

ALLEGATI
PROGRAMMA DI RICERCA E DI FORMAZIONE DELL'ASSEGNISTA

ANALISI SUL RIPRISTINO DEI FIOLOGICI RAPPORTI ARTICOLARI NELLA
PROTESI DI CAVIGLIA CON IMPIANTI SU MISURA PER IL TRATTAMENTO
DELLE GRAVI FORME DI ARTROSI CON PERDITA DI SOSTANZA
ASTRAGALICA

INTRODUZIONE

La patologia artrosica dell'articolazione tibio-tarsica è di frequente riscontro in ambito ortopedico, con una prevalenza di circa l'1% nella popolazione generale, e la sua incidenza negli anni è in aumento. Nelle fasi avanzate di malattia, l'artrosi è responsabile di dolore e compromissione della deambulazione, con un un impatto estremamente negativo sulla qualità della vita dei pazienti, ed ingenti costi sociali ed economici. Rispetto alle articolazioni di anca e ginocchio, i fenomeni degenerativo artrosici a carico della caviglia sono raramente di tipo primitivo, ma più frequentemente secondari ad eventi traumatici quali gravi distorsioni o fratture, tipiche degli incidenti sportivi, stradali o lavorativi. Per questo motivo i pazienti colpiti da artrosi della caviglia, rispetto alle forme di artrosi a carico di altra articolazioni, sono spesso giovani: secondo quanto riportato dalla letteratura i pazienti con artrosi di tibio-tarsica a protesi di caviglia hanno una età media di 55 anni, molto inferiore rispetto ai pazienti sottoposti a protesi di anca e ginocchio che presentano, al momento dell'intervento, un'età media di 68 anni.

Tra le cause di degenerazione artrosica secondaria dell'articolazione tibio-tarsica, i traumi a carico dell'astragalo rappresentano una sfida particolarmente complessa per il chirurgo ortopedico a causa dell'elevato rischio di insuccesso. Tra le cause dell'elevata incidenza di complicanze vi sono l'osteonecrosi (o necrosi avascolare), i vizi di consolidazione con deformità in varo, la persistenza della sintomatologia algica ed il peggioramento funzionale globale a carico del paziente. Il rischio di sviluppo delle complicanze è generalmente correlato alla localizzazione della lesione o della frattura, ad una eventuale sua esposizione, al grado di scomposizione della frattura, come descritto nella classificazione di Hawkins, e alla qualità della riduzione e sintesi della eventuale frattura.

L'alta incidenza di complicanze si spiega per le caratteristiche anatomiche dell'astragalo stesso. Questi è infatti il principale osso che sorregge il carico nella

caviglia, articolandosi con 4 ossa: in alto e medialmente, con la tibia; lateralmente, con la fibula; plantarmente, con il calcagno; anteriormente, con il navicolare. Ne risulta che più del 60% della sua superficie è rivestito da cartilagine articolare, nessun tendine si inserisce a livello della sua superficie contribuendo alla sua vascolarizzazione, e la sua vascolarizzazione è di tipo termino-terminale. Se danneggiato, l'apporto ematico esiguo lo espone ad un alto rischio di osteonecrosi.

I trattamenti ad ora disponibili per la necrosi avascolare di astragalo includono la talectomia, l'artrodesi dell'articolazione, la protesi di caviglia o l'amputazione trans-tibiale di gamba. Nonostante le procedure di fusione forniscano stabilità all'arto per la deambulazione, i tempi di recupero sono lunghi, il tasso di complicanze alto ed i risultati funzionali non ottimali, spesso conducendo il paziente a disabilità e perdita di altezza. Le lesioni di astragalo con perdita parziale o totale del corpo dell'astragalo possono essere trattate con la fusione secondo la tecnica di Blair che prevede l'utilizzo della testa e del collo dell'astragalo, quando presenti, o una fusione calcaneo-tibiale, in caso di completa perdita dell'osso, o un innesto per tentare di scongiurare la perdita di altezza.

