

# Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione del paziente affetto da artrosi della mano

## *Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis*

**M. Manara<sup>1</sup>, A. Bortoluzzi<sup>2</sup>, M. Favero<sup>3</sup>, I. Prevete<sup>4</sup>, C.A. Sciré<sup>1</sup>, G. Bagnato<sup>5</sup>, G. Bianchi<sup>6</sup>, M. Ceruso<sup>7</sup>, G.A. Checchia<sup>8</sup>, G.M. D'Avola<sup>9</sup>, G. Di Giacinto<sup>10</sup>, B. Frediani<sup>11</sup>, A. Lombardi<sup>12</sup>, A. Mannoni<sup>13</sup>, G. Mascheroni<sup>14</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>15</sup>, L. Punzi<sup>3</sup>, P. Richelmi<sup>16</sup>, M. Scarpellini<sup>17</sup>, F. Torretta<sup>18</sup>, A. Migliore<sup>19</sup>, R. Ramonda<sup>3</sup>, G. Minisola<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Unità Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano, Italia, SIR; <sup>2</sup>Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara, Italia, SIR; <sup>3</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova, Italia, SIR; <sup>4</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma, Italia, SIR; <sup>5</sup>U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Messina, Italia, SIR;

<sup>6</sup>U.O. Reumatologia, ASL3, Azienda Sanitaria Genovese, Genova, Italia, SIR; <sup>7</sup>S.O.D.C. Chirurgia della Mano e Microchirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia, Società Italiana di Chirurgia della Mano (SICM); <sup>8</sup>S.C. Recupero e Rieducazione Funzionale, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV), Italia, Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER);

<sup>9</sup>Servizio Reumatologia, ASP3 Catania, Italia, SIR; <sup>10</sup>Medico di Medicina Generale, ASUR Marche Area Vasta n. 1, Urbino, Italia, Società Italiana interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP);

<sup>11</sup>Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienza Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia, SIR; <sup>12</sup>Medico di Medicina Generale, ASL 10 Firenze, Italia; Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana dei Medici di Famiglia (Metis-FIMMG); <sup>13</sup>Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche, Azienda Sanitaria di Firenze, Italia, SIR;

<sup>14</sup>Medico di Medicina Generale, Carate Brianza (MB), Italia, Società Italiana Medicina Generale (SIMG);

<sup>15</sup>Dipartimento di Biomedicina, S.O.D. Reumatologia A.O.U.C., Firenze, Italia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Italia, SIR; <sup>16</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia Talassologia e Terapia Fisica (AMIITTF); <sup>17</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Ospedale G. Fornaroli, Magenta, Italia, SIR;

<sup>18</sup>U.O. Microchirurgia e Chirurgia della Mano, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Italia, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT); <sup>19</sup>U.O. di Reumatologia, Ospedale San Pietro, Roma, Italia, SIR

### SUMMARY

Hand osteoarthritis (OA) is a common and potentially disabling disease, with different features from hip and knee OA so that a specific therapeutic approach is required. Evidence based recommendations for the management of hand OA were developed by the European League Against Rheumatism (EULAR) in 2006. The Italian Society for Rheumatology (SIR) aimed to update, adapt to national context and disseminate the EULAR recommendations for the management of hand OA. The multidisciplinary group of experts included specialists involved in the management of patients with hand OA. In order to maintain consistency with EULAR recommendations, a similar methodology was utilized by the Italian group. The original propositions were reformulated in terms of a search query and for every recommendation a systematic search was conducted updating EULAR recommendations' review. The propositions were translated in Italian and reformulated basing on collected evidences and expert opinion. The strength of recommendation was measured for each proposition with the EULAR ordinal and visual analogue scales. The original 11 propositions of EULAR recommendations were translated and adapted to Italian context. Further evidences were collected about non-pharmacological therapies, local treatments, intra-articular injection with SYSADOA and corticosteroids, and surgery. The SIR has developed updated recommendations for the management of hand OA adapted to the Italian healthcare system. Their implementation in clinical practice is expected to improve the management of patients with hand OA.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Maria Manara  
Società Italiana di Reumatologia  
Via Turati, 40 - 20121 Milano  
E-mail: maria.manara@gmail.com

## ■ INTRODUZIONE

L'artrosi (OA) della mano rappresenta una condizione clinica molto frequente (1) e con un impatto potenziale rilevante sulla qualità di vita, in termini di dolore, disabilità e limitazione nell'attività quotidiana (2-4). Alcune caratteristiche cliniche differenziano sostanzialmente l'OA della mano da quella in altre sedi, come anca e ginocchio: nella forma della mano vi è spesso una minore correlazione tra danno radiologico e sintomatologia dolorosa e un maggiore impatto dal punto di vista estetico. Inoltre le differenze dal punto di vista anatomico, funzionale e prognostico, permettono di ipotizzare che gli stessi trattamenti possano avere un impatto differente rispetto a quello che si osserva nell'OA delle grosse articolazioni (5). Su queste basi nel 2006 una Task Force dell'European League Against Rheumatism (EULAR) ha prodotto delle raccomandazioni *evidence-based* sul trattamento dell'OA della mano (6). La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso di sviluppare delle nuove raccomandazioni sul trattamento dell'OA della mano, a partire dalle raccomandazioni EULAR del 2006, con lo scopo di contestualizzare, aggiornare e facilitare la diffusione delle proposizioni all'interno del contesto italiano.

## ■ MATERIALI E METODI

Le raccomandazioni italiane sul trattamento dell'OA della mano sono state sviluppate da un gruppo multidisciplinare di esperti composto da reumatologi e altri specialisti coinvolti nella gestione del paziente affetto da OA della mano: rappresentanti della Società Italiana di Chirurgia della Mano (SICM), della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER), della Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP), della Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale-Federazione Italiana dei Medici di Famiglia (Metis-FIMMG), della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), della Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia,

Talassologia e Terapia Fisica (AMIITTF) e della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT). Il gruppo di esperti ha deciso di seguire lo stesso metodo utilizzato dalla Task Force dell'EULAR per le raccomandazioni del 2006, in modo da garantire la massima continuità e coerenza di contenuti.

Il lavoro si è svolto attraverso diverse fasi: traduzione delle raccomandazioni, riformulazione del testo delle proposizioni in quesiti di ricerca, raccolta e interpretazione critica delle evidenze e definizione di raccomandazioni basate sulla combinazione delle migliori evidenze disponibili e del parere degli esperti, contestualizzate nella realtà farmacologica italiana.

Durante la prima fase le raccomandazioni sono state tradotte dall'inglese all'italiano e le proposizioni risultanti sono state sottoposte a valutazione da parte dell'intero pannello di esperti. Successivamente ogni raccomandazione è stata riformulata nei termini di un quesito di ricerca, secondo la strategia PICO (*Population-Intervention-Comparator-Outcome*).

La revisione sistematica della letteratura è stata effettuata utilizzando la stessa strategia di ricerca riportata dalle raccomandazioni EULAR del 2006, per aggiornare la revisione preesistente. È stata utilizzata una strategia generale di ricerca, valida per tutte le raccomandazioni, focalizzata sul termine *artrosi della mano*, secondo la strategia riportata nelle raccomandazioni EULAR (Appendix 1 di 6). La revisione è stata quindi finalizzata a identificare sistematicamente tutti gli studi effettuati su pazienti affetti da OA della mano, mentre gli studi su pazienti affetti da OA in altre sedi non sono stati ricercati in modo sistematico. La ricerca è stata eseguita sui principali database bibliografici elettronici (Medline, Embase e Cochrane Library), utilizzando limiti temporali dall'1/1/2006 (data finale della revisione EULAR) al 15/7/2012, restringendo la ricerca a pubblicazioni in italiano o inglese ed escludendo gli studi solo su animali. La revisione è stata inoltre completata dalla ricerca incrociata delle referenze degli studi inclusi.

Sugli studi inclusi nella revisione effettua-

ta secondo la strategia generale di ricerca, è stata quindi effettuata una selezione specifica per ogni raccomandazione. Per ogni quesito sono stati definiti i criteri di inclu-

sione ed è stata sviluppata una scheda di estrazione dati *ad hoc*. La selezione degli articoli per ogni quesito è stata effettuata da un singolo revisore (MM, AB, MF e IP). Riguardo al disegno dello studio, per i quesiti di efficacia e sicurezza sono stati inclusi revisioni sistematiche e meta-analisi, studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e studi controllati; per i quesiti relativi ai fattori di rischio invece sono stati inclusi anche studi di coorte, caso-controllo e trasversali. Sono stati in ogni caso esclusi

**Tabella I** - Livelli di evidenza.

Ia	Meta-analisi di trial controllati randomizzati
Ib	Trial controllato randomizzato
IIa	Studio controllato non randomizzato
IIb	Studio quasi-sperimentale
III	Studi descrittivi non sperimentali
IV	Opinione di gruppi di esperti

**Tabella II** - Raccomandazioni e relativa forza della raccomandazione.

Raccomandazione	VAS (95% IC)	A-B%
1. Il trattamento ottimale dell'artrosi della mano richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici personalizzati in accordo alle esigenze del paziente.	97 (9-99)	100
2. Il trattamento dell'artrosi della mano deve essere personalizzato tenendo presente: i) il tipo di artrosi (nodale, erosiva, post-traumatica); ii) i fattori di rischio (età, sesso, fattori meccanici dannosi); iii) la localizzazione ed il grado di danno strutturale; iv) la presenza di infiammazione; v) il livello di dolore, di disabilità e impatto sulla qualità di vita; vi) la presenza di comorbidità e di trattamenti concomitanti (comprendente l'artrosi in altre sedi); vii) le aspirazioni e le aspettative del paziente.	95 (93-98)	100
3. Nei pazienti con artrosi della mano è indicata l'educazione riguardo alla protezione articolare per evitare fattori meccanici dannosi, unitamente all'esecuzione di esercizi finalizzati al miglioramento dell'articolari e al rinforzo muscolare.	80 (73-87)	65
4. La terapia termale, l'applicazione locale di calore (per esempio paraffina), specialmente prima dell'esercizio fisico, e le terapie fisiche (per esempio la laserterapia, la magnetoterapia o gli ultrasuoni) possono essere trattamenti vantaggiosi.	71 (63-80)	35
5. Gli splint e le ortesi possono essere considerati per prevenire o correggere la dislocazione del pollice nella rizoartrosi.	73 (65-81)	35
6. I trattamenti farmacologici locali sono indicati specialmente per le forme dolorose di grado lieve-moderato e quando sono coinvolte solo poche articolazioni. FANS ed altre formulazioni topiche ad attività anti-flogistica ed analgesica possono risultare efficaci e sicuri per l'artrosi della mano.	71 (62-80)	53
7. Il paracetamolo (fino a dosaggi di 3 g/die) è l'analgesico da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore. Se efficace, è da preferire per la terapia a lungo termine.	79 (68-90)	76
8. I FANS orali devono essere usati alla dose minima efficace e per la durata più breve possibile anche nei casi che non hanno risposto adeguatamente al paracetamolo. La risposta terapeutica deve essere valutata periodicamente. Nei pazienti con aumentato rischio gastrointestinale, devono essere usati FANS tradizionali in associazione a farmaci gastroprotettori, o inibitori selettivi della COX-2. In pazienti con incrementato rischio cardiovascolare, gli inibitori selettivi della COX-2 sono controindicati e i FANS tradizionali devono essere usati con cautela.	86 (82-90)	88
9. I SYSADOA (per esempio: glucosamina, condroitin solfato, complesso avocado-soia-insaponificabili, diacereina, acido ialuronico intrarticolare), possono dare un beneficio sintomatico con una bassa tossicità; tuttavia, l'effect size è modesto e, attualmente, non sono ancora identificabili i pazienti idonei ed altresì non sono ancora definiti gli effetti strutturali clinicamente rilevanti ed i benefici farmaco-economici.	72 (65-79)	29
10. Le infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi a lunga durata d'azione possono essere efficaci nelle riacutizzazioni dolorose dell'artrosi, specialmente dell'articolazione trapezio-metacarpale.	82 (77-88)	71
11. Il trattamento chirurgico (ad esempio la trapeziectomia, l'artroplastica tendinea in sospensione o l'artrodesi) può essere efficace per la rizoartrosi grave e dovrebbe essere considerato in pazienti con dolore forte e/o disabilità dopo che i trattamenti conservativi hanno fallito.	85 (7-92)	88

case reports, revisioni narrative ed editoriali.

