ulteriori strumenti comprendono:

- Attività formative e di aggiornamento rivolte ai professionisti sanitari sull'appropriatezza, sulle evidenze disponibili, sui profili di sicurezza e sulle tecniche infiltrative (con particolare attenzione alla guida ecografica, soprattutto per l'anca);
- Strumenti operativi standardizzati (schede di consenso informato specifiche per ciascun tipo di infiltrazione, moduli per la registrazione delle sedute e delle eventuali reazioni avverse, schede di follow-up con scale validate di esito, ad esempio WOMAC o analoghe);
- Interventi informativi rivolti alle persone con artrosi, per favorire decisioni condivise e aspettative realistiche sui benefici e sui limiti della terapia infiltrativa, sempre nel contesto di un approccio multimodale (educazione, esercizio fisico, controllo ponderale, terapia farmacologica sistemica).

Per il monitoraggio (audit) dell'applicazione delle raccomandazioni è utile definire un set minimo di indicatori, quali:

- Proporzione di pazienti affetti da artrosi del ginocchio/anca valutati con criteri diagnostici condivisi che accedono a un trattamento infiltrativo in linea con le raccomandazioni;
- Numero medio di procedure infiltrative per paziente per anno per tipologia di prodotto;
- Percentuale di sedute eseguite con guida ecografica (soprattutto per l'anca);
- Tasso di complicanze maggiori e minori correlate alla procedura;
- Variazione del dolore e della funzione (es. punteggi su scale validate) a intervalli prefissati (ad esempio 3, 6 e 12 mesi).

3.5.4. Potenziale impatto economico delle applicazioni delle raccomandazioni

L'adozione sistematica delle raccomandazioni può avere un impatto economico rilevante per il Servizio Sanitario, sia in termini di costi diretti sia indiretti. Una migliore appropriatezza nell'impiego di infiltrazioni con acido ialuronico e PRP, con selezione accurata dei pazienti e protocolli standardizzati, può ridurre il ricorso a trattamenti ripetuti e scarsamente efficaci.

Contestualmente, se le infiltrazioni, integrate in un percorso multimodale, contribuiscono a ridurre il dolore e la disabilità e a ritardare il ricorso all'artroprotesi, si può ipotizzare una riduzione complessiva del numero di interventi chirurgici o uno spostamento in avanti della loro esecuzione, con effetti potenzialmente favorevoli sulle giornate di degenza, sull'utilizzo di sale operatorie e sui costi connessi alla riabilitazione post-chirurgica.

Inoltre, un miglior controllo dei sintomi e della funzione articolare nelle persone con artrosi può tradursi in costi indiretti inferiori (riduzione delle assenze lavorative, del pensionamento anticipato, del ricorso informale a caregiver), con benefici per la produttività e per il carico assistenziale familiare. L'introduzione di sistemi strutturati di audit e di raccolta dati sui volumi di infiltrazioni, sugli esiti a medio-lungo termine e sui tassi di complicanze rappresenta uno strumento essenziale per valutare nel tempo il rapporto costo-beneficio delle diverse strategie infiltrative e per orientare le decisioni di programmazione e di allocazione delle risorse a livello aziendale e regionale.

3.6. AGGIORNAMENTO DELLE RBPCA

L'aggiornamento delle RBPCA è previsto almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima qualora il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti

trattati. Nei tre anni successivi, il comitato tecnico-scientifico/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e di segnalare all'ISS se e quando le RBPCA andranno aggiornate.

3.7. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

Il Progetto è stato finanziato dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER). Tutti i soggetti coinvolti nello sviluppo della RBPCA sono stati informati dell'obbligo di dichiarare in modo completo e trasparente ogni interesse, finanziario e non finanziario, potenzialmente pertinente all'ambito della raccomandazione.

In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico, tutti i membri del panel hanno compilato e sottoscritto il modulo di dichiarazione dei conflitti di interesse prima dell'avvio del panel e dell'inizio delle attività di discussione e di votazione delle raccomandazioni. Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto delle RBPCA.

La documentazione relativa alle dichiarazioni dei conflitti di interesse di tutti i partecipanti allo sviluppo della RBPCA è allegata al presente documento.

3.8. REFERENCES

1. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(4):331–44, <https://doi.org/10.1038/nrd1693>.
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745–59, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
3. Whittaker JL, Runhaar J, Bierma-Zeinstra S, Roos EM. A lifespan approach to osteoarthritis prevention. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(12):1638–53, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.015>.
4. Tang S, Zhang C, Oo WM, Fu K, Risberg MA, Bierma-Zeinstra SM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):10, <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00594-6>.
5. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):3–25, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.09.007>.
6. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castañeda S, Jimenez SA. Primary Osteoarthritis No Longer Primary: Three Subsets with Distinct Etiological, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *Semin Arthritis Rheu.* 2009;39(2):71–80, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.03.006>.
7. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1207–13, <https://doi.org/10.1002/art.24021>.
8. Arslan IG, Damen J, de Wilde M, van den Driest JJ, Bindels PJE, van der Lei J, et al. Estimating incidence and prevalence of hip osteoarthritis using electronic health records: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(6):843–51, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.03.001>.
9. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(11):641–56, <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0095-4>.
10. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10264):1711–2, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32230-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32230-3).

11. Collaborators GBDO. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(9):e508–e22, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
12. Weng Q, Chen Q, Jiang T, Zhang Y, Zhang W, Doherty M, et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(7):915–25, <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225324>.
13. Maerz T, Schiphof D. From cartilage to culture: Opportunities for unraveling the complexities of osteoarthritis through sex and gender. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(9):1013–5, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.07.009>.
14. Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(1):10–6, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.05.007>.
15. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):412–20, <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.65>.
16. Statistica INd. *Annuario Statistico Italiano 2024.* Istituto Nazionale di Statistica; 2024,
17. Primarie SidMGedC. XVI Report Health Search. Health Search, Istituto di Ricerca della S.I.M.G; 2023,
18. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994;84(3):351–8, <https://doi.org/10.2105/ajph.84.3.351>.
19. Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):181–92, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.005>.
20. Italiane ONsSnR. *Rapporto Osservasalute 2023.* In: Igiene DUdSdVeSP-Sd, editor.: Università Cattolica del Sacro Cuore. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regione Italiane; 2024,
21. *Salute Md. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO 2018.* Roma: Direzione Generale della Programmazione sanitaria; 2019,
22. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–89, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
23. Bowden JL, Hunter DJ, Deveza LA, Duong V, Dziedzic KS, Allen KD, et al. Core and adjunctive interventions for osteoarthritis: efficacy and models for implementation. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):434–47, <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0447-8>.
24. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwee D, Boyadzhieva V, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):730–40, <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225041>.
25. Excellence NifHaC. *Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management.* In: guideline N, editor.: National institute for Health and Care Excellence; 2022,
26. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis Second edition.* East Melbourne: RACGP; 2018,
27. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–33, <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
28. Ariani A, Manara M, Fioravanti A, Iannone F, Salaffi F, Ughi N, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo.* 2019;71(S1):5–21, <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1188>.
29. Pradelli L, Sinigaglia T, Migliore A, Checchia GA, Franceschi F, Frediani B, et al. Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Multidisciplinary Italian Consensus on Best Practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:507–30, <https://doi.org/10.2147/TCRM.S288196>.
30. Rebenda D, Vrbka M, Cipek P, Toropitsyn E, Necas D, Pravda M, et al. On the Dependence of Rheology of Hyaluronic Acid Solutions and Frictional Behavior of Articular Cartilage. *Materials (Basel).* 2020;13(11), <https://doi.org/10.3390/ma13112659>.

31. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–65, <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>.
32. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(2):154–62, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.09.003>.
33. Ferkel E, Manjoo A, Martins D, Bhandari M, Sethi P, Nicholls M. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *Cartilage.* 2023;14(4):424–32, <https://doi.org/10.1177/19476035231154530>.
34. Zhuang W, Li T, Li Y, Zhang Y, Gao J, Wang X, et al. The varying clinical effectiveness of single, three and five intraarticular injections of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):284, <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04736-6>.
35. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23(4):177–89, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>.
36. Wang D, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Surgery: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev.* 2017;5(9):e7, <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00024>.
37. Cai L, Chen J, Yuan Q, Zhuang W, Wang G, Xu X, et al. Recent advances in platelet-rich plasma therapy for osteoarthritis: mechanisms and clinical efficacy. *J Mater Chem B.* 2025;13(30):9001–22, <https://doi.org/10.1039/d5tb00394f>.
38. Gupta A, Potty AG, Maffulli N. Allogenic platelet-rich plasma for treatment of knee and hip osteoarthritis. *Front Pain Res (Lausanne).* 2023;4:1216190, <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1216190>.
39. Schwitzguebel A, Corzo AH, Theodoridou E, Bogoev M, Grange M, Boudabbous S, et al. Platelet-rich plasma treatment for large joint osteoarthritis: retrospective study highlighting a possible treatment protocol with long-lasting stimulation of the joint with an adequate dose of platelets. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26(1):412, <https://doi.org/10.1186/s12891-025-08663-3>.
40. Yu D, Zhao J, Zhao K. The efficacy of platelet-rich plasma preparation protocols in the treatment of osteoarthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2025;20(1):614, <https://doi.org/10.1186/s13018-025-06026-1>.
41. Super JT, Makaram NS, LaPrade RF, Murray IR. Intra-articular injections for the management of knee osteoarthritis. *Orthopaedics and Trauma.* 2025;39(1):2–8, <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2024.12.001>.
42. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD005328, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub2>.
43. Fang WH, Chen XT, Vangsness CT, Jr. Ultrasound-Guided Knee Injections Are More Accurate Than Blind Injections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2021;3(4):e1177–e87, <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2021.01.028>.
44. Kasitinon D, Williams R, Peraka V, Ozcakar L, Jain NB. Accuracy and Efficacy of Intra-Articular Knee Injections/Aspirations Under Ultrasound versus Landmark Guidance: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2025, <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002803>.
45. Saha P, Smith M, Hasan K. Accuracy of Intraarticular Injections: Blind vs. Image Guided Techniques-A Review of Literature. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2023;8(3), <https://doi.org/10.3390/jfmk8030093>.
46. Hoeber S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016;50(7):392–6, <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094570>.
47. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140–9, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.011>.

48. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>.
49. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico assistenziali. In: Centro Nazionale Clinical Governance, Cure CNECQeSd, editors.: Istituto Superiore di Sanità; 2024,
50. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839–42, <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>.
51. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13–22, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>.
52. Canada's Drug Agency. SR / MA / HTA / ITC - PubMed. Ottawa: Canada's Drug Agency Search Filters Database; 2025,
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008, <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
54. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A, editors., GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; 2013 [updated 20 Ottobre 2021]. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook.
55. Guyatt G, Zeng L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, De Beer H, Murad MH, et al. Core GRADE 2: choosing the target of certainty rating and assessing imprecision. *BMJ*. 2025;389:e081904, <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081904>.
56. Guyatt G, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Rylance J, Foroutan F, et al. Core GRADE 1: overview of the Core GRADE approach. *BMJ*. 2025;389:e081903, <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081903>.
57. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36–44, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.10.005>.
58. Concoff A, Rosen J, Fu F, Bhandari M, Boyer K, Karlsson J, et al. A Comparison of Treatment Effects for Nonsurgical Therapies and the Minimum Clinically Important Difference in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *JBSJ Rev*. 2019;7(8):e5, <https://doi.org/10.2106/JBSJ.RVW.18.00150>.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158–72, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
60. Pereira TV, Saadat P, Bobos P, Iskander SM, Bodmer NS, Rudnicki M, et al. Effectiveness and safety of intra-articular interventions for knee and hip osteoarthritis based on large randomized trials: A systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2025;33(2):207–17, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.014>.
61. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(3):180–91, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>.
62. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):173–83, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>.
63. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):364s–75s, <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>.
64. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ*. 2023;381:e074495, <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074495>.

65. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630, <https://doi.org/10.1136/bmj.g5630>.
66. Aiyer R, Noori S, Schirripa F, Schirripa M, Aboud T, Jain S, et al. Treatment of knee osteoarthritic pain with platelet-rich plasma: a systematic review of clinical studies. *Pain Manag*. 2021;11(4):419–31, <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0052>.
67. Clausen S, Heerey J, Hartvigsen J, Kemp JL, Arnbak B. Do imaging findings modify the effect of non-surgical treatment in patients with knee and hip osteoarthritis? A systematic literature review. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065373, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065373>.
68. Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M. How Does Platelet-Rich Plasma Compare Clinically to Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2023;51(4):1074–86, <https://doi.org/10.1177/03635465211062243>.
69. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2017;33(3):659–70.e1, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>.
70. De Lucia O, Jerosch J, Yoon S, Sayre T, Ngai W, Filippou G. One-year efficacy and safety of single or one to three weekly injections of hylan G-F 20 for knee osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2133–42, <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05477-7>.
71. Dong Y, Zhang B, Yang Q, Zhu J, Sun X. The effects of platelet-rich plasma injection in knee and hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):263–77, <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05185-2>.
72. Donovan RL, Edwards TA, Judge A, Blom AW, Kunutsor SK, Whitehouse MR. Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: a systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(12):1658–69, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.07.011>.
73. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015;43(3):734–44, <https://doi.org/10.1177/0363546514533777>.
74. Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, Phillips M, Bhandari M. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2021;55(5):256–61, <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102179>.
75. Hong M, Cheng C, Sun X, Yan Y, Zhang Q, Wang W, et al. Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:2191926, <https://doi.org/10.1155/2021/2191926>.
76. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019;48(3):239–47, <https://doi.org/10.1007/s00132-018-03659-5>.
77. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(24):2047–60, <https://doi.org/10.2106/jbjs.N.00743>.
78. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):Cd005328, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>.
79. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(5):1665–77, <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3784-4>.
80. Kaye AD, Boullion JA, Abdelsalam M, Green MA, Nguyen A, MacDonald EM, et al. Efficacy of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections in Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pain Headache Rep*. 2025;29(1):13, <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01320-9>.

81. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(10):657–72, <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094036>.
82. Lei T, Wang Y, Li M, Hua L. Clinical efficacy of multiple intra-articular injection for hip osteoarthritis. *Bone Joint J.* 2024;106-b(6):532–9, <https://doi.org/10.1302/0301-620x.106b6.Bjj-2023-1272.R1>.
83. Lim A, Zhu JB, Khanduja V. The Use of Intra-articular Platelet-Rich Plasma as a Therapeutic Intervention for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2023;51(9):2487–97, <https://doi.org/10.1177/03635465221095563>.
84. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2016;32(3):495–505, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>.
85. Migliorini F, Driessen A, Quack V, Sippel N, Cooper B, Mansy YE, et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(9):1473–90, <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03551-y>.
86. Migliorini F, Schäfer L, Pilone M, Bell A, Simeone F, Maffulli N. Similar efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and other biologically active injections in patients with early stages knee osteoarthritis: a level I meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024;145(1):68, <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05614-w>.
87. Mojica ES, Markus DH, Hurley ET, Blaeser AM, Jazrawi LM, Campbell KA, et al. Estimated Time to Maximum Medical Improvement of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis-A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2022;38(3):980–8.e4, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.08.026>.
88. Monticone M, Frizziero A, Rovere G, Vittadini F, Uliano D, S LAB, et al. Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. A systematic review by the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(3):389–99.
89. Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, Weill C, Berenbaum F. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105198, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105198>.
90. Nicholls M, Shaw P, Niazi F, Bhandari M, Bedi A. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2019;36(1):147–61, <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0847-1>.
91. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2014;68(8):1041–7, <https://doi.org/10.1111/ijcp.12430>.
92. Patel R, Orfanos G, Gibson W, Banks T, McConaghie G, Banerjee R. Viscosupplementation with High Molecular Weight Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Control Trials of the Efficacy on Pain, Functional Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2024;91(2):109–19, <https://doi.org/10.55095/achot2024/009>.
93. Ran J, Yang X, Ren Z, Wang J, Dong H. Comparison of intra-articular hyaluronic acid and methylprednisolone for pain management in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018;53:103–10, <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2018.02.065>.
94. Samuelson EM, Ebel JA, Reynolds SB, Arnold RM, Brown DE. The Cost-Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Compared With Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2020;36(12):3072–8, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.07.027>.
95. Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2022;37(11):2282–90.e2, <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.05.014>.

96. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):16, <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>.
97. Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Tamez-Mata Y, Olivo CAA, Vilchez-Cavazos F. Comparison of the clinical effectiveness of activated and non-activated platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023;42(5):1397–408, <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06463-x>.
98. Vilchez-Cavazos F, Blázquez-Saldaña J, Gamboa-Alonso AA, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, Sánchez-García A, et al. The use of platelet-rich plasma in studies with early knee osteoarthritis versus advanced stages of the disease: a systematic review and meta-analysis of 31 randomized clinical trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(3):1393–408, <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04304-1>.
99. Webner D, Huang Y, Hummer CD, 3rd. Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others? *Cartilage.* 2021;13(1_suppl):1619s–36s, <https://doi.org/10.1177/19476035211017320>.
100. Xu Z, Luo J, Huang X, Wang B, Zhang J, Zhou A. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Pain and Self-Report Function in Knee Osteoarthritis: A Best-Evidence Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(11):793–800, <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000000746>.
101. Zhao Z, Ma JX, Ma XL. Different Intra-articular Injections as Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arthroscopy.* 2020;36(5):1452–64.e2, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.09.043>.
102. Migliore A, Integlia D, Pompilio G, Di Giuseppe F, Aru C, Brown T. Cost-effectiveness and budget impact analysis of viscosupplementation with hylan G-F 20 for knee and hip osteoarthritis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:453–64, <https://doi.org/10.2147/CEOR.S194669>.
103. Ranawat A, Guo K, Phillips M, Guo A, Niazi F, Bhandari M, et al. Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2024;41(1):65–81, <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02691-y>.
104. Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(3):574–83.e1, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.010>.
105. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):542, <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1897-2>.
106. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95–103, <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.01.087>.
107. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, Fredericson M, Bisson B, Altman RD. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage.* 2019;13(1_suppl):351s–63s, <https://doi.org/10.1177/1947603519888783>.
108. McLarnon M, Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):550, <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04308-3>.
109. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(2):163–70, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.09.007>.
110. Richette P, Ravaud P, Conrozier T, Euller-Ziegler L, Mazieres B, Maugars Y, et al. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):824–30, <https://doi.org/10.1002/art.24301>.

111. Spitzer AI, Bockow BI, Brander VA, Yates JW, MacCarter DK, Gudger GK, et al. Hylan G-F 20 improves hip osteoarthritis: a prospective, randomized study. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):35–47, <https://doi.org/10.3810/psm.2010.06.1781>.
112. Atchia I, Kane D, Reed MR, Isaacs JD, Birrell F. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):110–6, <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127183>.
113. Brander VA, Skrepnik N, Petrella RJ, Jiang GL, Accomando B, A. Vd. Evaluating the use of intra-articular injections as a treatment for painful hip osteoarthritis: a randomized, double-blinded, controlled study [abstract]. In: Proceedings of the American Association of Hip and Knee Surgeons 26th Annual Meeting; Nov 10–13; Dallas (Texas): Proceedings of the American Association of Hip and Knee Surgeons; 2016. p. p.12.,
114. Chu J, Duan W, Yu Z, Tao T, Xu J, Ma Q, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma decrease pain and improve functional outcomes than sham saline in patients with knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30(12):4063–71, <https://doi.org/10.1007/s00167-022-06887-7>.
115. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(20):2021–30, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415>.
116. Gharaibeh A ŠŠ, Sepitka R, Lacko M, Al Wadiya A, Tóthová T, Rosocha J, Cellár R, Petrovicová J, Vaško G. Comparison of side effects and the need of painkillers in the treatment of knee osteoarthritis by plasma-rich platelets, hyaluronic acid and corticosteroids. *Slovenská chirurgia*. 2016.
117. Sdeek M SD, El-Sdeek H, Darweash A. Intra-articular injection of Platelet rich plasma versus Hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis. A prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three year. *Acta Orthop Belg*. 2021;87:729–34.
118. Turajane T SP, Sriratanavudhi C, Lappaiwong W, Aojanepong J. A prospective, randomized, controlled trial comparing clinical outcomes of intraarticular platelet plasma concentrate and growth factors versus corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis. *The Bangkok Medical Journal*. 2021;17:9–14.
119. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study G. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(8):642–9, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.04.010>.
120. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, Niazi F, Rosen J. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage*. 2016;7(3):229–37, <https://doi.org/10.1177/1947603515620890>.
121. Altman RD MR. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *JRheumatol*. 1998.
122. Arden NK, Akermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(2):279–86, <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.855631>.
123. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):152–60, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.014>.
124. Brander V, Skrepnik N, Petrella RJ, Jiang GL, Accomando B, Vardanyan A. Evaluating the use of intra-articular injections as a treatment for painful hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study comparing a single 6-mL injection of hylan G-F 20 with saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(1):59–70, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.08.018>.
125. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(385):130–43, <https://doi.org/10.1097/00003086-200104000-00021>.

126. Caborn DJ, Lanzer W, Parenti D, Murray C, Synvisc. 901 Study Group: A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *JRheumatol*. 2004.
127. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113–9, <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094623>.
128. Seikagaku Corporation. Summary of safety and effectiveness data: sodium hyaluronate. Food and Drug Administration. 2001, https://doi.org/https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980044b.pdf.
129. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M, Multicenter Trial G. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(4):775–82.
130. Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lenart E, Dokoupilova E, et al. Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. *Cartilage*. 2018;9(3):276–83, <https://doi.org/10.1177/1947603517703732>.
131. Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, Birbara C, Conrozier T, Skrepnik N, et al. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(7):1684–92, <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2438-7>.
132. Huang TL, Chang CC, Lee CH, Chen SC, Lai CH, Tsai CL. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan(R)) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:221, <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-221>.
133. Jorgensen A, Stengaard-Pedersen K, Simonsen O, Pfeiffer-Jensen M, Eriksen C, Bliddal H, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1097–102, <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118042>.
134. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract*. 2003;57(6):467–74.
135. Kahan A, Llew PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003;70(4):276–81, [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(03\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(03)00043-5).
136. Ke Y JW, Xu Y, Chen Y, Zhang Q, Xue Q, Lin J, Ngai W, Nian G, Fazeli MS, Xie Y, Zhu Z. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021.
137. Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(1):17–25, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.009>.
138. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(7):424–31, <https://doi.org/10.1136/ard.55.7.424>.
139. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z, Gyula G, Rannou F, et al. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1617–36, <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00363-3>.
140. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of

- repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1957–62, <https://doi.org/10.1136/ard.2011.152017>.
141. NCT00988091. Investigation of 1.2% Sodium Hyaluronate for Treatment of Painful Chronic Osteoarthritis of the Knee. 2009, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988091>.
142. NCT01372475. Hymovis™ Versus Placebo in Knee Osteoarthritis (Hymovis). 2011, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372475>.
143. NCT01934218. Gel-One Treatment in Knee Osteoarthritis. 2016, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01934218>.
144. NCT02495857. A Study of Hyaluronate Injectable Viscosupplement for Treatment of Osteoarthritis of the Knee. 2018, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02495857>.
145. NCT02698865. The MONOVISC Hip Osteoarthritis. 2016, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02698865>.
146. NCT03191903. Study of Cingal™ for the Relief of Knee Osteoarthritis Compared to Triamcinolone Hexacetonide. 2017, <https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191903>.
147. Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6):1992–2002, <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5114-0>.
148. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1611–7, <https://doi.org/10.1136/ard.2003.019703>.
149. Puhl W, Bernau A, Greiling H, Kopcke W, Pforringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993;1(4):233–41, [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80329-2](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80329-2).
150. Raynauld JP TG, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, Schultz M, Bellamy N. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002.
151. Sdeek M SD, El-Sdeek H, Darweash A. Intra-articular injection of Platelet rich plasma versus Hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis. A prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three year. *Acta Orthop Belg.* 2021.
152. Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(5):350–6, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.013>.
153. Trueba Davalillo CA, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Alvarez JM, Coronel Granado P, Garcia Jimenez OA, Gimeno Del Sol M, et al. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol.* 2015;7:9–18, <https://doi.org/10.2147/OARRR.S74553>.
154. Salute Md. Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024: "Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica". In: (MEF) MdEedF, editor. *Gazzetta Ufficiale: Ministro della Salute*; 2024.
155. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):1–9, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.04.001>.

156. Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(2):133–40, [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80063-9](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80063-9).
157. Day R BP, Conaghan PG, Petersen MA. Double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular Hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:775–82.
158. DeCaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, Chesworth BM, Petrella RJ. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: a randomized, controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):310–5, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.11.007>.
159. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009;22(1):1–9, <https://doi.org/10.3233/BMR-2009-0207>.
160. Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1988;11(4):205–13, <https://doi.org/10.1185/03007998809114237>.
161. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(8):529–34, <https://doi.org/10.1136/ard.53.8.529>.
162. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):602–7, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.7.602>.
163. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1240–8, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.11.1240>.
164. Kotevoglou N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(4):325–30, <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0611-0>.
165. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(2):142–50, <https://doi.org/10.1080/03009740701813103>.
166. Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1928–36.
167. Petrella RJ, Coglianò A, Decaria J. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):975–81, <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0834-4>.
168. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):951–6.
169. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. *Current Therapeutic Research*. 1994;55(3):220–32, [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(05\)80166-3](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(05)80166-3).
170. Sezgin M, Demirel AC, Karaca C, Ortancil O, Ulkar GB, Kanik A, et al. Does hyaluronan affect inflammatory cytokines in knee osteoarthritis? *Rheumatol Int*. 2005;25(4):264–9, <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0428-7>.
171. Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G, Halperin N. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(3):265–70.
172. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized,

- controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty*. 2015;30(5):754–7, <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.12.012>.
173. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther*. 1998;20(3):410–23, [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80052-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80052-0).
174. Dickson DJ HG, English JR. . A double-blind, placebo controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Clin Res*. 2001;4:41–52.
175. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993;1(2):97–103, [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80024-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80024-x).
176. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F. Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE(R) CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double Blind Trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):222, <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1585-2>.
177. Rolf CG EB, Ohrvik J, Valentin A, Lilja B, Levine DW. A comparative study of the efficacy and safety of hyaluronan viscosupplements and placebo in patients with symptomatic and arthroscopy-verified cartilage pathology. *Journal of drug assessment*. 2005;8:15–32.
178. Saravanan V MT, Stobbs D, Daymond TJ. Inflammatory effusion after viscosupplementation with Hylan G-F 20. *Rheumatology*. 2002.
179. Shichikawa K IM, Sugawara SIwasaka Y. Clinical evaluation of high molecular weight sodium hyaluronate (SPH) on osteoarthritis of the knee—multi-center well controlled comparative study [in Japanese]. *Jpn J Clin Pharmacol Ther Clin Risk Manag*. 1983;4:545–58.
180. Administration UFaD. Summary of safety and effectiveness data: SUPARTZ 2001. US Food and Drug Administration. 2001.
181. Tasciottaoglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):112–7, <https://doi.org/10.1007/s10067-002-0690-1>.
182. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(11):885–92, <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.00544>.
183. Skwara A, Poneis R, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee--hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14(4):157–64, <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-4-157>.
184. Skwara A, Peterlein CD, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, randomised, doubleblind study. *Knee*. 2009;16(6):466–72, <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.03.003>.
185. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki T, Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci*. 2010;15(1):51–6, <https://doi.org/10.1007/s00776-009-1421-0>.
186. Jones AC, Pattrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995;3(4):269–73, [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80018-4](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80018-4).
187. Frizziero L, Pasquali Ronchetti I. Intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: an arthroscopic and clinical comparison between sodium hyaluronate (500-730 kDa) and methylprednisolone acetate. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2002;3(2):89–96, <https://doi.org/10.1007/s101950200034>.

188. Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):857–63.
189. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. *Springerplus*. 2016;5:442, <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2020-0>.
190. Hatoum HT, Fierlinger AL, Lin SJ, Altman RD. Cost-effectiveness analysis of intra-articular injections of a high molecular weight bioengineered hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis knee pain. *J Med Econ*. 2014;17(5):326–37, <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.902843>.
191. Rosen J, Sancheti P, Fierlinger A, Niazi F, Johal H, Bedi A. Cost-Effectiveness of Different Forms of Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Adv Ther*. 2016;33(6):998–1011, <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0331-8>.
192. Rosen J, Niazi F, Dysart S. Cost-Effectiveness of Treating Early to Moderate Stage Knee Osteoarthritis with Intra-articular Hyaluronic Acid Compared to Conservative Interventions. *Adv Ther*. 2020;37(1):344–52, <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01142-x>.
193. Elik H, Dogu B, Yilmaz F, Begoglu FA, Kuran B. The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2020;33(1):127–38, <https://doi.org/10.3233/BMR-181374>.
194. Ghai B, Gupta V, Jain A, Goel N, Chouhan D, Batra YK. Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2019;69(5):439–47, <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.06.005>.
195. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, Nehrer S, Filardo G. Clinical Outcomes of Knee Osteoarthritis Treated With an Autologous Protein Solution Injection: A 1-Year Pilot Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2018;46(1):171–80, <https://doi.org/10.1177/0363546517732734>.
196. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy*. 2019;35(1):106–17, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.06.035>.
197. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):356–64, <https://doi.org/10.1177/0363546512471299>.
198. Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med*. 2016;44(4):884–91, <https://doi.org/10.1177/0363546515624678>.
199. Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients With Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(4):248–54, <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000874>.
200. Camurcu Y, Sofu H, Ucpunar H, Kockara N, Cobden A, Duman S. Single-dose intra-articular corticosteroid injection prior to platelet-rich plasma injection resulted in better clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: A pilot study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(4):603–10, <https://doi.org/10.3233/BMR-171066>.
201. Freire MRM, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. Comparative Effect between Infiltration of Platelet-rich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(5):551–6, <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2018.01.001>.
202. Joshi Jubert N, Rodriguez L, Reverte-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(2):2325967116689386, <https://doi.org/10.1177/2325967116689386>.
203. Khan AF GS, Khan AF. . Role of intra-articular corticosteroid with xylocaine vs plate rich plasma for the treatment of early grade II knee osteoarthritis at Akhtar Saeed Teaching Hospital Lahore: a randomized controlled trail. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2018.

204. Naderi NB SA, Mardani-Kivi M, Haghighi M, Atrkar Roushan Z, Ghazanfar Tehran S, Biazar G. . Comparing the effectiveness of intraarticular platelet-rich plasma and corticosteroid injection under ultrasound guidance on pain control of knee osteoarthritis. *Iranian Red Crescent M J.* 2018;20(3).
205. Phul SH MM, Jilani RU, Khan IS, Malik RH, Jan G. Comparison of Intra-Articular Steroids Injection Versus Platelets Rich Plasma Injection in Patients with Osteoarthritic Knee Joints. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 2018;12:931–4.
206. Uslu Guvendi E, Askin A, Guvendi G, Kocyigit H. Comparison of Efficiency Between Corticosteroid and Platelet Rich Plasma Injection Therapies in Patients With Knee Osteoarthritis. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3):273–81, <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6608>.

4. ALLEGATI

Allegato 1. Strategie sistematiche di ricerca

Tabella S1. Strategie di ricerca applicate ai database, date del periodo di ricerca e risultati ottenuti.

