

Negli adulti con artrosi del ginocchio, il metotrexato riduce il dolore in maniera minima

In adults with knee osteoarthritis, methotrexate offers minimal pain relief.

PETER K. KUROTSCSKA¹, ALLEN F. SHAUGHNESSY², ALICE SERAFINI³

¹Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany; ²Department of Family medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Usa; ³Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia.

E-mail: kurotschka_p@uku.de

Domanda clinica. Nei pazienti con dolore al ginocchio causato da artrosi resistente ad altri trattamenti, il metotrexato a lungo termine è efficace?

Punto chiave. Il metotrexato non rappresenta una buona opzione per il trattamento del dolore al ginocchio nei pazienti con artrosi. Dopo 6 mesi di trattamento, produce una riduzione minima del dolore rispetto al placebo, ma questa differenza scompare dopo un anno. Lo studio era probabilmente sotto-dimensionato sia per rilevare piccole differenze tra i gruppi in studio in termini di efficacia, sia per evidenziare effetti avversi*.

Assegnazione ai gruppi (allocazione): nascosta.

Finanziamento: fondazione privata.

Disegno dello studio: studio clinico randomizzato e controllato (Rct).

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (specialistico).

Sinossi. L'artrosi del ginocchio è una delle principali cause di disabilità e limita le attività quotidiane di milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza globale di circa 364 milioni di casi nel 2019¹. La diagnosi si basa su sintomi come dolore e rigidità articolare, associati a evidenze radiografiche di lesioni strutturali. I trattamenti principali includono esercizio fisico, controllo del peso, antidolorifici e, nei casi avanzati, l'intervento chirurgico². Il metotrexato, un farmaco ampiamente usato per l'artrite reumatoide, è stato studiato nella gonartrosi per il suo potenziale effetto antinfiammatorio. Tuttavia, i risultati finora mostrano benefici limitati sul dolore e la funzionalità, con effetti modesti che non persistono a lungo termine³.

In questo nuovo Rct, i ricercatori hanno reclutato 207 partecipanti con dolore al ginocchio sintomatico con un punteggio del dolore di almeno 4 su 10 ed evidenza radiologica di artrosi. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, utilizzando un'allocazione nascosta, a ricevere metotrexato (10 mg, aumentato fino a 25 mg in 6 settimane) o placebo per 12 mesi. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una supplementazione

di acido folico e hanno continuato l'analgesia abituale. L'analisi è stata condotta per intenzione di trattamento (*intention to treat***), il gold standard in questo tipo di studi).

A 6 mesi, il dolore al ginocchio, misurato su una scala numerica a 11 punti, era significativamente inferiore nel gruppo trattato: da 6,4 a 5,1, rispetto a una riduzione da 6,8 a 6,2 nel gruppo placebo. Tuttavia, l'effetto (dimensione dell'effetto 0,34; p=0,03) è considerato piccolo. A 12 mesi, la differenza tra i punteggi di dolore è risultata ancora più piccola (5,3 con metotrexato contro 5,8 con placebo) e tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Inoltre, circa un quarto dei partecipanti assegnati al metotrexato si è ritirato dallo studio (*drop-out*).

Contesto italiano. Il metotrexato è un farmaco prescrivibile in regime di rimborsabilità totale a carico del Servizio sanitario nazionale (Ssn) (Fascia A) per il trattamento di psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide e per alcuni tipi di leucemia acuta. Il suo uso nell'artrosi non è autorizzato ed è pertanto da considerarsi off-label. I farmaci utilizzati e autorizzati per il trattamento del dolore artrosico sono: antinfiammatori non steroidei (Fans), paracetamolo, oppiacei e le loro associazioni, corticosteroidi e acido ialuronico per via intra-articolare. In Italia la prescrizione di Fans o associazioni di Fans e codeina in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn (Fascia A) è possibile limitatamente ai casi previsti dalla Nota 66 di Aifa (artropatie su base connettivica, dolore neoplastico, attacco acuto di gotta e osteoartrosi in fase algica)⁵, mentre la prescrizione di oppiacei in Fascia A non è vincolata a una specifica indicazione terapeutica. Per quanto riguarda la somministrazione di terapie intra-articolari, è possibile la prescrizione di corticosteroidi in fiale in Fascia A. L'acido ialuronico in fiale è a totale carico del cittadino (Fascia C).

Note

* Quando si progetta uno studio clinico, il dimensionamento del campione è essenziale per garantire una potenza adeguata (in

termini statistici: $1-\beta$, solitamente fissato a 80% o 90%) e rilevare una differenza significativa tra i gruppi, evitando falsi negativi. La significatività statistica (in termini tecnici, α , spesso fissato al 5%) rappresenta il limite per considerare un risultato significativo. Più le differenze tra i gruppi in studio sono piccole, più i campioni devono essere grandi. Uno studio sottodimensionato rischia di non rilevare differenze reali, seppur presenti, a causa dell'insufficienza del campione.

** Il principio dell'*intention to treat* prevede che i partecipanti a uno studio clinico vengano analizzati nel gruppo a cui sono stati inizialmente randomizzati, indipendentemente dal fatto che abbiano seguito effettivamente il trattamento assegnato. Al contrario, l'analisi per protocollo considera solo i partecipanti che hanno aderito completamente al protocollo dello studio. L'analisi per *intention to treat* è considerata il gold standard negli Rct perché mantiene i benefici della randomizzazione, evitando bias introdotti da cambiamenti nei gruppi e riflette meglio l'efficacia del trattamento nel "mondo reale", dove l'aderenza non è sempre perfetta.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Yang G, Wang J, Liu Y, et al. Burden of knee osteoarthritis in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019. *Arthritis Care Res* 2023;7 5: 2489-500.
2. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA* 2021; 325: 568-78.
3. Zhu R, Fang H, Wang J, et al. Inflammation as a therapeutic target for osteoarthritis: a literature review of clinical trials. *Clin Rheumatol* 2024; 43: 2417-33.
4. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2024; 177: 1145-56.
5. Agenzia italiana del farmaco (Aifa). Nota 66. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/nota-66> [ultimo accesso: 17 gennaio 2025].