I dati di efficacia e di sicurezza di farmaci provenienti da studi controllati sono stati combinati attraverso meta-analisi, laddove appropriato, e presentati come differenza standardizzata tra medie [SMD, o *effect size* (ES)], *Number Needed to Treat* (NNT) o rapporto tra rischi (RR), e relativi intervalli di confidenza (CI) al 95%. Dal punto di vista clinico, un ES di 0.20 è da considerarsi piccolo, 0.5 moderato e superiore a 0.80 grande. Il NNT è la stima del numero di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a trattamento per ottenere un effetto desiderato (o prevenire un evento indesiderato), per cui a valori bassi di NNT corrisponde un più elevato effetto. L'influenza di fattori di rischio è stata espressa come RR o odds ratio (OR), sulla base del disegno di studio applicato. Il calcolo degli *effect size* e le eventuali meta-analisi sono state effettuate utilizzando Review Manager (Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011).

Il livello di evidenza per l'efficacia è stato definito, in continuità con quanto fatto per le raccomandazioni EULAR, sulla base del disegno degli studi inclusi per ogni quesito di ricerca, utilizzando una gerarchia prestabilita (7) (Tab. I). La risposta ai quesiti clinici sollevati si è basata sulle evidenze di migliore livello disponibili e, in presenza di revisioni sistematiche di RCT, sono state aggiornate le revisioni preesistenti. Quesiti su fattori di rischio o eventi avversi si sono basati sia su RCT che su studi osservazionali. Sono stati considerati per primi gli studi con evidenze dirette, ovvero derivate da studi effettuati su pazienti affetti da OA della mano, riguardo ai quali la revisione della letteratura è stata effettuata in modo sistematico; solo laddove questi non fossero disponibili, sono state esaminate le evidenze indirette, ricavate principalmente da studi effettuati su soggetti affetti da OA in sedi diverse dalla mano, come anca e ginocchio.

La forza di ogni raccomandazione (*strength of recommendation*, SOR) è stata misurata utilizzando la scala or-

dinale EULAR A-E (A=raccomandata completamente; B=raccomandata fortemente; C=raccomandata moderatamente; D=raccomandata debolmente; E=non raccomandata) e una scala analogica visiva (VAS) da 0-100 mm (8), tenendo in considerazione sia le evidenze (efficacia, sicurezza e costo-efficacia) che l'esperienza clinica (fattibilità, accettabilità, tollerabilità). I risultati sono riportati per ogni raccomandazione come media delle VAS con intervallo di confidenza al 95% e come percentuale di giudizio sulla forza della raccomandazione A o B (Tab. II).

## ■ RISULTATI

### **Raccomandazione numero 1**

Raccomandazione in inglese: *Optimal management of hand OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities individualised to the patient's requirements.*

Raccomandazione definitiva: Il trattamento ottimale dell'artrosi della mano richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici personalizzati in accordo alle esigenze del paziente.

Livello di evidenza: IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 97 (95-99).

Su questo punto vi è stata unanimità di giudizio e quindi non si è ritenuto di dover modificare la raccomandazione, procedendo solo alla traduzione italiana. Dal momento che non sono stati identificati studi clinici disegnati appositamente per verificare il contenuto di questa proposizione, essa è supportata unicamente dal parere degli esperti (*livello IV*).

### **Raccomandazione numero 2**

Raccomandazione in inglese: *Treatment of hand OA should be individualised according to localisation of OA; risk factors (age, sex, adverse mechanical factors); type of OA (nodal, erosive, traumatic); presence of inflammation; severity of structural change; level of pain, disability and restriction of quality of life; comorbidity and co-medication (including OA at other*

sites); and the wishes and expectations of the patient.

Raccomandazione definitiva: Il trattamento dell'artrosi della mano deve essere personalizzato tenendo presente:

- 1) il tipo di artrosi (nodale, erosiva, post-traumatica);
- 2) i fattori di rischio (età, sesso, fattori meccanici dannosi);
- 3) la localizzazione e il grado di danno strutturale;
- 4) la presenza di infiammazione;
- 5) il livello di dolore, di disabilità e di impatto sulla qualità di vita;
- 6) la presenza di comorbidità e di trattamenti concomitanti (comprendente l'artrosi in altre sedi);
- 7) le aspirazioni e le aspettative del paziente.

Livello di evidenza: III; IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 95 (93-98).

Questa proposizione elenca una serie di caratteristiche cliniche che possono essere rilevanti nell'indirizzare le scelte del medico. È noto infatti come alcuni subset di malattia si associno a una maggiore espressività clinica e a un peggiore outcome di malattia, come per esempio la forma erosiva o infiammatoria (9). Le evidenze che riguardano il ruolo prognostico dei diversi fattori elencati nell'evoluzione dell'OA della mano derivano principalmente da studi osservazionali.

Per quanto riguarda il tipo di OA, numerosi studi hanno valutato l'impatto dell'OA erosiva su diversi outcome di malattia come dolore, limitazione funzionale, progressione del danno radiologico, impatto estetico (10-16). Dai risultati di questi studi la presenza della forma erosiva sembra associarsi a una maggiore progressione radiologica a 6 anni [RR (95% CI): 1.55 (1.04; 1.88)] (12), a una sintomatologia dolorosa più intensa [ES (95% CI): 0.42 (0.08; 0.75)], a una più grave limitazione funzionale [ES (95% CI): 0.47 (0.13; 0.81)] e a una minore accettazione del paziente dal punto di vista estetico [ES (95% CI): -0.67 (-1.01; -0.33)] (11). Analogamente, anche la presenza di OA nodale sembra associarsi a una maggiore progres-

sione del danno radiologico a 6 anni [RR (95% CI): 1.94 (1.37; 2.48)] (12). Il sesso non sembrerebbe invece influenzare significativamente l'evoluzione dell'OA della mano (13).

Anche la localizzazione dell'OA può influire sull'outcome di malattia: in uno studio cross-sectional su 308 pazienti affetti da OA della mano l'interessamento congiunto di articolazioni carpo-metacarpali e interfalangee prossimali si associava a maggiore dolore [ES (95% CI): 0.67 (0.43; 0.91)] e limitazione funzionale [ES (95% CI): 0.60 (0.37; 0.84)] rispetto all'interessamento delle sole interfalangee prossimali (17); viceversa in uno studio prospettico su una casistica simile il solo interessamento della base del pollice non si associava a peggiori outcome di malattia rispetto all'interessamento di altre sedi [RR per progressione radiologica a 6 anni (95% CI): 1.16 (0.91; 1.36)] (12). Riguardo alla presenza di danno strutturale, score radiologici più elevati sembrano associati a dolore più intenso e maggiore limitazione funzionale (18).

Dalla revisione della letteratura non sono emersi studi che abbiano analizzato l'impatto dell'infiammazione rilevata clinicamente sugli outcome di malattia. Studi che utilizzano l'ecografia come tecnica diagnostica hanno evidenziato un'associazione tra la presenza di versamento o sinovite evidenziate all'ecografia e il dolore o una peggiore qualità della vita (19, 20).

La presenza di limitazione funzionale sembra associarsi a peggiore qualità della vita in pazienti con OA della mano (21), mentre la presenza di OA in altre sedi non sembrerebbe influenzare la progressione radiologica a livello della mano (22).

In conclusione, per alcune caratteristiche cliniche come la presenza di OA erosiva o nodale, il danno radiologico e funzionale e l'interessamento di plurimi distretti articolari della mano, è dimostrata un'associazione con peggiori outcome di malattia in studi osservazionali (*livello III*); per altri fattori, la raccomandazione è supportata solo dal parere degli esperti (*livello IV*).

### **Raccomandazione numero 3**

Raccomandazione in inglese: *Education*

*concerning joint protection (how to avoid adverse mechanical factors) together with an exercise regimen (involving both range of motion and strengthening exercises) are recommended for all patients with hand OA.*

Raccomandazione definitiva: Nei pazienti con artrosi della mano è indicata l'educazione riguardo alla protezione articolare per evitare fattori meccanici dannosi, unitamente all'esecuzione di esercizi finalizzati al miglioramento dell'articolari e al rinforzo muscolare.

Livello di evidenza: IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 80 (73-87).

Mentre le raccomandazioni EULAR del 2006 supportavano questa proposizione unicamente con il parere degli esperti, l'aggiornamento della revisione della letteratura ha permesso di identificare alcuni studi che valutavano specificamente l'efficacia dell'esercizio fisico nell'OA della mano; tuttavia la presenza di una notevole eterogeneità di trattamenti e misure di outcome non ha reso possibile la combinazione dei risultati. In alcuni studi inoltre diversi tipi di intervento erano valutati con-

temporaneamente, non permettendo quindi di distinguere tra gli effetti dei diversi interventi. Infine, la maggior parte degli studi presentava un risk of bias secondo i criteri Cochrane elevato (23). Gli studi inclusi sono stati suddivisi in tre differenti categorie, in base al tipo d'intervento valutato: esercizio fisico e/o protezione articolare (24-28), tecniche di mobilizzazione passiva delle articolazioni o dei nervi della mano (29-31) ed esercizio fisico in associazione all'utilizzo di splint (32-34) (Tab. III).