Con l'avanzamento delle tecnologie nel campo della protesi di caviglia nel trattamento delle patologie di questa articolazione, sono aumentati i rischi di perdita di sostanza, collasso o cedimento a carico dell'astragalo. La sostituzione totale dell'astragalo è diventata sempre di più una soluzione adatta in casi selezionati, specialmente per pazienti giovani con elevate richieste funzionali e basso coinvolgimento della tibia e del calcagno.

Nel 1997, Harnroongroj et Vanadurongwa furono i primi a descrivere il trattamento di 16 pazienti con una prima generazione di protesi totali di astragalo. Nel 2014 pubblicarono i risultati del follow up a 10 e a 36 anni, mostrando che in 28 casi su 33 la protesi totale di astragalo era ancora ben posizionata.

In un lavoro del 2004 Magnan et al. riportarono l'utilizzo di un impianto di astragalo associato a sostituzione protesica di caviglia STAR (Scandinavian total ankle replacement) e nel 2011 venne associato al sistema HINTEGRA ad opera di Lampert. Nel 2016 Giannini et al. descrissero un caso di sostituzione protesica totale del complesso astragalo-scafoideo.

Taniguchi et al. progettarono la prima generazione di impianti protesici nei quali veniva sostituito solamente il corpo dell'astragalo, fissato tramite un perno ai frammenti

rimanenti del collo e della testa. La seconda generazione di questo tipo di impianti utilizzava una struttura in ceramica senza il perno, sagomata per imitare un classico astragalo. La terza generazione, attualmente utilizzata, consente la sostituzione dell'astragalo nella sua interezza.

Ad oggi, esiste una grande varietà di impianti che differiscono per morfologia e composizione. Alluminio, ceramica e cromo cobalto sono i materiali più utilizzati, ma vengono riportati anche casi di protesi in acciaio inossidabile, titanio e leghe metalliche. L'impianto viene generalmente modellato a partire da un'immagine TC dell'astragalo controlaterale e, se anatomicamente congruente con il mortaio tibio-peroneale, può non necessitare di ulteriori sistemi di fissazione.

Il 17 Febbraio 2021, la FDA ha approvato ufficialmente l'utilizzo del primo impianto di astragalo stampato in 3D custom made ad uso compassionevole. Si tratta di un distanziatore astragalico paziente specifico che va a sostituire completamente l'astragalo per il trattamento della necrosi avascolare di astragalo. L'impianto costituisce un'alternativa ad altri interventi chirurgici che permette di risparmiare l'articolazione.

Di recente presso la Clinica 1 dell'Istituto Ortopedico Rizzoli è stato sviluppato un dispositivo protesico che associa alla componente tibiale e meniscale della protesi di caviglia di ultima generazione un dispositivo per la sostituzione totale dell'astragalo. Poiché il dispositivo è personalizzato, e viene impiantato con una procedura che prevede l'utilizzo di guide di taglio su misura, si riduce l'invasività a carico delle altre componenti ossee e delle componenti legamentose e tendinee, preservando il più possibile la funzionalità della caviglia.

La personalizzazione parte da un modello protesico ampiamente validato in letteratura e ideato oltre 20 anni fa presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli.

L'obiettivo di questo studio è pertanto quello di valutare clinicamente e radiologicamente tale dispositivo protesico, con particolare riferimento al ripristino dei fisiologici rapporti articolari e del centro di rotazione dell'articolazione.

OBIETTIVI

Sulla base delle precedenti premesse è intenzione sviluppare un progetto di ricerca con l'obiettivo di valutare il ripristino dei fisiologici rapporti articolari e del centro di

rotazione dell'articolazione dopo impianto di protesi di caviglia su misura con astragalo totale in un campione di pazienti trattati presso la SC Clinica Ortopedica e Traumatologica I dell'Istituto Ortopedico Rizzoli.

Obiettivo primario:

- Valutare rapporti articolari e il centro di rotazione dell'articolazione tibio-tarsica dopo protesi di caviglia su misura con astragalo totale in un campione di pazienti trattati presso la SC Clinica Ortopedica e Traumatologica I dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, con follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi.

Obiettivo secondario:

- Valutazione clinica oggettiva, soggettiva e radiografica dell'impianto ai diversi follow-up.
- Confrontare i parametri della caviglia sana controlaterale con quelli della caviglia sottoposta a sostituzione protesica al follow-up di 12 mesi.