Database	Strategia di ricerca	Date e risultati
Medline via PubMed	("Osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis, knee"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis, hip"[MeSH Terms])	01/01/2014 28/02/2025
Filtro validato per la strategia di ricerca delle revisioni sistematiche ^a	AND ("Hyaluronic Acid"[MeSH Terms] OR "Platelet-Rich Plasma"[MeSH Terms] OR "Platelet-Rich Plasma" OR "Hyaluronic Acid") AND (("systematic"[Filter] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Text Word] OR "metanaly*"[Text Word] OR "metaanaly*"[Text Word] OR "met analy*"[Text Word] OR "integrative research"[Title/Abstract] OR "integrative review*"[Title/Abstract] OR "integrative overview*"[Title/Abstract] OR "research integration*"[Title/Abstract] OR "research overview*"[Title/Abstract] OR "collaborative review*"[Title/Abstract] OR "collaborative overview*"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "technology assessment*"[Title/Abstract] OR "technology overview*"[Title/Abstract] OR "technology appraisal*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "HTAs"[Title/Abstract] OR "comparative efficacy"[Title/Abstract] OR "comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "outcomes research"[Title/Abstract] OR "indirect comparison*"[Title/Abstract] OR "Bayesian comparison"[Title/Abstract] OR ("indirect treatment"[Title/Abstract] OR "mixed-treatment"[Title/Abstract]) AND "comparison*"[Title/Abstract]) OR "embase*"[Title/Abstract] OR "cinahl*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological overview*"[Title/Abstract] OR "methodologic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological review*"[Title/Abstract] OR "methodologic review*"[Title/Abstract] OR "quantitative review*"[Title/Abstract] OR "quantitative overview*"[Title/Abstract] OR "quantitative syntheses*"[Title/Abstract])	Totale degli articoli identificati: 315

	<p>OR “pooled analy*”[Title/Abstract] OR “Cochrane”[Title/Abstract] OR “Medline”[Title/Abstract] OR “Pubmed”[Title/Abstract] OR “Medlars”[Title/Abstract] OR “handsearch*”[Title/Abstract] OR “hand search*”[Title/Abstract] OR “meta regression*”[Title/Abstract] OR “metaregression*”[Title/Abstract] OR “data synthes*”[Title/Abstract] OR “data extraction”[Title/Abstract] OR “data abstraction*”[Title/Abstract] OR “mantel haenszel”[Title/Abstract] OR “peto”[Title/Abstract] OR “der-simonian”[Title/Abstract] OR “dersimonian”[Title/Abstract] OR “fixed effect*”[Title/Abstract] OR “multiple treatment comparison”[Title/Abstract] OR “mixed treatment meta analys*”[Title/Abstract] OR “umbrella review*”[Title/Abstract] OR (“multiple paramet*”[Title/Abstract] AND “evidence synthesis”[Title/Abstract]) OR (“multi paramet*”[Title/Abstract] AND “evidence synthesis”[Title/Abstract]) OR (“multiparameter*”[Title/Abstract] AND “evidence synthesis”[Title/Abstract]) OR “Cochrane Database Syst Rev”[Journal] OR “health technology assessment winchester england”[Journal] OR “evid rep technol assess full rep”[Journal] OR “evid rep technol assess summ”[Journal] OR “Int J Technol Assess Health Care”[Journal] OR “GMS Health Technol Assess”[Journal] OR “health technol assess rockv”[Journal] OR “Health Technol Assess Rep”[Journal]) AND (“2014/01/01”[Date – Publication] : “2025/02/28”[Date - Publication]))</p>																												
<p>Cochrane Library (Systematic reviews)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>D</th> <th>Search</th> <th>Hits</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees</td> <td>11267</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees</td> <td>7083</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees</td> <td>1392</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees</td> <td>2449</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees</td> <td>1310</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>#1 OR #2 OR #3</td> <td>11267</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#4 OR #5</td> <td>3654</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Feb 2025, in Cochrane Reviews 3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	D	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	11267	#2	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees	7083	#3	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees	1392	#4	MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees	2449	#5	MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees	1310	#6	#1 OR #2 OR #3	11267	#7	#4 OR #5	3654	#8	#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Feb 2025, in Cochrane Reviews 3		<p>Gennaio 2014 – febbraio 2025</p> <p>Totale degli articoli identificati: 3</p>
D	Search	Hits																											
#1	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	11267																											
#2	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees	7083																											
#3	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees	1392																											
#4	MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees	2449																											
#5	MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees	1310																											
#6	#1 OR #2 OR #3	11267																											
#7	#4 OR #5	3654																											
#8	#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Feb 2025, in Cochrane Reviews 3																												

5. a. Fonte: SR / MA / HTA / ITC - PubMed. In: Canada's Drug Agency Search Filters Database. Ottawa: Canada's Drug Agency; 2025: <https://searchfilters.cda-amc.ca/link/99>. Accessed 2025-02-28.

Allegato 2. Valutazione metodologica delle revisioni sistematiche sull'artrosi dell'anca (acido ialuronico vs. placebo o corticosteroidi intra-articolari).

AMSTAR-2	Leite et al. 2018⁽¹⁰⁴⁾	Patel et al. 2024⁽⁹²⁾	Zhao et al. 2019⁽¹⁰¹⁾	Gazendam et al. 2021⁽⁷⁴⁾	Dong et al. 2021⁽⁷¹⁾	Lei et al. 2024⁽⁸²⁾	Pereira et al. 2025⁽⁶⁰⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA
Tipo and N studi inclusi	RCT (8)	RCT (4)	RCT (11)	RCT (11)	RCT (24)	RCT (16)	RCT >100 partecipanti (57)
1. La domanda di ricerca e i criteri d'inclusione includono tutti i componenti PICO?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2. Il protocollo è stato registrato prima dell'inizio della revisione?	Si (CRD42015017312)	No	No	No	No	Si (INPLASY202320092)	Si (CRD42021254489)
3. Gli autori hanno spiegato la scelta dei disegni di studio inclusi?	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
4. È stata utilizzata una strategia di ricerca esaustiva?	Si	Parzialmente	Si	Si	Si	Si	Si
5. La selezione degli studi è stata effettuata in duplicato?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata in duplicato?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
7. È fornita una lista degli studi esclusi, con la relativa motivazione?	No	No	Si	No	No	Si	Si
8. Gli studi inclusi sono adeguatamente descritti?	Parzialmente	Si	Si	Si	Si	Si	Si
9. È stata utilizzata una tecnica adeguata a valutare il rischio di bias degli studi inclusi?	Si (Cochrane)	Si (RoB2)	No	Si	Si	Si	Si (RoB1)
10. Sono state riportate le fonti di finanziamento degli studi inclusi?	Si	No	Si	No	No	No	Si

AMSTAR-2	Leite et al. 2018 (104)	Patel et al. 2024 (92)	Zhao et al. 2019 (101)	Gazendam et al. 2021 (74)	Dong et al. 2021 (71)	Lei et al. 2024 (82)	Pereira et al. 2025 (60)
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA	RS + NMA
Tipo and N studi inclusi	RCT (8)	RCT (4)	RCT (11)	RCT (11)	RCT (24)	RCT (16)	RCT >100 partecipanti (57)
11. Sono stati utilizzati metodi statistici appropriati per la metanalisi?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parzialmente
12. Il rischio di bias è stato considerato nell'interpretazione dei risultati?	Parzialmente	No	Si	Si	Si	Si	Si
13. Il rischio di bias è stato discusso nella sezione dei risultati o nella discussione?	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
14. È stata fornita una spiegazione soddisfacente dell'eterogeneità?	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
15. È stato valutato il bias di pubblicazione?	Non Applicabile	Non Applicabile	Si	No	No	No	No
16. Sono stati dichiarati i conflitti di interesse e le fonti di finanziamento?	Si (nessuno dichiarato)	Si	No	Si	No	No	Si
Valutazione Complessiva della Qualità Metodologica	Moderata	Molto bassa (Criticamente bassa)	Molto Bassa	Bassa	Bassa	Moderata	Moderata
Decisione finale	Includere	Escludere	Escludere	Escludere	Escludere	Escludere	Includere

RS, revisione sistematica. MA, metanalisi, NMA, metanalisi di rete (network metanalisi), RCT, studi randomizzati controllati.