Tra gli studi del primo gruppo, nei quali veniva valutata l'efficacia di esercizio fisico e protezione articolare, separatamente o in modo combinato, un trial controllato non randomizzato su 27 pazienti analizzava un programma di yoga della durata di 10 settimane, dimostrando nei pazienti trattati una significativa riduzione del dolore al termine del programma rispetto ai controlli [ES (95% CI): -1.30 (-2.13; -0.48)] e un significativo incremento del range of motion [ES (95% CI): 1.32 (0.49; 2.14)], ma nessuna significativa differenza in termini di miglioramento funzionale e incremento della forza di presa (25). Un

**Tabella III** - Studi sull'efficacia dell'esercizio fisico nel trattamento dell'artrosi della mano.

Autore (anno)	N.	Durata	Disegno	Intervento	Comparatore
<b>Esercizio fisico e/o protezione articolare</b>					
Dziedzic (2012)	257	1 anno	RCT	Educazione + protezione articolare + esercizio	Educazione
Garfinkel (1994)	27	10 sett.	RCT	Yoga	Nessun trattamento
Lefler (2004)	19	6 sett.	RCT	Esercizio	Placebo
Rogers (2009)	76	48 sett.	RCT crossover	Esercizio	Placebo
Stamm (2002)	40	3 mesi	RCT	Protezione articolare + esercizio fisico	Placebo
<b>Mobilizzazione passiva</b>					
Villafañe (2012)	60	2 mesi	RCT	Mobilizzazione passiva del nervo radiale	Placebo
Villafañe (2012)	28	2 sett.	RCT	Mobilizzazione passiva dell'articolazione trapezio-metacarpale secondo Maitland	Placebo
Villafañe (2011)	29	2 sett.	RCT	Mobilizzazione passiva delle articolazioni carpo-metacarpali secondo Kalteborn	Placebo
<b>Esercizio fisico in associazione a splint</b>					
Boustedt (2009)	40	1 anno	CCT	Protezione articolare + splint + esercizio fisico	Protezione articolare
Stukstette (2011)	151	3 mesi	RCT	Educazione + splint + esercizio fisico	Educazione
Wajon (2005)	40	6 sett.	RCT	Splint + esercizio fisico	Splint + esercizio fisico

RCT, trial randomizzato controllato; CCT, studio clinico controllato.

RCT della durata di 3 mesi su 40 pazienti, nel quale veniva valutata l'efficacia di un intervento combinato che prevedeva un programma di esercizio fisico e protezione articolare, evidenziava un significativo incremento nella forza di presa nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo [ES (95% CI): 4.46 (3.26; 5.66)], ma non significative differenze per quanto riguarda la riduzione del dolore e il miglioramento della disabilità (28). Viceversa, dati recenti suggeriscono un miglioramento globale, in termini di riduzione del dolore e della limitazione funzionale, superiore nei pazienti sottoposti a un programma di esercizio fisico e protezione articolare rispetto ai controlli (24). Gli altri studi inclusi non hanno invece evidenziato effetti significativi dell'esercizio fisico sugli outcome rilevati (26, 27).

In un RCT su 60 pazienti, Villafane et al. hanno evidenziato una riduzione significativa del dolore e un miglioramento della forza di presa con la mobilizzazione passiva del nervo radiale (29); in altri due RCT, sia con la mobilizzazione passiva dell'articolazione trapezio-metacarpale, condotta secondo Maitland (30), sia con l'utilizzo della tecnica di mobilizzazione passiva delle articolazioni carpo-metacarpali secondo Kalterborn (31) si evidenziava una riduzione significativa del dolore, ma non un miglioramento della forza di presa. Questi studi, pur condotti in modo metodologicamente corretto, hanno limitazioni legate al ridotto numero di pazienti, all'età avanzata dei soggetti e alla sovrapposizione della popolazione studiata.

Infine, in un trial controllato non randomizzato della durata di un anno su 42 pazienti affetti da rizoartrosi, un programma di trattamento comprendente protezione articolare, esercizio fisico e utilizzo di splint è stato confrontato con la sola protezione articolare (32). Nel primo gruppo di pazienti si osservava una riduzione del dolore superiore rispetto ai controlli [ES (95% CI): 0.75 (0.06; 1.44)] e un maggiore miglioramento funzionale (ES (95% CI): 0.98 (0.27; 1.68)) e della stiffness [ES (95% CI): 0.88 (0.18; 1.58)], che si manteneva anche dopo un anno di follow-up,

mentre non vi era un significativo incremento della forza di presa. Viceversa in un altro studio l'esercizio fisico combinato all'utilizzo di splint non si è dimostrato superiore alla sola educazione del paziente in termini di riduzione del dolore e miglioramento funzionale (33), così come non sono state osservate differenze significative nel confronto tra due diversi regimi di esercizio fisico associati all'utilizzo di due diverse tipologie di splint (34). In ogni caso, i risultati degli studi inclusi nell'ultimo gruppo non permettono di distinguere l'effetto legato all'esercizio fisico da quello dello splint, pertanto non forniscono evidenze dirette dell'utilità dell'una o dell'altra pratica.

In conclusione, non esistono evidenze dirette dell'efficacia della protezione articolare e dell'esercizio fisico nella terapia dell'OA della mano. I dati derivanti dagli studi inclusi forniscono risultati contrastanti e, non essendo confrontabili, non permettono di paragonare l'effetto dei diversi interventi. Pertanto la raccomandazione è supportata unicamente dal parere degli esperti (*livello IV*).

#### **Raccomandazione numero 4**

Raccomandazione in inglese: *Local application of heat (for example, paraffin wax, hot pack), especially before exercise, and ultrasound are beneficial treatments.*

Raccomandazione definitiva: La terapia termale, l'applicazione locale di calore (per esempio paraffina) specialmente prima dell'esercizio fisico e le terapie fisiche (per esempio la laserterapia, la magnetoterapia o gli ultrasuoni) possono essere trattamenti vantaggiosi.

Livello di evidenza: Ib; IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 71 (63-80).

Le terapie fisiche potrebbero procurare effetti benefici ai pazienti affetti da OA della mano. Gli obiettivi più comuni a cui devono mirare tali interventi sono la riduzione del dolore, l'aumento della forza e del range di movimento e la riduzione della rigidità.

Gli studi inclusi nella revisione sistematica a sostegno di tale raccomandazione sono 7

RCT, tutti effettuati su pazienti affetti da OA della mano, di una durata variabile da 3 a 13 settimane, che analizzano l'efficacia di diversi tipi di intervento. Di questi, 4 RCT sono stati estratti da una revisione sistematica del 2011 sugli effetti degli interventi riabilitativi su dolore, funzionalità articolare e stato fisico globale in pazienti con OA della mano (35).

Nello specifico gli studi inclusi nella nostra revisione hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei seguenti interventi: agopuntura (36), laserterapia (37, 38), radiazioni infrarosse (39, 40), paraffina con analgesici topici (41), magnetoterapia + balneoterapia (42) (Tab. IV). Non sono emersi risultati significativi riguardo agli outcome considerati (dolore, funzionalità articolare, forza di presa, range di movimento, rigidità) eccetto che per gli ultimi due studi.

Nello studio di Myrer (41) su 35 pazienti, della durata di 4 settimane, veniva confrontata l'efficacia dell'associazione di paraffina con analgesici topici con l'utilizzo della sola paraffina: la differenza di effetto osservata nei due gruppi di pazienti era quindi verosimilmente riconducibile all'utilizzo di analgesici topici. Lo studio mostrava una significativa riduzione del dolore superiore nel gruppo di pazienti trattati con paraffina e analgesici topici rispetto a quelli che utilizzavano solo paraffina [ES (95% CI): 0.97 (0.26; 1.67)] e un miglioramento della funzionalità della mano [ES (95% CI): 0.97 (0.26; 1.67)].

Nello studio di Horvath (42) su 63 pazienti, della durata di 13 settimane, veniva invece confrontata l'associazione di balneoterapia

e magnetoterapia con la sola magnetoterapia: in questo caso l'effetto osservato era quindi verosimilmente riconducibile al ruolo della balneoterapia. La balneoterapia in associazione alla magnetoterapia permetteva di ottenere un miglioramento del dolore superiore alla magnetoterapia da sola, con un ES [95% CI] di 0.82 (0.18; 1.45), e un aumento della forza di presa [ES (95% CI): 0.70 (0.07; 1.32)].

In conclusione, la balneoterapia termale sembrerebbe ridurre il dolore e migliorare la forza di presa nei pazienti affetti da OA della mano (*livello Ib*). Per quanto riguarda l'efficacia dell'applicazione locale di calore e di altre terapie fisiche, tale raccomandazione è basata sull'opinione degli esperti (*livello IV*).

#### Raccomandazione numero 5

Raccomandazione in inglese: *Splints for thumb base OA and orthoses to prevent/correct lateral angulation and flexion deformity are recommended.*

Raccomandazione definitiva: Gli splint e le ortesi possono essere considerati per prevenire o correggere la dislocazione del pollice nella rizoartrosi.

Livello di evidenza: Ib; IV

Forza della raccomandazione (95% CI): 73 (65-81).

Al momento della pubblicazione delle raccomandazioni EULAR del 2006 non vi era disponibilità in letteratura di RCT di comparazione tra standard di cura o placebo confrontati con l'utilizzo di ortesi. Il primo RCT sull'ortesi dell'articolazione trapeziometacarpale è stato pubblicato nel 2009 (43). La revisione della letteratura ha per-

**Tabella IV** - Studi sull'efficacia delle terapie fisiche nel trattamento dell'artrosi della mano.

Autore (anno)	N.	Durata	Disegno	Intervento	Comparatore
Basford (1987)	81	3 settimane	RCT	Laser	Placebo
Dickens (1989)	13	2 settimane	RCT	Agopuntura	Stimolazione elettrica transdermica
Favaro (1994)	48	Non riportato	RCT	Radiazioni infrarosse	Placebo
Brosseau (2005)	88	6 settimane	RCT	Laser	Placebo
Stange-Rezende (2006)	45	3 settimane	RCT Crossover	Radiazioni infrarosse	Nessun trattamento
Myrer (2011)	35	4 settimane	RCT	Paraffina + Analgesici topici	Paraffina
Horvath (2012)	63	13 settimane	RCT	Magnetoterapia + balneoterapia	Magnetoterapia

RCT, trial randomizzato controllato.



messo di individuare un secondo studio, con analoghe caratteristiche, pubblicato nel 2010 (44). In entrambi i casi si tratta di RCT in cui l'intervento, rappresentato dall'impiego di ortesi nella rizoartrosi da indossare durante la notte e nelle fasi d'inattività, è stato confrontato con lo standard di trattamento. Il primo studio, della durata di un anno, è stato condotto su 112 pazienti, mentre il secondo della durata di 6 mesi ha coinvolto 60 pazienti complessivamente.