Disegno dello studio

Lo studio prevede le seguenti fasi:

- 1- Valutare la funzione dell'articolazione tibio-tarsica mediante immagini RX.
- 2- Valutare i parametri clinici mediante:
 - la scala dell'American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS score)
 - lo score Manchester Oxford
 - il questionario SF-36 o Short Form-36 Health Survey
 - il Forgotten Joint Score

Le procedure dello studio comprendono:

1. Training per i chirurghi ed il personale di ricerca sulla nuova procedura.
2. Acquisizione della lista dei pazienti in base criteri radiografici ottenuti durante le normali procedure ambulatoriali.
3. Periodo di screening per i pazienti.
4. Valutazione sull'eleggibilità dei pazienti allo studio.
5. Valutazione funzionale-clinica protesi in collaborazione tra Clinica Ortopedica e Traumatologica 1 IOR

6. Reclutamento e compilazione del modulo di consenso.
7. Attività preoperatorie, le quali includono l'ottenimento dell'immagini diagnostiche (radiografie – AP, LL sotto carico, score clinici, TC pre-operatoria). Per ogni singolo paziente verrà utilizzata una procedura computerizzata di impianto protesico virtuale e verrà realizzata la componente astragale custom made per la sostituzione totale dell'osso.
8. Intervento di sostituzione protesica con il dispositivo personalizzato di protesi di caviglia con astragalo totale.
9. Follow-up 1 mese:
 - a) Radiografie – AP e LL sotto carico
 - b) Score clinici
10. Follow-up 3 mesi:
 - a) Radiografie – AP e LL sotto carico
 - b) Score clinici
11. Follow-up 6 mese:
 - a) Radiografie – AP e LL sotto carico
 - b) Score clinici
12. Follow-up 12 mesi:
 - a) Radiografie – AP e LL sotto carico + Radiografie della caviglia controlaterale
 - b) Score clinici
15. Osservazione ed analisi dati finali.

MATERIALI E METODI

Reclutamento dei pazienti

Lo studio osservazionale, monocentrico, ha l'obiettivo di fornire un trattamento alternativo per pazienti affetti da gravi forme degenerative dell'articolazione tibio-tarsica, utilizzando un dispositivo personalizzato di protesi di caviglia con astragalo totale.

In questo studio pilota verranno inclusi pazienti con patologia degenerativa dell'articolazione tibio-tarsica in associazione a significativa perdita di sostanza o compromissione ossea dell'astragalo, per i quali è necessario un approfondimento

diagnostico mediante studio TC al fine di determinare un'eventuale indicazione chirurgica. In caso di conferma dell'indicazione a protesi di caviglia con astragalo totale, i pazienti saranno sottoposti ad una TC della caviglia controlaterale, (come da normale pratica clinica nella realizzazione di impianti personalizzati) indispensabile per lo sviluppo dell'impianto del lato interessato dalla patologia e per la pianificazione dell'intervento.

A seguito dell'intervento chirurgico, i pazienti saranno sottoposti a visite periodiche di follow up come da normale pratica clinica.

Tutte le attività della presente sperimentazione verranno svolte presso la Clinica I dell'Istituto Ortopedico Rizzoli (selezione, arruolamento, ed esecuzione dell'esame diagnostico).

Criteria di inclusione e di esclusione

La popolazione di studio consiste in pazienti di età compresa tra 35 e 75 anni affetti da patologia degenerativa dell'articolazione tibio-tarsica associata a grave perdita di sostanza o compromissione ossea dell'astragalo, per cui vi è indicazione a sottoporsi ad intervento chirurgico di protesi di caviglia. Si tratta di un processo personalizzato per il paziente, che riguarda sia le guide di taglio che l'impianto protesico, realizzato per il singolo paziente a partire da acquisizioni di diagnostica per immagini (TC) e stampa 3D.