Allegato 3. Valutazione metodologica delle revisioni sistematiche sull'artrosi del ginocchio (acido ialuronico vs. placebo)

AMSTAR-2	Nicholls et al. 2019⁽⁹⁰⁾	Miller et al. 2019⁽¹⁰⁷⁾	Concoff et al. 2017	Gallagher et al. 2014⁽⁷³⁾	Pai et al. 2014⁽⁹¹⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio KL 1-4 (sottogruppi artrosi iniziale-moderata vs. avanzata)	Artrosi del ginocchio KL 1-4	Artrosi del ginocchio KL 2-4	Artrosi del ginocchio KL 1-4	Artrosi del ginocchio KL 1-4
Intervenzione	AI intra-articolare	AI intra-articolare	AI intra-articolare (sottogruppi per n. di iniezioni (1, 2-4, ≥5))	AI intra-articolare	AI intra-articolare
Confronto	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Tipo and N studi inclusi	RCT (20) ^a	RCT (20) ^b	RCT (30) ^c	RCT (3) ^d	RCT (2) ^e
Esiti	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Eventi avversi totali, gravi e locali	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Dolore (WOMAC pain), funzione fisica, rigidità, eventi avversi.	Dolore (VAS)
1. La domanda di ricerca e i criteri d'inclusione includono tutti i componenti PICO?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
2. Il protocollo è stato registrato prima dell'inizio della revisione?	No	No	No	No	No
3. Gli autori hanno spiegato la scelta dei disegni di studio inclusi?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
4. È stata utilizzata una strategia di ricerca esaustiva?	Parzialmente Sì	Sì	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì
5. La selezione degli studi è stata effettuata in duplicato?	No	Sì	Sì	Parzialmente Sì	Sì
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata in duplicato?	Sì	Sì	Sì	No	No

AMSTAR-2	Nicholls et al. 2019⁽⁹⁰⁾	Miller et al. 2019⁽¹⁰⁷⁾	Concoff et al. 2017	Gallagher et al. 2014⁽⁷³⁾	Pai et al. 2014⁽⁹¹⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio KL 1–4 (sottogruppi artrosi iniziale-moderata vs. avanzata)	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 2–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4
Intervenzione	AI intra-articolare	AI intra-articolare	AI intra-articolare (sottogruppi per n. di iniezioni (1, 2–4, ≥5))	AI intra-articolare	AI intra-articolare
Confronto	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Tipo and N studi inclusi	RCT (20) ^a	RCT (20) ^b	RCT (30) ^c	RCT (3) ^d	RCT (2) ^e
Esiti	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Eventi avversi totali, gravi e locali	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Dolore (WOMAC pain), funzione fisica, rigidità, eventi avversi.	Dolore (VAS)
7. È fornita una lista degli studi esclusi, con la relativa motivazione?	No	Sì	No	No	No
8. Gli studi inclusi sono adeguatamente descritti?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
9. È stata utilizzata una tecnica adeguata a valutare il rischio di bias degli studi inclusi?	No	Sì	Sì	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì
10. Sono state riportate le fonti di finanziamento degli studi inclusi?	No	Parzialmente Sì	Sì	Sì	Sì
11. Sono stati utilizzati metodi statistici appropriati per la metanalisi?	Sì	Sì	Sì	Non applicabile	Sì
12. Il rischio di bias è stato considerato nell'interpretazione dei risultati?	No	Parzialmente Sì	Sì	Parzialmente Sì	Sì
13. Il rischio di bias è stato discusso nella sezione dei risultati o discussione?	No	Sì	Parzialmente Sì	Sì	Sì

AMSTAR-2	Nicholls et al. 2019 ⁽⁹⁰⁾	Miller et al. 2019 ⁽¹⁰⁷⁾	Concoff et al. 2017	Gallagher et al. 2014 ⁽⁷³⁾	Pai et al. 2014 ⁽⁹¹⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio KL 1–4 (sottogruppi artrosi iniziale-moderata vs. avanzata)	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 2–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4
Intervenzione	AI intra-articolare	AI intra-articolare	AI intra-articolare (sottogruppi per n. di iniezioni (1, 2–4, ≥5))	AI intra-articolare	AI intra-articolare
Confronto	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Tipo and N studi inclusi	RCT (20) ^a	RCT (20) ^b	RCT (30) ^c	RCT (3) ^d	RCT (2) ^e
Esiti	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Eventi avversi totali, gravi e locali	Dolore (WOMAC/VAS), eventi avversi	Dolore (WOMAC pain), funzione fisica, rigidità, eventi avversi.	Dolore (VAS)
14. È stata fornita una spiegazione soddisfacente dell'eterogeneità?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
15. È stato valutato il bias di pubblicazione?	Sì	Sì	Sì	Non applicabile	Non applicabile
16. Sono stati dichiarati i conflitti di interesse e le fonti di finanziamento?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Valutazione Complessiva della Qualità Metodologica	Bassa	Moderata	Moderata	Moderata	Moderata
Decisione finale	Escludere (qualità bassa)	Includere	Includere	Escludere (sovrapposizione)	Escludere (sovrapposizione)

^a RCT inclusi: Altman et al. 2004; Altman et al. 2009; Arden et al. 2014; Brandt et al. 2001; Chevalier et al. 2010; Creamer et al. 1994; Cubukcu et al. 2005; DeCaria et al. 2012; Diracoglu et al. 2009; Hangody et al. 2017; Henderson et al. 1994; Huang et al. 2011; Huskisson et al. 1999; Lundsgaard et al. 2008; Navarro-Sarabia et al. 2011; Neustadt et al. 2005; Petrella et al. 2006; Sezgin et al. 2005; Strand et al. 2012; Van der Weegen et al. 2015

^b RCT inclusi: Altman, 1998; Altman, 2004; Altman, 2009; Arden, 2014; Baltzer, 2009; Brandt, 2001; Chevalier, 2010; Day, 2004; Dickson, 2001; Dixon, 1988; Dougados, 1993; Hangody, 2017; Henderson, 1994; Henrotin, 2017; Huang, 2011; Huskisson, 1999; Jorgensen, 2010; Karlsson, 2002a; Karlsson, 2002b; Kosuwon, 2012; Lohmander, 1996; Lundsgaard, 2008; Neustadt, 2005; Petrella, 2002; Petrella, 2006; Petrella, 2008a; Petrella, 2008b; Petterson, 2018; Pham, 2004; Puhl, 1993; Rolf, 2005a; Rolf, 2005b; Saravanan, 2002; Seikagaku, 2001; Shichikawa, 1983; Strand, 2012; Wobig, 1998; Wu, 1997

^c RCT inclusi: Altman,2004; Altman,2009; Arden,2014; Brandt,2001; Chevalier,2010; Creamer,1994; Day,2004; DeCaria,2012; Diracoglu,2009; Dixon,1988; Henderson,1994; Huang,2011; Huskisson,1999; Jorgensen,2010; Karlsson,2002; Kotevoglu,2006; Lohmander,1996; Lundsgaard,2008; Navarro-Sarabia2011; Neustadt,2005; Petrella,2006; Petrella,2008; Pham,2004; Puhl,1993; Scale,1994; Sezgin,2005; Strand,2012; Tamir,2001; van der Weegen,2015; Wobig,1998

^d RCT inclusi: Wang et al. 2011; Pham et al. 2004; Listrat et al. 1997

^e RCT inclusi: Wobig,1998; Karlsson,2002

Allegato 4. Valutazione metodologica delle revisioni sistematiche sull'artrosi del ginocchio (acido ialuronico vs. corticosteroidi intra-articolari).