L'outcome primario di entrambi gli studi era rappresentato dalla riduzione della VAS dolore, mentre sono stati identificati quali outcome secondari la disabilità, la forza di pinza e la presa. Complessivamente dall'analisi dei dati è stata riportata una riduzione statisticamente significativa della VAS dolore nel medio-lungo termine [a 6 mesi ES (95% CI): -1.07 (-1.74; -0.4) da Gomes Carreira, o a 1 anno ES (95% CI): -0.69 (-1.10; -0.28) da Rannou] mentre non si sono osservate differenze significative in termini di disabilità, forza di pinza e forza di presa tra il gruppo in trattamento con la ortesi rispetto al gruppo di controllo. In entrambi gli studi non è stato esaminato l'effetto dello splint sulla correzione della dislocazione dell'articolazione trapeziometacarpale.

È stata tuttavia opinione condivisa degli esperti raccomandare l'impiego dello splint nelle fasi di riposo (notturno e/o dalle attività), dal momento che l'ausilio mantenendo l'articolazione in posizione funzionale avrebbe lo scopo di prevenire o correggere la dislocazione del pollice nella rizoartrosi.

In conclusione l'impiego di splint o di ortesi durante la notte e in fase di riposo è risultato efficace nella riduzione del dolore nella rizoartrosi in alcuni RCT (*livello Ib*). Secondo l'opinione degli esperti dovrebbe essere raccomandato anche con lo scopo di prevenire o correggere la dislocazione del pollice (*livello IV*).

#### **Raccomandazione numero 6**

Raccomandazione in inglese: *Local treatments are preferred over systemic treatments, especially for mild to moderate*

*pain and when only a few joints are affected. Topical NSAIDs and capsaicin are effective and safe treatments for hand OA.*

Raccomandazione definitiva: I trattamenti farmacologici locali sono indicati specialmente per le forme dolorose di grado lieve-moderato e quando sono coinvolte solo poche articolazioni. FANS e altre formulazioni topiche ad attività anti-flogistica e analgesica possono risultare trattamenti efficaci e sicuri per l'artrosi della mano.

Livello di evidenza: IIB; IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 71 (62-80).

Il gruppo di esperti ha deciso in merito al testo della raccomandazione di non considerare la capsaicina, dal momento che non è disponibile come farmaco in Italia.

Da una meta-analisi di RCT del 2004 sui FANS topici, una sottoanalisi di studi sull'OA della mano ha dimostrato che i FANS topici sono più efficaci rispetto al placebo nella riduzione del dolore (ES (95% CI): 0.77 (0.32; 1.22)) e hanno una efficacia simile ai FANS orali (ES (95% CI): -0.05 (-0.27; 0.17)) (45). Gli studi inclusi nella sottoanalisi sono tuttavia di breve durata e mostrano una efficacia dei FANS topici superiore al placebo nelle prime 2 settimane, ma comparabile al placebo a distanza di un mese (46-49). La nuova revisione ha permesso di identificare altri studi sull'OA della mano. Nello studio di Widrig su 198 pazienti della durata di 21 giorni, in cui sono stati confrontati arnica gel e ibuprofene gel, non sono state dimostrate differenze significative di efficacia sul controllo del dolore tra i due farmaci (50). Nello studio di Altman su 385 pazienti della durata di 8 settimane, in cui diclofenac sodium gel è confrontato con il placebo, il trattamento con Diclofenac è risultato maggiormente efficace nella riduzione del dolore rispetto al placebo, anche se tale effetto sembrerebbe ridursi progressivamente (51). Infine lo studio di Jain di confronto tra steroidi topici e placebo, non ha evidenziato risultati applicabili in quanto il disegno dello studio è stato giudicato ad alto *risk of bias* (52).

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, la meta-analisi di Lin del 2004 evidenziava

un rischio di effetti collaterali gastrointestinali per i FANS topici non differente dal placebo èRR (95% CI): 0.81 (0.43; 1.56)+ (45). Da due analisi post-hoc, anch'esse incluse nella revisione a sostegno di questa raccomandazione, si evince che il Diclofenac gel 1% (53) e il Diclofenac soluzione 1.55% DMSO (54) sono ben tollerati e sicuri e che i principali effetti collaterali di queste preparazioni sono soprattutto di tipo locale cutaneo; non sono state osservate infatti differenze significative rispetto al placebo riguardo a eventi avversi sistemici o specificamente localizzati al tratto gastro-enterico.

In conclusione, i FANS topici rappresentano una scelta terapeutica efficace, da considerare in casi di dolore lieve-moderato e quando sono interessate poche articolazioni (*livello IIb*). Il profilo di sicurezza li rende particolarmente indicati in soggetti con comorbidità e politrattati o a maggior rischio di eventi cardiovascolari e gastrointestinali (*livello IV*), dal momento che non sembrano causare effetti collaterali superiori al placebo, eccetto che reazioni cutanee locali (*livello Ib*).

### **Raccomandazione numero 7**

Raccomandazione in inglese: *Because of its efficacy and safety paracetamol (up to 4 g/day) is the oral analgesic of first choice and, if successful, is the preferred long term oral analgesic.*

Raccomandazione definitiva: Il paracetamolo (fino a dosaggi di 3 g/die) è l'analgescico da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore. Se efficace, è da preferire per la terapia a lungo termine.

Livello di evidenza: IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 79 (68-90).

Sebbene il paracetamolo sia stato utilizzato come terapia dell'OA della mano per decenni, non esistono trial controllati contro placebo che ne dimostrino l'efficacia in questa condizione clinica. Le evidenze a supporto del suo utilizzo sono principalmente estrapolate da studi effettuati sull'OA in sedi diverse, come anca o ginocchio. Una meta-analisi Cochrane del 2009 sull'utilizzo di paracetamolo in

pazienti affetti da OA di anca o di ginocchio ha dimostrato che il paracetamolo ha un'efficacia significativamente superiore al placebo nella riduzione del dolore [ES (95% CI): -0.13 (-0.22; -0.04)], sebbene la sua efficacia risulti inferiore a quella della terapia con FANS (55). Un trial *testa a testa* di confronto tra paracetamolo e dexketoprofene-trometamolo nel trattamento dell'OA della mano ha dimostrato una superiorità del dexketoprofene rispetto al paracetamolo nella riduzione della rigidità ma non del dolore (56); inoltre, in un *N-of-1 trial* di confronto tra paracetamolo e Celecoxib in pazienti con OA in diverse sedi, compresa la mano, l'80% dei pazienti ha riportato un giudizio di risposta globale non differente tra i due farmaci (57).

Tuttavia, la decisione clinica è basata non solo sulla valutazione dell'efficacia ma anche sulla considerazione di effetti collaterali e costi. Nella meta-analisi Cochrane già citata, il paracetamolo ha mostrato un rischio di eventi avversi di qualsiasi tipo non superiore al placebo [RR (95% CI): 1.02 (0.89; 1.17)], a fronte di un rischio di eventi avversi gastro-intestinali significativamente superiore per i FANS tradizionali rispetto al paracetamolo [RR (95% CI): 1.47 (1.08; 2.00)] (55). Inoltre, i dati riguardo la possibile tossicità renale del paracetamolo non sono decisivi, mentre alle dosi consentite la tossicità epatica non sembra rappresentare un problema reale; d'altra parte un aumento del rischio cardiovascolare non è stato chiaramente definito, sebbene siano stati pubblicati diversi studi riguardanti un possibile effetto ipertensivo del paracetamolo. Pertanto il paracetamolo presenta un buon bilancio tra rischi e benefici e può essere considerato come analgesico di prima scelta in patologie associate a dolore cronico, come l'OA.

Per quanto riguarda l'utilizzo di altri analgesici, la nostra revisione non ha evidenziato studi in cui l'utilizzo di tali farmaci sia stato testato specificamente nell'OA della mano. Una meta-analisi del 2009 sull'utilizzo di tramadolo nell'OA di anca e ginocchio ha mostrato un'efficacia significativamente superiore del tramadolo rispetto al placebo nella riduzione del do-

lore, a fronte tuttavia di un rischio superiore di eventi avversi sia lievi che gravi (58). Analogamente, una meta-analisi del 2007 sull'utilizzo di farmaci oppioidi nel trattamento dell'OA in diverse sedi, ha evidenziato una significativa riduzione del dolore [ES (95% CI): -0.79 (-0.98; -0.59)] e della limitazione funzionale [ES (95% CI): -0.31 (-0.39; -0.24)] nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo, associata però a un rischio incrementato di eventi avversi, con un NNT di 5 (4 per gli oppioidi forti, 9 per gli oppioidi deboli) (59). Il gruppo di esperti italiani ha voluto in ogni caso ricordare che la legge 38 del 15 marzo 2010, emendata il 31 marzo dello stesso anno, prevede la possibilità di impiegare farmaci oppioidi per il trattamento del dolore legato a condizioni croniche di tipo degenerativo; pertanto l'utilizzo di altri analgesici può essere considerata una opzione terapeutica nei pazienti non responder al paracetamolo.

In conclusione, l'efficacia di paracetamolo nella terapia dell'OA della mano non è stata dimostrata direttamente. La raccomandazione è supportata da evidenze estrapolate da studi condotti sull'OA in altre sedi (*livello Ia*) e dall'opinione degli esperti (*livello IV*). Sebbene l'effetto analgesico del paracetamolo sia inferiore a quello dei FANS, esso è più sicuro ed economico e pertanto dovrebbe essere considerato come analgesico di prima scelta nei pazienti con OA della mano. Globalmente, la raccomandazione è supportata principalmente dall'opinione degli esperti (*livello IV*).

#### **Raccomandazione numero 8**

Raccomandazione in inglese: *Oral NSAIDs should be used at the lowest effective dose and for the shortest duration in patients who respond inadequately to paracetamol. The patient's requirements and response to treatment should be reevaluated periodically. In patients with increased gastrointestinal risk, non-selective NSAIDs plus a gastroprotective agent, or a selective COX-2 inhibitor should be used. In patients with increased cardiovascular risk, coxibs are contraindicated and non-selective NSAIDs should be used with caution.*

Raccomandazione definitiva: I FANS orali

devono essere usati alla dose minima efficace e per la durata più breve possibile anche nei casi che non hanno risposto adeguatamente al paracetamolo. La risposta terapeutica deve essere valutata periodicamente. Nei pazienti con aumentato rischio gastrointestinale, devono essere usati FANS tradizionali in associazione a farmaci gastroprotettori, o inibitori selettivi della COX-2. In pazienti con incrementato rischio cardiovascolare, gli inibitori selettivi della COX-2 sono controindicati e i FANS tradizionali devono essere usati con cautela.

Livello di evidenza: Ia; IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 86 (82-90).

Rispetto alle raccomandazioni pubblicate nel 2006 non è stato possibile individuare alcuno studio specifico sull'OA della mano nella nuova revisione. Nelle precedenti raccomandazioni sono stati inclusi solo tre studi controllati verso placebo riguardanti l'impiego dei FANS nell'OA della mano. Questi trial hanno esaminato l'efficacia di meclufenamato (100 mg t.i.d. per 4 settimane in 41 pazienti), ibuprofene (800 mg/die per 2 settimane in 60 pazienti) o lumiracoxib (200 mg o 400 mg/die per 4 settimane in 594 pazienti). Tutti e tre i trial hanno dimostrato una superiorità dei FANS rispetto al placebo (60-62). Dalla ri-analisi dei dati ottenuti da 2 di questi 3 studi è stato osservato un valore di ES (95% CI) pari a 0.40 (0.20; 0.60) nella riduzione del dolore con un NNT (95% CI) pari a 3 (2; 6).

Dalla nuova revisione della letteratura è stato selezionato uno studio condotto da Yelland et al. (57) su una popolazione di pazienti affetti da OA, comprendente un sottogruppo di pazienti con OA della mano. Si tratta di un *N-of-1* trial di confronto tra il paracetamolo ed il Celecoxib in cui veniva valutata la risposta individuale al trattamento. Complessivamente l'80% dei pazienti ha riportato un giudizio di risposta globale analogo tra i due farmaci, senza differenze tra i due trattamenti per tutti gli *outcome* considerati (dolore, limitazione funzionale, rigidità, eventi avversi).

Alcune informazioni aggiuntive possono essere estrapolate da una meta-analisi condotta nel 2009 (55) in cui è stata confrontata l'efficacia del trattamento con paracetamolo alla posologia di 1 g per 3 o 4 volte al dì, a seconda degli studi selezionati, rispetto alla terapia con FANS (comprendenti ibuprofene, diclofenac, artrotec, celecoxib, naprossene, rofecoxib) in pazienti affetti da OA di anca o di ginocchio. Complessivamente è stata riportata una superiorità dei FANS rispetto al paracetamolo nella riduzione del dolore [ES (95% CI): -0.25 (-0.33; -0.17)]; inoltre, i FANS hanno dimostrato di essere superiori al paracetamolo anche negli *outcome* relativi alla limitazione funzionale e allo stato globale di salute (secondo il giudizio sia del paziente che del medico). Relativamente alla sicurezza, complessivamente non sono state riportate differenze significative tra i due trattamenti. Analizzando nel dettaglio il profilo di rischio gastro-intestinale, invece, è stata riportata una differenza statisticamente significativa in termini di sospensione per eventi avversi con un RR (95% CI) di 2 (1.05; 3.81) per i FANS rispetto al paracetamolo. In questa revisione non sono stati analizzati il profilo di safety renale e cardiovascolare in considerazione della rarità di questi eventi avversi oltre che dei limiti degli studi inclusi, legati a campioni di modeste dimensioni e con una durata media di trattamento limitata (da 6 giorni a 2 anni) e quindi non adeguati per un'analisi di tali eventi.

In linea con quanto espresso nelle precedenti raccomandazioni, appare pertanto opportuno precisare che, poiché il rischio di tossicità GI grave è dose-dipendente e aumenta con l'età, l'utilizzo di FANS per il trattamento dell'OA deve essere limitato. Sono state proposte diverse strategie per la protezione del tratto gastro-intestinale al fine di ottimizzare l'utilizzo dei FANS: FANS più inibitori della pompa protonica (PPI); FANS più H<sub>2</sub>-antagonisti; FANS più misoprostolo; inibitori selettivi della COX-2 (compresi i COX-2 selettivi e i COX-2 specifici, o *coxib*). Ci sono evidenze ben documentate del fatto che queste strategie riducano il rischio di ulcere del

tratto gastro-enterico (55, 63). Tuttavia è necessaria molta cautela nell'applicare queste strategie, poiché anch'esse possono avere una potenziale tossicità (64-66). Relativamente al rischio di tossicità cardio-renale, sembra che questo possa essere un effetto collaterale legato alla classe dei FANS piuttosto che specifico dei *coxib*; tuttavia sono necessarie ulteriori evidenze. Considerati i potenziali rischi e benefici, la possibilità di utilizzo dei FANS orali dovrebbe basarsi sulle caratteristiche individuali del paziente e la decisione di utilizzarli dovrebbe essere presa dopo un'esauriente e aperta discussione con lo stesso.

In conclusione, i FANS sono efficaci nel trattamento sintomatico dell'OA della mano (*livello Ia*). Tuttavia, essi sono gravati dalla possibilità di eventi avversi gastro-intestinali gravi. Sebbene la maggior parte delle strategie protettive del tratto gastro-enterico (prescrizione concomitante di PPI e utilizzo di inibitori COX-2 selettivi) sia in grado di ridurre gli effetti collaterali gastro-intestinali correlati ai FANS (*livello Ia*), il loro profilo di sicurezza globale rimane poco chiaro (*livello IV*).

#### **Raccomandazione numero 9**

Raccomandazione in inglese: *SYSADOA (for example, glucosamine, chondroitin sulphate, avocado soybean unsaponifiables, diacerhein, intraarticular hyaluronan) may give symptomatic benefit with low toxicity, but effect sizes are small, suitable patients are not defined and clinically relevant structure modification, and pharmacoeconomic benefits have not been established.*

Raccomandazione definitiva: I SYSADOA (per esempio: glucosamina, condroitin solfato, complesso avocado-soia-insaponificabili, diacereina, acido ialuronico intrarticolare), possono dare un beneficio sintomatico con una bassa tossicità; tuttavia, l'effect size è modesto e, attualmente, non sono ancora identificabili i pazienti idonei ed altresì non sono ancora definiti gli effetti strutturali clinicamente rilevanti e i benefici farmaco-economici.

Livello di evidenza: Ib - IV.

Forza della raccomandazione (95% CI): 72 (65-79).

Gli studi sull'efficacia del trattamento con symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) nell'OA della mano sono pochi e nelle precedenti raccomandazioni le evidenze sono state estrapolate frequentemente da studi effettuati su pazienti affetti da OA di anca o ginocchio.

Per quanto concerne la glucosamina, la nuova revisione ha permesso di includere unicamente uno studio del 2012 (67), con un follow-up di 6 settimane, in cui veniva riportata una maggiore efficacia del tratta-

mento rispetto al controllo (paracetamolo) sia in termini di riduzione del dolore che di miglioramento funzionale.

Riguardo al trattamento con condroitin solfato, le raccomandazioni EULAR del 2006 includevano due studi i cui risultati erano stati ritenuti non conclusivi: un trial controllato non randomizzato (68) che valutava l'efficacia del trattamento combinato con condroitin solfato e naprossene rispetto al trattamento con naprossene da solo nella prevenzione del danno erosivo, e un RCT (69) in cui l'effetto della terapia con condroitin solfato e condroitin

**Tabella V** - Studi sull'efficacia della terapia intra-articolare con acido ialuronico nell'artrosi della mano.

Autore (anno)	n	Durata	Disegno	Intervention	Comparatore
Fuchs (2004)	56	26 sett.	RCT	1 iniezione settimanale di 1 ml di sodio ialuronato (Ostenil <i>mini</i> ) per 3 settimane consecutive (10 mg/ml, MW 1.2 MDa).	1 iniezione settimanale di 1 ml di triamcinolone acetoneide (Volon A10) per 3 settimane consecutive
Bahadir (2009)	40	12 mesi	RCT	1 iniezione settimanale di 0.5 ml di sodio ialuronato (Ostenil) per 3 settimane consecutive (10 mg/ml, MW 1-2 MDa)	1 iniezione di 0.5 ml di triamcinolone acetoneide (Kenacort) (40 mg/ml)
Figen (2009)	33	6 mesi	RCT	1 iniezione di 1 ml di Hylan G-F 20 (Synvisc) (8 ± 2 mg/ml, MW 6 MDa) nella TMC di una mano	1 iniezione da 1 ml di soluzione salina nella TMC della mano controlaterale
Heyworth (2008)	60	24 sett.	RCT	1 iniezione settimanale di 1 ml di Hylan G-F 20 (Synvisc) per 2 settimane consecutive (8 ± 2 mg/ml, MW 6 MDa)	1 iniezione di 1 ml di soluzione salina 0.9%, seguita da 1 iniezione di 1 ml di betametasona fosfato sodico-betametasona acetato (Celestone) la settimana successiva OPPURE 1 iniezione di 1 ml di soluzione salina 0.9% per 2 settimane consecutive
Roux (2007)	42	3 mesi	RCT	1 iniezione di 1 ml di sodio ialuronato (Synovial) (8 mg/ml, MW 0.8- 1.2 MDa)	1 iniezioni settimanale di 1 ml di sodio ialuronato (Synovial) per 2 settimane consecutive (8 mg/ml, MW 0.8-1.2 MDa) OPPURE 1 iniezione settimanale di 1 ml di sodio ialuronato (Synovial) per 3 settimane consecutive (8 mg/ml, MW 0.8-1.2 MDa)
Schumacher (2004)	16	5 mesi	Coorte prospettico	1 iniezione settimanale di 1 ml di sodio ialuronato (Hyalgan) per 5 settimane consecutive (10 mg/ml, MW 0.5-0.73 MDa)	
Coaccioli (2006)	43	50 giorni	Coorte prospettico	1 iniezione settimanale di 0.5 ml di acido ialuronico per 3 settimane consecutive (concentrazione e MW: non disponibili)	
Mandl (2006)	32	26 sett.	Coorte prospettico	1 iniezione settimanale di 1 ml di Hylan G-F 20 (Synvisc) per 3 settimane consecutive (8 ± 2 mg/ml, MW 6 MDa)	
Salini (2008)	18	1 mese	Coorte prospettico	1 iniezione eco-guidata di 1 ml di acido ialuronico (8 mg/ml, MW 0.8-1.2 MDa)	
Frizziero (2012)	58	6 mesi	Coorte retrospettivo	1 iniezione settimanale di 0.8 ml di sodio ialuronato (Hyalgan) per 3 settimane consecutive (10 mg/ml, MW 0.5-0.73 MDa)	

RCT, trial randomizzato controllato.

polifosfato veniva confrontata con il placebo, in termini di prevenzione del danno radiografico a tre anni. Il primo studio (68) non evidenziava una superiorità del trattamento combinato con condroitin solfato e naprossene rispetto al trattamento con naprossene da solo; il secondo (69) evidenziava una efficacia significativa del trattamento con condroitin polisolfato [NNT (95% CI): 8 (4; 166)] ma non della terapia con condroitin solfato [NNT (95% CI): 15 (-12; 15)] rispetto al placebo nella prevenzione del danno radiografico. La revisione aggiornata ha permesso di aggiungere un ulteriore trial (70) su 162 pazienti, in cui il trattamento con condroitin solfato rispetto al placebo ha mostrato una efficacia a 6 mesi superiore in termini di riduzione del dolore [ES (95% CI): 0.35 (0.04; 0.66)] e di miglioramento della funzionalità della mano [ES (95% CI): 0.43 (0.12; 0.75)].

In letteratura non sono riportati studi sull'efficacia nell'OA della mano del trattamento del complesso avocado-soia-insaponificabili e della diacereina; per quest'ultima inoltre sono segnalati effetti collaterali gastro-intestinali (diarrea).