Autori	Hen et al. 2017 ⁽¹⁰⁶⁾	Ran et al. 2018 ⁽⁹³⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4
Intervenzione	AI intra-articolari	AI intra-articolari
Confronto	Metilprednisolone intra-articolari	Metilprednisolone intra-articolari
Tipo and N studi inclusi	RCT (12) ^a	RCT (5) ^b
Esiti	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi
1. La domanda di ricerca e i criteri d'inclusione includono tutti i componenti PICO?	Sì	Sì
2. Il protocollo è stato registrato prima dell'inizio della revisione?	Sì	No
3. Gli autori hanno spiegato la scelta dei disegni di studio inclusi?	Sì	Sì
4. È stata utilizzata una strategia di ricerca esaustiva?	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì
5. La selezione degli studi è stata effettuata in duplicato?	Sì	Sì
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata in duplicato?	Sì	Sì
7. È fornita una lista degli studi esclusi, con la relativa motivazione?	No	No
8. Gli studi inclusi sono adeguatamente descritti?	Sì	Sì
9. È stata utilizzata una tecnica adeguata a valutare il rischio di bias degli studi inclusi?	Parzialmente Sì	Sì
10. Sono state riportate le fonti di finanziamento degli studi inclusi?	No	Parzialmente Sì
11. Sono stati utilizzati metodi statistici appropriati per la metanalisi?	Sì	Sì
12. Il rischio di bias è stato considerato nell'interpretazione dei risultati?	Sì	Parzialmente Sì
13. Il rischio di bias è stato discusso nella sezione dei risultati o nella discussione?	Sì	Sì

Autori	Hen et al. 2017 ⁽¹⁰⁶⁾	Ran et al. 2018 ⁽⁹³⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio KL 1–4	Artrosi del ginocchio KL 1–4
Intervenzione	AI intra-articolari	AI intra-articolari
Confronto	Metilprednisolone intra-articolari	Metilprednisolone intra-articolari
Tipo and N studi inclusi	RCT (12) ^a	RCT (5) ^b
Esiti	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi
14. È stata fornita una spiegazione soddisfacente dell'eterogeneità?	Non applicabile	No
15. È stato valutato il bias di pubblicazione?	Non applicabile	Sì
16. Sono stati dichiarati i conflitti di interesse e le fonti di finanziamento?	Sì	Sì
Valutazione Complessiva della Qualità Metodologica	Moderata	Moderata
Decisione finale	Includere	Escludere (Sovrapposizione)

^a. RCT inclusi: Frizziero et al., 2002; Tascioglu et al, 2003; Leighton et al, 2014; Housman et al, 2014; Bisicchia et al, 2016; Jones et al.,1995; Carbonetal.,2004; Skwaraetal.,2009; Skwaraetal.,2009; Shimizuetal.,2010; Askarietal.,2016; Tammachoteetal.,2016

^b. RCT inclusi: Frizziero et al., 2002; Tascioglu et al, 2003; Leighton et al, 2014; Housman et al, 2014; Bisicchia et al, 2016.

Allegato 5. Valutazione metodologica delle revisioni sistematiche sull'artrosi del ginocchio (plasma ricco di piastrine vs. placebo).

Autori	Laudy et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	Kanchanatawan et al. 2016 ⁽⁷⁹⁾	Xu et al. 2017 ⁽¹⁰⁰⁾	Filardo et al. 2020	Hong et al. 2021 ⁽⁷⁵⁾	Sax et al. 2022 ⁽⁹⁵⁾	Simental-Mendía et al. 2023 ⁽⁹⁷⁾	Kaye et al. 2025 ⁽⁸⁰⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio KL 1-4 e povero MCMS	Artrosi del ginocchio KL 1-4	Artrosi del ginocchio
Intervenzione	PRP	PRP	PRP	PRP	PRP	PRP	PRP attivato e non attivato	PRP
Confronto	placebo, esercizio, lavaggio, AI, corticosteroidi	Placebo e AI	Placebo	Placebo, corticosteroidi, AI	Placebo (salina), FANS orali, corticosteroidi intra-articolari, AI	AI, corticosteroidi, soluzione fisiologica o terapia con esercizio fisico	Placebo (saline)	Placebo (saline)
Tipo and N studi inclusi	RCT (1) ^a	RCT (2) ^b	RCT (3) ^c	RCT (8) ^d	RCT (5) ^e	RCT (5) ^f	RCT (12) ^g	RCT (10) ^h
Esiti		Dolore, funzione fisica ed eventi avversi	Dolore e Funzione fisica	Dolore, funzione fisica ed eventi avversi	Dolore, funzione fisica ed eventi avversi	Dolore e Funzione fisica	Dolore e Funzione fisica	Dolore, funzione fisica
1. La domanda di ricerca e i criteri d'inclusione includono tutti i componenti PICO?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
2. Il protocollo è stato registrato prima dell'inizio della revisione?	No	No	No	Sì	No	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì	No
3. Gli autori hanno spiegato la scelta	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

Autori	Laudy et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	Kanchanatawan et al. 2016 ⁽⁷⁹⁾	Xu et al. 2017 ⁽¹⁰⁰⁾	Filardo et al. 2020	Hong et al. 2021 ⁽⁷⁵⁾	Sax et al. 2022 ⁽⁹⁵⁾	Simental-Mendía et al. 2023 ⁽⁹⁷⁾	Kaye et al. 2025 ⁽⁸⁰⁾
dei disegni di studio inclusi?								
4. È stata utilizzata una strategia di ricerca esaustiva?	Si	Parzialmente Si	Parzialmente Si	Si	Parzialmente Si	Parzialmente Si	Si	Si
5. La selezione degli studi è stata effettuata in duplicato?	Si	Parzialmente Si	Parzialmente Si	Si	Parzialmente Si	No	Si	Si
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata in duplicato?	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
7. È fornita una lista degli studi esclusi, con la relativa motivazione?	Si	No	No	No	No	No	No	No
8. Gli studi inclusi sono adeguatamente descritti?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
9. È stata utilizzata una tecnica adeguata a valutare il rischio di bias degli studi inclusi?	Si	Si	No	Si	No	Parzialmente Si	Si	Si
10. Sono state riportate le fonti di finanziamento degli studi inclusi?	No	No	Si	No	Si	No	No	No
11. Sono stati utilizzati metodi statistici appropriati per la metanalisi?	Si	Si	No	Si	No	Si	No	No
12. Il rischio di bias è stato considerato	Parzialmente Si	Parzialmente Si	No	Parzialmente Si	No	No	No	Parzialmente Si

Autori	Laudy et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	Kanchanatawan et al. 2016 ⁽⁷⁹⁾	Xu et al. 2017 ⁽¹⁰⁰⁾	Filardo et al. 2020	Hong et al. 2021 ⁽⁷⁵⁾	Sax et al. 2022 ⁽⁹⁵⁾	Simental-Mendía et al. 2023 ⁽⁹⁷⁾	Kaye et al. 2025 ⁽⁸⁰⁾
nell'interpretazione dei risultati?								
13. Il rischio di bias è stato discusso nella sezione dei risultati o nella discussione?	Sì	Parzialmente Sì	No	Parzialmente Sì	No	Parzialmente Sì	No	No
14. È stata fornita una spiegazione soddisfacente dell'eterogeneità?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Parzialmente Sì	Sì	No
15. È stato valutato il bias di pubblicazione?	Non applicabile	Sì	Sì	Sì	No	Non applicabile	Sì	Sì
16. Sono stati dichiarati i conflitti di interesse e le fonti di finanziamento?	Sì	Sì	Parzialmente Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Valutazione Complessiva della Qualità Metodologica	Moderata	Moderata	Moderata	Moderata	Bassa	Moderata	Bassa	Bassa
Decisione finale	Escludere (Sovrapposizioni)	Escludere (Sovrapposizioni)	Escludere (Sovrapposizioni)	Includere	Escludere (Sovrapposizioni e bassa qualità)	Escludere (Sovrapposizioni)	Escludere (Bassa qualità/hanno valutato diverse follow-up insieme e mancata specificazione dei timepoint)	Escludere (Bassa qualità / non hanno fornito i forest plots della metanalisi)

a. RCT inclusi: Patel et al. 2013

b. RCT inclusi: Patel et al. 2013; Rayegani et al.

c. RCT inclusi: Patel et al. 2013; Smith et al. 2016

d. RCT inclusi: Elik, 2019; Ghai, 2019; Görmeli, 2017; Kon, 2017; Lin, 2019; Patel, 2013; Smith, 2016; Wu, 2018.

e. RCT inclusi: Bennell et al. 2021 Elik et al. 2020; Ghai et al. 2019; Smith et al. 2016; Wu et al. 2018

f. RCT inclusi: Lin 2019; Lin 2019; Patel 2013; Görmeli 2017; Wu 2018; Elik 2019

- e. RCT inclusi: Baltzer et al. 2009; Dório et al. 2021; Elik et al. 2020; Eroğlu et al. 2017; Ghai et al. 2019; Görmeli et al. 2017; Lewis et al. 2022; Lin et al. 2019; Patel et al. 2013; Smith 2016; Tucker et al. 2021; Wu et al. 2018; Yang et al. 2008; Yurtbay et al. 2021
- h. RCT inclusi: Qamar et al., 2021; Chu et al., 2022; Murillo et al., 2021; Ghai et al., 2019; Görmeli et al., 2017; Lewis et al., 2022; Lin et al., 2019; Mardani-Kivi et al., 2023; Smith et al., 2016; Wu, 2018.