Le evidenze a supporto del trattamento intra-articolare con acido ialuronico riportate nelle raccomandazioni EULAR del 2006 si basavano su uno studio non controllato (71) su 16 pazienti trattati per 5 settimane con un'infiltrazione settimanale di sodio ialuronato, e su un RCT (72) in cui il trattamento con acido ialuronico veniva confrontato con una terapia steroidea intra-articolare. La nuova revisione della letteratura ha permesso di includere altri studi: quattro RCT (73-76), quattro studi prospettici (77-79) e uno studio retrospettivo (80) (Tab. V).

Gli RCT che comparano l'infiltrazione dell'articolazione trapezio-metacarpale con acido ialuronico a quella con soluzione salina, non hanno dimostrato differenze statisticamente significative nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità articolare tra i due gruppi (73, 74), anche se nel gruppo trattato con acido ialuronico si osservava una riduzione del dolore statisticamente significativa a 12 e 26 settimane rispetto al basale (74). Per

gli studi di comparazione tra il trattamento infiltrativo con acido ialuronico rispetto a quello con corticosteroidi si rimanda alla raccomandazione 10 (72, 74, 75).

Nel confronto tra diversi regimi di trattamento (76), non si sono evidenziate differenze statisticamente significative riguardo a dolore e funzionalità articolare tra gruppi di pazienti trattati rispettivamente con una, due o tre infiltrazioni di acido ialuronico ad intervallo settimanale per 2 settimane.

Gli studi prospettici e retrospettivi riportano invece una significativa riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità della mano a un mese (77, 78) e sei mesi (79, 80) rispetto al basale, dopo trattamento con acido ialuronico, nei pazienti affetti da OA della articolazione trapezio-metacarpale.

In conclusione, benché esistano nuovi dati isolati a supporto dell'efficacia del trattamento con condroitin solfato nei pazienti affetti da OA della mano (*livello Ib*), le evidenze presenti in letteratura non sono conclusive. Non sono riportati in letteratura dati rilevanti riguardo all'utilizzo di complesso avocado-soia-insaponificabili, diacereina e glucosamina nell'OA della mano. Nonostante non vi siano evidenze sulla maggiore efficacia dell'infiltrazione con acido ialuronico rispetto al placebo nei pazienti con OA sintomatica dell'articolazione trapezio-metacarpale, gli studi analizzati dimostrano una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità rispetto al pre-trattamento (*livello III*). L'utilizzo di SYSADOA nell'OA della mano è supportato solo dal parere degli esperti (*livello IV*).

#### **Raccomandazione numero 10**

Raccomandazione in inglese: *Intra-articular injection of long-acting corticosteroid is effective for painful flares of OA, especially trapeziometacarpal joint OA.*

Raccomandazione definitiva: Le infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi a lunga durata d'azione possono essere efficaci nelle riacutizzazioni dolorose dell'artrosi, specialmente dell'articolazione trapezio-metacarpale.

Livello di evidenza: III.

Forza della raccomandazione (95% CI): 82 (77-88).

Nelle raccomandazioni EULAR del 2006 l'efficacia a breve termine del trattamento intra-articolare con corticosteroidi nei pazienti affetti da OA sintomatica dell'articolazione trapezio-metacarpale era supportata da uno studio non controllato (81), ma non confermata da un piccolo RCT che confrontava l'infiltrazione di triamcinolone acetone con quella di soluzione salina (82). Tuttavia, il parere degli esperti aveva considerato l'infiltrazione con corticosteroide a lunga durata d'azione un trattamento efficace dell'OA della mano in fase flogistica, soprattutto localizzata all'articolazione trapezio-metacarpale.

Dalla nuova revisione della letteratura sono stati evidenziati tre RCT (72, 74, 75) e due studi prospettici (83, 84). Un RCT di Heyworth et al. (74), con disegno a tre bracci, confrontava l'infiltrazione con betametasona fosfato sodico-betametasona acetato, con quella con Hylan G-F 20 e con quella con salina; non si dimostrava alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi in relazione alle seguenti variabili analizzate: dolore, forza di presa, forza di pinza e grado di mobilità a 26 settimane. Lo studio di Bahadir et al. (75) comparava l'infiltrazione dell'articolazione trapezio-metacarpale con 20 mg di triamcinolone acetone con quella con sodio ialuronato 5 mg per 3 volte, a cadenza settimanale, dimostrando una maggiore efficacia dello steroide intra-articolare a 1 mese e a 6 mesi in termini di riduzione del dolore misurato tramite VAS. Inoltre i pazienti trattati con corticosteroidi sperimentavano, rispetto al basale, una riduzione della VAS statisticamente significativa fino a 12 mesi dopo l'infiltrazione, mentre la riduzione del dolore nei pazienti trattati con sodio ialuronato era significativa solo fino a 6 mesi di distanza dal basale. Un RCT di confronto tra acido ialuronico 10 mg e triamcinolone acetone (72) evidenziava una superiorità del trattamento intra-articolare con steroide nella riduzione della sintomatologia dolorosa nelle prime settimane di trattamento, mentre a lungo termine (26 settimane) non si osservava

una differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti. Viceversa, gli studi osservazionali analizzati non presentavano dati di significatività riguardo agli outcome considerati (83, 84).

Occorre tuttavia segnalare che esiste una notevole eterogeneità tra gli studi inclusi per quanto riguarda la quantità di farmaco iniettato, il tipo di corticosteroide e la tecnica infiltrativa utilizzata, dal momento che in alcuni studi l'infiltrazione intra-articolare è stata effettuata sotto guida fluoroscopica o ecografica (82-84).

In conclusione, nonostante non vi siano evidenze dirette sulla maggiore efficacia dell'infiltrazione con corticosteroide rispetto all'infiltrazione con soluzione salina nei pazienti con OA sintomatica dell'articolazione trapezio-metacarpale, alcuni studi dimostrano una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità nei pazienti dopo trattamento con steroide intra-articolare (*livello III*). Pertanto, il gruppo multidisciplinare di esperti ha ritenuto appropriato considerare l'infiltrazione con corticosteroide a lunga durata d'azione come trattamento efficace dell'OA sintomatica della mano, soprattutto nelle riacutizzazioni dell'OA trapezio-metacarpale (*livello IV*).

### **Raccomandazione numero 11**

Raccomandazione in inglese: *Surgery (for example, interposition arthroplasty, osteotomy or arthrodesis) is an effective treatment for severe thumb base OA and should be considered in patients with marked pain and/or disability when conservative treatments have failed.*

Raccomandazione definitiva: Il trattamento chirurgico (ad esempio la trapeziectomia, l'artroplastica tendinea in sospensione o l'artrodesi) può essere efficace per la rizoartrosi grave e dovrebbe essere considerato in pazienti con dolore forte e/o disabilità dopo che i trattamenti conservativi hanno fallito.

Livello di evidenza: III.

Forza della raccomandazione (95% CI): 85 (78-92).

Per motivi etici e metodologici non sono disponibili in letteratura RCT di confron-

to tra la chirurgia della rizoartrosi verso placebo; d'altra parte numerosissimi studi supportano l'utilità dell'approccio chirurgico nei casi refrattari al trattamento convenzionale. In letteratura sono disponibili svariati studi in cui sono state valutate diverse procedure chirurgiche, per ciascuna delle quali sono riconoscibili limiti e peculiarità.

Nel 2009 è stata pubblicata dal *Cochrane Musculoskeletal Group* una revisione sistematica (85) sull'argomento comprendente 9 studi, di cui 8 RCT e uno studio controllato prospettico per un totale di 477 partecipanti (range 15-183). Le procedure chirurgiche selezionate e analizzate nella revisione sono le seguenti: trapeziectomia, trapeziectomia con ricostruzione del legamento, trapeziectomia con ricostruzione del legamento e interposizione del tendine (RLIT), artroplastica di interposizione, artrodesi trapezio-metacarpale e protesi dell'articolazione (Swanson ed Artelon). Dalla revisione della letteratura gli autori hanno concluso che per ciascuna delle metodiche non è possibile riconoscere la superiorità dell'una sull'altra in termini di riduzione del dolore e impatto su funzionalità, stato globale di salute, range di movimento o forza. Relativamente agli eventi avversi gli autori hanno riportato come l'approccio mediante trapeziectomia fosse gravato da un minor numero di eventi avversi rispetto alla trapeziectomia con RLIT [RR (95% CI): 2.20 (1.17; 4.12)].

Una seconda revisione sistematica (86) è stata pubblicata nel 2011: per questo lavoro non sono disponibili dati quantitativi in considerazione della variabilità all'interno della popolazione inclusa e delle differenze nelle procedure di intervento oltre che nelle misure di outcome analizzate. Tuttavia anche da questa revisione è emerso come non vi siano evidenze a supporto della superiorità della trapeziectomia con RLIT rispetto alla trapeziectomia semplice. Riguardo alle altre procedure, l'inclusione di uno studio basato sulla protesizzazione dell'articolazione (87) ha mostrato come tale tecnica potrebbe essere un'opzione da considerare analizzando i buoni risultati riportati nel breve termine, quali immediata

stabilità, miglioramento della forza e del range di movimento; d'altra parte anche in questo caso sono necessari ulteriori trial clinici per confrontare tale metodica con altre procedure. L'impiego dell'osteotomia metacarpale (88) dovrebbe essere preferito nelle fasi iniziali di OA (I e II secondo Eaton). Infine gli studi sull'artrodesi carpo-metacarpale sono risultati di bassa qualità e non permettono di essere conclusivi relativamente alla superiorità di tale metodica su altre tecniche.

In conclusione, la chirurgia è una terapia clinicamente efficace nei pazienti con rizoartrosi refrattaria alla terapia convenzionale (*livello III*). Al momento le evidenze disponibili non permettono di essere conclusivi riguardo alla maggiore efficacia e/o sicurezza delle diverse metodiche.

## ■ DISCUSSIONE

In questo documento sono presentate le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per il trattamento dei pazienti con OA della mano, formulate a partire dalle raccomandazioni EULAR del 2006 (6).

Le raccomandazioni EULAR del 2006 sul trattamento dell'OA della mano rispondono all'esigenza recepita di produrre delle indicazioni specifiche, distinte da quelle riguardanti l'OA dell'anca e del ginocchio, in considerazione delle molteplici differenze legate alla localizzazione anatomica, alla storia di malattia e al potenziale diverso impatto dei trattamenti rispetto a quello osservato in altre sedi (5). Analogamente, in seguito alla realizzazione di una Consensus italiana sulle raccomandazioni EULAR per il trattamento dell'OA del ginocchio (89) e dell'anca (90), la Società Italiana di Reumatologia ha ritenuto prioritario aggiornare e contestualizzare le raccomandazioni EULAR sul trattamento dell'OA della mano rispetto alla realtà clinica italiana.

Il gruppo di esperti italiani ha scelto di seguire lo stesso metodo utilizzato da EULAR per la raccolta delle evidenze e per la valutazione della forza delle raccoman-



dazioni, così da conservarne gli elementi di forza.