Allegato 6. Valutazione metodologica delle revisioni sistematiche sull'artrosi del ginocchio (plasma ricco di piastrine vs. corticosteroidi intra-articolari).

Autori	Filardo et al. 2020	Hong et al. 2021 ⁽⁷⁵⁾	Aiyer, 2021 ⁽⁶⁶⁾	McLarnon & Heron, 2021 ⁽¹⁰⁸⁾
Tipo di revisione	RS + MA	RS + MA	RS	RS + MA
Popolazione	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio	Artrosi del ginocchio KL I-II, età < 65 anni	Artrosi del ginocchio KL 1-4
Intervenzione	PRP	PRP	AI intra-articolari	PRP (1-3 dosi; LR/LP; KL grade)
Confronto	Placebo, corticosteroidi, AI	placebo, FANS orali, corticosteroidi, acido ialuronico	AI, corticosteroidi intra-articolare, placebo	Corticosteroidi intra-articolare (metilprednisolone, triamcinolone, betametasona)
Tipo and N studi inclusi	RCT (2) ^a	RCT (5) ^b	RCT (7) ^c	RCT (8) ^d
Esiti	Dolore, funzione fisica ed eventi avversi	VAS, WOMAC, IKDC, eventi avversi	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi	Dolore, Funzione, Rigidità, Eventi Avversi
1. La domanda di ricerca e i criteri d'inclusione includono tutti i componenti PICO?	Sì	Sì	Sì	Sì
2. Il protocollo è stato registrato prima dell'inizio della revisione?	Sì	No	Sì	Sì
3. Gli autori hanno spiegato la scelta dei disegni di studio inclusi?	Sì	No	Sì	Sì
4. È stata utilizzata una strategia di ricerca esaustiva?	Sì	Parzialmente Sì	Parzialmente Sì	Sì
5. La selezione degli studi è stata effettuata in duplicato?	Sì	Parzialmente Sì	Sì	Parzialmente Sì
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata in duplicato?	Sì	Sì	No	Parzialmente Sì
7. È fornita una lista degli studi esclusi, con la relativa motivazione?	No	No	No	No

Autori	Filardo et al. 2020	Hong et al. 2021 ⁽⁷⁵⁾	Aiyer, 2021 ⁽⁶⁶⁾	McLarnon & Heron, 2021 ⁽¹⁰⁸⁾
8. Gli studi inclusi sono adeguatamente descritti?	Sì	Sì	Sì	Sì
9. È stata utilizzata una tecnica adeguata a valutare il rischio di bias degli studi inclusi?	Sì	Sì	Sì	Sì
10. Sono state riportate le fonti di finanziamento degli studi inclusi?	No	No	No	Parzialmente Sì
11. Sono stati utilizzati metodi statistici appropriati per la metanalisi?	Sì	Sì	No (senza metanalisi)	Sì
12. Il rischio di bias è stato considerato nell'interpretazione dei risultati?	Parzialmente Sì	No	Sì	No
13. Il rischio di bias è stato discusso nella sezione dei risultati o nella discussione?	Parzialmente Sì	No	No	Parzialmente Sì
14. È stata fornita una spiegazione soddisfacente dell'eterogeneità?	Sì	Sì	No	Sì
15. È stato valutato il bias di pubblicazione?	Sì	No	Non applicabile	Sì
16. Sono stati dichiarati i conflitti di interesse e le fonti di finanziamento?	Sì	Sì	Parzialmente Sì	Sì
Valutazione Complessiva della Qualità Metodologica	Moderata	Bassa	Bassa	Moderata
Decisione finale	Escludere (Sovrapposizione)	Escludere (bassa qualità)	Escludere (bassa qualità, senza metanalisi)	Includere

^a. RCT inclusi – Güvendi (2018); Huang (2019)

^b. RCT inclusi – Lin (2019); Patel (2013); Görmeli (2017); Wu (2018); Elik (2019)

^c. RCT inclusi – Elksniņš-Finoģejevs (2020); Huang et al. (2019); Khan (2018); Güvendi (2018); Nabi (2018); Jubert et al. (2017).

^d. RCT inclusi – Huang et al. (2019); Khan et al. (2018); Naderi et al. (2018); Freire et al. (2018); Camurcu et al. (2018); Phule et al. (2018); Uslu et al. (2017); Jubert et al. (2017).

Allegato 7. Report completo della revisione esterna.

Revisione Esterna –I

Dati del revisore

Nome e Cognome: Marco Invernizzi

Istituzione / Affiliazione: Università del Piemonte Orientale

Data: 19 /02 /2026

Questionario per la Revisione Esterna della RBPCA: Uso della Terapia Infiltrativa Intra-articolare con Acido Ialuronico o Plasma Ricco di Piastrine per la prevenzione della progressione dell'artrosi dell'anca e del ginocchio

La revisione deve considerare la coerenza con gli standard metodologici dell'ISS e con il framework GRADE (domande PICO, processo di selezione degli studi, tabelle. SoF, uso dell'ETD e motivazione della forza di raccomandazione).

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3, in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Quesito 1: Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target. 3

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare. 3

3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]. 3

4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]. 3.

Domanda aperta (facoltativa): altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 2: Nelle persone affette da artrosi dell'anca, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target. (3).
2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare (3).
3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3).
4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]: (3).

Domanda aperta (facoltativa): Altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 3: Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target : (3).
2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare (3)
3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3)
4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]: (3)

Domanda aperta (facoltativa): altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 4: Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target : (3)
2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare: (3)
3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel sono coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3)
4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)] : (3).

Domanda aperta (facoltativa): altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Revisione Esterna – 2

Dati del revisore

Nome e Cognome: Alberto Migliore

Istituzione / Affiliazione: Ospedale San Pietro FBF Roma

Data: 20/02/2026

Questionario per la Revisione Esterna della RBPCA: Uso della Terapia Infiltrativa Intra-articolare con Acido Ialuronico o Plasma Ricco di Piastrine per la prevenzione della progressione dell'artrosi dell'anca e del ginocchio

La revisione deve considerare la coerenza con gli standard metodologici dell'ISS e con il framework GRADE (domande PICO, processo di selezione degli studi, tabelle. SoF, uso dell'ETD e motivazione della forza di raccomandazione).

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3, in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”.

Quesito 1: Nelle persone affette da artrosi dell’anca, dovrebbe essere utilizzata l’infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target. 3

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare. 3

3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]. 3

4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]. 3.

Domanda aperta (facoltativa): Altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 2: Nelle persone affette da artrosi dell’anca, dovrebbe essere utilizzata l’infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

2. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target. (3).

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare (3).

3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3).

4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza,

indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]: (3).

Domanda aperta (facoltativa): Altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 3: Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

2. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target : (3).

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare (3)

3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3)

4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)]: (3)

Domanda aperta (facoltativa): altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Quesito 4: Nelle persone affette da artrosi del ginocchio, dovrebbe essere utilizzata l'infiltrazione intra-articolare di plasma ricco di piastrine rispetto al placebo o ai corticosteroidi intra-articolari?

2. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target : (3)

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da applicare: (3)

3. La forza (forte o condizionale) e la direzione (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal panel sono coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)]: (3)

4. La valutazione della certezza delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di bias/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza,

indirectness, bias di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)] : (3).

Domanda aperta (facoltativa): altri commenti che riguardano la raccomandazione?