La revisione sistematica della letteratura è stata effettuata utilizzando la medesima strategia di ricerca bibliografica già seguita per le raccomandazioni EULAR del 2006, aggiornando la revisione preesistente. I livelli di evidenza a sostegno delle raccomandazioni sono stati misurati utilizzando la stessa scala gerarchica (7). Inoltre, la forza della raccomandazione è stata valutata attraverso la metodologia proposta da EULAR, che assegna un grado all'evidenza sulla base di una scala analogica visiva e di una scala ordinale. Questo approccio consente una sintesi dei dati di efficacia e sicurezza filtrati sulla base della esperienza clinica, coniugando evidenza e fattibilità, anziché fornire semplicemente gradi di raccomandazioni derivanti dal disegno degli studi disponibili; la valutazione infatti si è basata sull'opinione di ogni esperto che ha preso in considerazione l'efficacia, la sicurezza, la disponibilità, la sostenibilità, i problemi logistici e la accettabilità da parte dei pazienti nella comune pratica clinica.

Un altro punto di forza delle raccomandazioni italiane consiste nell'ampia rappresentatività del pannello di esperti, che abbraccia lo spettro dei professionisti della salute coinvolti nella gestione dei pazienti con OA della mano, sia in ambito ospedaliero che sul territorio. Tuttavia, come per le raccomandazioni EULAR del 2006, non è stata inclusa una rappresentanza dei beneficiari delle raccomandazioni, ovvero dei pazienti affetti da OA della mano.

Le raccomandazioni italiane presentano anche alcune limitazioni, riguardanti principalmente la raccolta delle evidenze derivate dalla letteratura. La realizzazione delle revisioni da parte di un singolo revisore può determinare un aumentato rischio di perdita o errata classificazione degli studi inclusi. Inoltre, per gli studi inclusi nelle revisioni è stata effettuata una valutazione della qualità utilizzando scale validate, ma non è stato formalmente dato un peso o effettuata una selezione sulla base della qualità. La revisione sistematica della letteratura ha messo in evidenza una scarsità

di studi clinici a sostegno delle raccomandazioni, che si traduce in un'elevata frequenza di proposizioni sostenute principalmente dal parere degli esperti. Sono emerse rilevanti lacune di evidenza di sufficiente qualità a supporto di molteplici trattamenti abitualmente utilizzati, che ha condizionato il raggiungimento di un consenso in proporzioni ridotte riguardo a un elevato numero di raccomandazioni: in 6 raccomandazioni su 11 la percentuale di esperti che hanno ritenuto la proposizione completamente o fortemente da raccomandare è risultata inferiore al 75%. Inoltre si è osservata un'ampia variabilità di comportamenti nella pratica clinica e un'eterogeneità delle esperienze degli esperti coinvolti che ha determinato risultati molto differenti nell'ambito della votazione della forza delle raccomandazioni, con una conseguente scarsa precisione degli intervalli di confidenza.

Nel corso del lavoro è emersa con maggiore chiarezza la necessità di una corretta identificazione dei diversi subset della OA della mano, che differiscono sia nell'outcome che nelle modalità di trattamento.

L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha permesso l'introduzione e l'analisi critica di nuove evidenze, che tuttavia non hanno consentito in molti casi un miglioramento del livello di evidenza a supporto della raccomandazione. Ad esempio l'analisi di 11 studi che valutavano specificamente l'efficacia dell'esercizio fisico nell'OA della mano, a causa della notevole eterogeneità sia delle modalità dei trattamenti che delle misure di outcome, non ha reso possibile definire chiaramente l'efficacia dell'intervento né conseguentemente incrementare il livello di evidenza relativo alla raccomandazione; considerazioni analoghe possono essere fatte per i nuovi RCT identificati per la raccomandazione 4, riguardante l'utilizzo di terapie fisiche. Viceversa due nuovi RCT hanno permesso di classificare con evidenza di livello Ib l'impiego di splint o di ortesi durante la notte e in fase di riposo come trattamento efficace nella riduzione del dolore nella rizoartrosi.

Riguardo all'uso dei SYSADOA, la nostra

revisione ha permesso di aggiungere un ulteriore trial sul trattamento con condroitin solfato, che ha mostrato una efficacia a 6 mesi sul dolore e la funzione articolare superiore rispetto al placebo; mentre per la valutazione del trattamento intra-articolare con acido ialuronico sono stati inclusi 9 nuovi studi: quattro RCT (73-76), quattro studi prospettici (77-79) e uno studio retrospettivo (80), rispetto ad un unico RCT su 16 pazienti valutato nelle raccomandazioni del 2006. Gli RCT che comparano l'infiltrazione dell'articolazione trapezio-metacarpale con acido ialuronico a quella con soluzione salina, pur documentando una riduzione del dolore statisticamente significativa a 12 e 26 settimane rispetto al basale, non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Tuttavia occorre sottolineare che gli RCT analizzati utilizzavano principalmente outcome soggettivi, mentre non è nota l'efficacia su outcome strutturali che potrebbero risentire meno dell'effetto placebo (91).

Gli studi di coorte sia prospettici che retrospettivi riportano invece, dopo infiltrazione con acido ialuronico della articolazione trapezio-metacarpale, una significativa riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità della mano a un mese (77, 78) e sei mesi (79, 80) rispetto al basale. Inoltre sono stati inseriti nella valutazione tre RCT (72, 74, 75) e due studi prospettici (83, 84) sull'uso intra-articolare di prodotti a base di steroidi.

La notevole eterogeneità tra questi studi relativamente alla quantità di farmaco iniettata, il tipo di corticosteroide, i trattamenti comparativi, gli outcome valutati, i tempi di osservazione e la tecnica infiltrativa utilizzata (guida fluoroscopica o ecografica), rende difficile l'estrapolazione di risultati univoci.

Infine, anche se dalla revisione della letteratura sono emersi altri 9 RCT sulle molteplici tecniche chirurgiche in uso, non è stato possibile, a causa della eterogeneità degli studi, riconoscere la superiorità dell'una sull'altra in termini di riduzione del dolore e/o impatto funzionale e quindi cambiare il livello di evidenza attribuito

nel 2006 alla raccomandazione relativa.

Per alcune raccomandazioni, in assenza di RCT specifici sull'OA della mano, le raccomandazioni sono state sviluppate e condotte sulla base delle evidenze scientifiche prodotte a carico dell'OA di ginocchio e anca.

È ben noto tuttavia che sussistono importanti differenze tra la localizzazione dell'OA alle mani rispetto a quella delle ginocchia e delle anche, relative al diverso modo in cui l'OA impatta su ciascuna articolazione, sia per fattori anatomici, che per diverso grado di potenziale disabilità e alterazione funzionale, storia naturale, prevalenza e rischio di progressione della malattia, idoneità ad alcuni interventi (ad esempio, applicazioni topiche, iniezioni) e differente risposta allo stesso trattamento (per esempio, FANS o SYSADOA). Per questi motivi è molto opinabile estrapolare i risultati degli studi clinici eseguiti su ginocchio o anca per fornire valide e universalmente accettate raccomandazioni per la OA della mano.

Sulla base di questi riscontri, gli esperti italiani stimolano e incoraggiano lo sviluppo di RCT sul management specifico della OA della mano. Si auspica inoltre che tali studi siano condotti in accordo con le raccomandazioni per la progettazione e la conduzione di studi clinici nell'OA della mano pubblicate nel 2006, con l'intento di contribuire a migliorare la qualità degli studi futuri (92).

## ■ CONCLUSIONI

La Società Italiana di Reumatologia ha sviluppato 11 raccomandazioni a partire dalle raccomandazioni EULAR per il trattamento dei pazienti con OA della mano, rimodulate rispetto alle originali sulla base di nuove evidenze, della esperienza clinica interdisciplinare e della disponibilità dei farmaci nel mercato italiano. La diffusione delle raccomandazioni nei diversi ambiti assistenziali del contesto italiano e l'implementazione nella pratica clinica potrà migliorare la gestione dei pazienti affetti da OA della mano.

## RIASSUNTO

*L'artrosi della mano è una patologia ampiamente diffusa e potenzialmente disabilitante, con caratteristiche specifiche che la differenziano dall'artrosi di anca e ginocchio e rendono necessario un approccio terapeutico mirato. Nel 2006 sono state sviluppate dall'EULAR raccomandazioni evidence-based sulla gestione dell'artrosi della mano. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso di adattare al contesto italiano, aggiornare e disseminare le raccomandazioni EULAR sul trattamento dell'artrosi della mano.*

*Il gruppo multidisciplinare di esperti includeva rappresentanti delle diverse discipline coinvolte nella gestione dell'artrosi della mano. Le raccomandazioni sono state sviluppate utilizzando la stessa metodologia riportata dal gruppo EULAR. Ogni raccomandazione è stata riformulata nei termini di un quesito clinico e per ognuna è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, aggiornando la revisione EULAR preesistente. Le proposizioni sono state tradotte in italiano e riformulate sulla base delle evidenze raccolte e del parere degli esperti. La forza delle raccomandazioni è stata misurata per ogni proposizione utilizzando la scala ordinale EULAR e una scala visuo-analogica.*

*Le 11 proposizioni originali sono state tradotte e adattate al contesto italiano. Sono state raccolte nuove evidenze riguardanti l'efficacia delle terapie non farmacologiche, dei trattamenti topici, della terapia intra-articolare con symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) e corticosteroidi e di alcune tecniche chirurgiche.*

*La Società Italiana di Reumatologia ha sviluppato una versione aggiornata e adattata al contesto italiano delle raccomandazioni EULAR per il trattamento dell'artrosi della mano. È auspicabile che l'applicazione delle raccomandazioni nella pratica clinica possa migliorare la gestione del paziente affetto da tale patologia.*

**Parole chiave:** Artrosi della mano, Trattamento, Raccomandazioni.

**Key words:** Hand osteoarthritis, Treatment, Recommendations.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, Ferrucci L, Serni U, Masotti G, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older persons: the ICARE Dicomano study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000; 8: S11-3.
- Dahaghi S, Bierma-Zeinstra SMA, Ginai AZ, Pols HAP, Hazes JMW, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 682-7.
- Dahaghi S, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M, Pols HAP, Hazes JMW, Koes BW. Prevalence and determinants of one month hand pain and hand related disability in the elderly (Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 99-104.
- Zhang YQ, Niu IB, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly - the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 1021-7.
- Svensson O, Malmenas M, Fajutrao L, Roos EM, Lohmander LS. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 781-4.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 377-88.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines (review). *BMJ*. 1999; 318: 593-6.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 669-81.
- Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24: 301-12.
- Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Punzi L, Fioravanti A, Pignotti E, et al. Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 1046-53.
- Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1784-8.
- Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 68-73.

13. Hodkinson B, Maheu E, Michon M, Carrat F, Berenbaum F. Assessment and determinants of aesthetic discomfort in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 45-9.
14. Maheu E, Michon M, Carrat F, Berenbaum F. Erosive versus non erosive hand osteoarthritis: prospective cross-sectional comparison of clinical data. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 94.
15. Wittoek R, Cruyssen BV, Verbruggen G. Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: comparison with controlled inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1430-6.
16. Stamm TA, Machold K, Sahinbegovic E, Haider S, Ernst M, Binder A, et al. Daily functioning and health status in patients with hand osteoarthritis: fewer differences between women and men than expected. *Wien Klin Wochenschr.* 2011; 123: 603-6.
17. Bijsterbosch J, Visser W, Kroon HM, Stamm T, Meulenbelt I, Huizinga TW, et al. Thumb base involvement in symptomatic hand osteoarthritis is associated with more pain and functional disability. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 585-7.
18. El-Sherif HE, Kamal R, Moawyah O. Hand osteoarthritis and bone mineral density in postmenopausal women; clinical relevance to hand function, pain and disability. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16: 12-7.
19. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1367-9.
20. Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1756-63.
21. Kwok WY, Vliet Vlieland TP, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 334-6.
22. Hassett G, Hart DJ, Doyle DV, March L, Spector TD. The relation between progressive osteoarthritis of the knee and long-term progression of osteoarthritis of the hand, hip, and lumbar spine. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 623-8.
23. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
24. Dziedzic K, Nicholls E, Hill S, Hammond A, Jowett S, Oppong R, et al. The clinical effectiveness of joint protection education and exercises in hand osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20: S168.
25. Garfinkel MS, Schumacher HR Jr, Husain A, Levy M, Reshetar RA. Evaluation of a yoga based regimen for treatment of osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2341-3.
26. Lefler C, Armstrong J. Exercise in the treatment of osteoarthritis in the hands of the elderly. *Clin Kinesiol.* 2004; 58: 13-6.
27. Rogers MW, Wilder FV. Exercise and hand osteoarthritis symptomatology: a controlled crossover trial. *J Hand Ther.* 2009; 22: 10-7.
28. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, Fischer S, Redlich K, Graninger W, et al. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 44-9.
29. Villafañe JH, Silva GB, Bishop MD, Fernandez-Carnero J. Radial nerve mobilization decreases pain sensitivity and improves motor performance in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93: 396-403.
30. Villafañe JH, Silva GB, Fernandez-Carnero J. Effect of thumb joint mobilization on pressure pain threshold in elderly patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012; 35: 110-20.
31. Villafañe JH, Silva GB, Diaz-Parreño SA, Fernandez-Carnero J. Hypoalgesic and motor effects of kaltenborn mobilization on elderly patients with secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2011; 34: 547-56.
32. Boustedt C, Nordenskiöld U, Lundgren Nilsson A. Effects of a hand-joint protection program with an addition of splinting and exercise: one year follow-up. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 793-9.
33. Stukstette MJ, Dekker J, Den Broeder AA, Van Der Laan WN, Bijlsma JWJ, Van Den Ende CHM. A multidisciplinary and multidimensional program for hand osteoarthritis is not effective: Results of a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1570.
34. Wajon A, Ada L. No difference between two splint and exercise regimens for people with osteoarthritis of the thumb: a randomized controlled trial. *Aust J Physiother.* 2005; 51: 245-9.
35. Ye L, Kalichman L, Spittle A, Dobson F, Bennell K. Effects of rehabilitative interventions on pain, function and physical impairments in people with hand osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R28.
36. Dickens W, Lewith GT. A single-blind, controlled and randomized clinical trial to evaluate the effect of acupuncture in the treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis. *Complement Medical Res.* 1989; 3: 5-8.

37. Brosseau L, Wells G, Marchand S, Gaboury I, Stokes B, Morin M, et al. Randomized controlled trial on low level laser therapy (LLLT) in the treatment of osteoarthritis (OA) of the hand. *Lasers Surg Med.* 2005; 36: 210-9.
38. Basford JR, Sheffield CG, Mair SD, Ilstrup DM. Low-energy helium neon laser treatment of thumb osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987; 68: 794-7.
39. Favaro L, Frisoni M, Baffoni L, Ferri ES. Successful treatment of hand erosive osteoarthritis by infrared radiation. *Eur Med Phys.* 1994; 30: 45-8.
40. Stange-Rezende L, Stamm TA, Schiffert T, Sahinbegovic E, Gaiger A, Smolen J, et al. Clinical study on the effect of infrared radiation of a tiled stove on patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 476-80.
41. Myrer JW, Johnson W, Mitchell UH, Measom GJ, Fellingham G. Topical analgesic added to paraffin enhances paraffin bath treatment of individuals with hand osteoarthritis. *Disabil Rehabil.* 2011; 33: 467-74.
42. Horvath K, Kulish A, Nemeth A, Bender T. Evaluation of the effect of balneotherapy in patients with osteoarthritis of the hands: a randomized controlled single-blind follow-up study. *Clin Rehabil.* 2012; 26: 431-41.
43. Rannou F, Dimet J, Boutron I, Baron G, Fayad F, Macé Y, et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 661-9.
44. Gomes Carreira AC, Jones A, Natour J. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint of the dominant hand: a randomized controlled study. *J Rehabil Med.* 2010; 42: 469-74.
45. Lin L, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trial. *BMJ.* 2004; 329: 324.
46. Rothacker DQ, Lee I, Littlejohn III TW. Effectiveness of a single topical application of 10% trolamine salicylate cream in the symptomatic treatment of osteoarthritis. *J Clin Rheumatol.* 1998; 4: 6-12.
47. Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Aktuel Rheumatol.* 2001; 26: 7-14.
48. Roth SH. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. *Int J Tiss React.* 1995; 17: 129-32.
49. Rothacher D, Difulgo C, Lee I. A clinical trial of topical 10% trolamine salicylate in osteoarthritis. *Curr Ther Res.* 1994; 55: 584-97.
50. Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomized, double-blind study. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 585-91.
51. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1991-9.
52. Jain R, Jain E, Dass AG, Wickstrom O, Walter N, Atkinson PJ. Evaluation of transdermal steroids for trapeziometacarpal arthritis. *J Hand Surg Am.* 2010; 35: 921-7.
53. Baraf HS, Gold MS, Petruschke RA, Wieman MS. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012; 10: 47-60.
54. Roth SH, Fuller P. Diclofenac sodium topical solution 1.5% w/w with dimethyl sulfoxide compared with placebo for the treatment of osteoarthritis: pooled safety results. *Postgrad Med.* 2011; 123: 180-8.
55. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD004257.
56. Rovetta G, Monteforte P. Dexketoprofen-trometamol in patients with osteoarthritis of the hands. *Minerva Ortop Traumatol.* 2001; 52: 27-30.
57. Yelland MJ, Nikles CJ, McNair N, Del Mar CB, Schluter PJ, Brown RM. Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of n-of-1 trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 135-40.
58. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD005522.
59. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15: 957-65.
60. Dreiser RL, Gersberg M, Thomas F, Courcier S, Dreiser RL, Gersberg M, et al. Ibuprofen 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993; 60: 836-41.
61. Grifka JK, Zacher J, Brown JP, Seriola B, Lee A, Moore A, et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 589-96.
62. Seiler V. Meclofenamate sodium in the treatment of degenerative joint disease of the hand (Heberden nodes). *Arzneimittel-Forsch.* 1983; 33: 656-9.
63. Rostom A, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastrointestinal ulcers associated

- with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. (Technology overview). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004.
64. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
  65. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and metaanalysis. *N Z Med J*. 2005; 118: U1755.
  66. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071-80.
  67. Patru S, Marcu IR, Bighea AC, Popescu R. Efficacy of glucosamine sulfate (GS) in hand osteoarthritis. *Osteoporosis Int*. 2012; 23: S169.
  68. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React*. 2002; 24: 29-32.
  69. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002; 21: 231-43.
  70. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 3383-91.
  71. Schumacher HR, Meador R, Sieck M, Mohammed Y. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpal-carpal (MC-C) osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2004; 10: 59-62.
  72. Fuchs S, Monikes R, Wohlmeiner A, Hevse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14: 82-8.
  73. Figen Ayhan F, Ustun N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 535-41.
  74. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am*. 2008; 33: 40-8.
  75. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, Gurer N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 529-33.
  76. Roux C, Fontas E, Breuil V, Brocq O, Albert C, Euller-Ziegler L. Injection of intra-articular sodium hyaluronidate (Sinovial) into the carpometacarpal joint of the thumb (CMC1) in osteoarthritis. A prospective evaluation of efficacy. *Joint Bone Spine*. 2007; 74: 368-72.
  77. Coaccioli S, Pinoca F. Short term efficacy of intra-articular injection of hyaluronic acid in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint in a preliminary open pilot study. *Clin Terap*. 2006; 157: 321-5.
  78. Salini V, De Amicis D, Abate M, Natale MA, Di Iorio A. Ultrasound-guided hyaluronic acid injection in carpometacarpal osteoarthritis: short-term results. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22: 455-60.
  79. Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, Lyman S, Daluiski A, Wolfe SW, et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 2103-8.
  80. Frizziero L, Frizziero A, Giordan N. A retrospective study of intra-articular sodium hyaluronate (MW 500-730 KDA) injection for trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20: S175-6.
  81. Joshi R. Intraarticular corticosteroid injection for first carpometacarpal osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1305-6.
  82. Meenagh GK, Patton J, Kynes C, Wright GD. A randomized controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1260-3.
  83. Swindells G, Logan AJ, Armstrong DJ, Chan P, Burke FD, Lindau TR. The benefit of radiologically-guided steroid injections for trapeziometacarpal osteoarthritis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92: 680-4.
  84. Maarse W, Watts AC, Bain GI. Medium-term outcome following intra-articular corticosteroid injection in first CMC joint arthritis using fluoroscopy. *Hand Surg*. 2009; 14: 99-104.
  85. Wajon A, Carr E, Edmunds I, Ada L. Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD004631.
  86. Vermeulen GM, Slijper H, Feitz R, Hovius SE, Moojen TM, Selles RW. Surgical management of primary thumb carpometacarpal osteoarthritis: a systematic review. *J Hand Surg*. 2011; 36: 157-69.
  87. Ulrich-Vinther M, Puggaard H, Lange B. Prospective 1-year follow-up study comparing joint prosthesis with tendon interposition arthroplasty in treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis. *J Hand Surg*. 2008; 33: 1369-77.
  88. Atroshi I, Axelsson G, Nilsson EL. Osteotomy

- versus tendon arthroplasty in trapeziometacarpal arthrosis: 17 patients followed for 1 year. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69: 287-90.
89. Punzi L, Canesi B, Carrabba M, Cimmino MA, Frizziero L, Lapadula G, et al. Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. *Reumatismo.* 2004; 56: 190-201.
90. Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, et al. Italian Consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis. *Reumatismo.* 2006; 58: 301-9.
91. Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1716-23.
92. Maheu E, Altman RD, Bloch DA, Doherty M, Hochberg MC, Mannoni A, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis of the hand: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society International. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14: 303-22.