CRITERI DI INCLUSIONE:

1. Pazienti di sesso maschile o femminile, di età compresa tra i 35 e 75 anni;
2. Patologia dell'articolazione tibio-tarsica in cui è necessario intervento chirurgico di protesi di caviglia;
3. Gravi casi di perdita di sostanza o compromissione ossea a livello astragalico;
4. Personalizzazione presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli;
5. Firma del consenso informato per la partecipazione allo studio;
6. I pazienti devono essere preparati e motivati a rispettare le indagini preoperatorie e postoperatorie, la riabilitazione, i programmi di frequenza ed i questionari dello studio.

CRITERI DI ESCLUSIONE:

1. Pazienti incapaci di intendere e di volere;
2. Donne in stato di gravidanza;
3. BMI > 40.
4. Rifiuto di compilare il modulo di consenso per lo studio.
5. Abuso di sostanze o disturbi psicologici, che potrebbero interferire con la loro capacità di rispettare i programmi di riabilitazione e valutazione postoperatoria.
6. Sensibilità nota per i materiali del dispositivo.
7. Infezione latente attiva o sospetta in o attorno all'articolazione della caviglia interessata.
8. Intervento chirurgico ortopedico agli arti inferiori eseguito nell'ultimo anno, o previsione di interventi chirurgici ortopedici agli arti inferiori entro un anno (eccetto la sostituzione protesica della caviglia).
9. Presenza di deficit neuromuscolare o neurosensoriale, che limita la capacità di valutare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.
10. Presenza di diagnosi di malattia sistemica (ad esempio lupus eritematoso) o disordine metabolico (ad esempio la malattia ossea di Paget) che porta al progressivo deterioramento osseo.
11. Il paziente è soppresso immunologicamente o riceve steroidi in eccesso rispetto ai normali requisiti fisiologici (ad esempio > 30 giorni).
12. Donne in stato di gravidanza e/o fertili.

Score Clinici

Gli score clinici utilizzati per la valutazione globale del paziente sono:

1) La scala dell'American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS score), che è una scala semi oggettiva che valuta dolore, funzionalità e allineamento della caviglia. Verrà sottoposto alla compilazione del paziente sia prima che dopo l'intervento per la valutazione dell'efficacia del trattamento nel miglioramento di questi tre parametri.

• Il dolore (criterio soggettivo) viene valutato sulla base di un punteggio che può essere:

- Nessun dolore (40 punti)
- Dolore lieve, sporadico (30 punti)
- Dolore moderato, quotidiano (20 punti)
- Dolore severo, quasi sempre presente (0 punti)

- Alla funzionalità (criterio semi-oggettivo) viene attribuito un punteggio da 0 a 50, prendendo in considerazione:
 - Limitazioni nelle attività, necessità di ausili (con parametri che vanno da “nessuna limitazione = 10 punti” a “seria limitazione nelle attività quotidiane e ricreative, deambulatore, stampelle, sedia a rotelle, tutore ortopedico = 0 punti”)
 - Massima distanza che riesce a percorrere, in centinaia di metri (da “ > 6 = 5 punti” a “<1 = 0 punti”)
 - Superfici percorribili (da “nessuna difficoltà su qualsiasi superficie = 5 punti” a “seria difficoltà su terreno irregolare, scale, pendenze, gradini = 0 punti”)
 - Anormalità nell’andatura (da “nessuna, lieve = 8 punti” a “marcata = 0 punti”)
 - Movimento sagittale: flessione + estensione (da “Normale/leggera restrizione: $\geq 30^\circ$ = 8 punti” a “Restrizione marcata : $\leq 15^\circ$ = 0 punti)
 - Movimento del retro piede: inversione + eversione (da “normale/leggera restrizione: 75%-100% del normale = 6 punti” a “restrizione marcata: < 25% = 0 punti”)
 - Stabilità della caviglia e retro piede: antero-posteriore, varo, valgo (“stabile = 8 punti” o “instabile = 0 punti”)

• L’allineamento della caviglia e del retro piede (criterio semioggettivo) ha un punteggio che varia da 0 a 10 così ripartiti:

- Buono, piede plantigrado, caviglia e retro piede ben allineato (10 punti)
 - Discreto, piede plantigrado, si osserva qualche segno di mal allineamento della caviglia e retro piede, nessun sintomo (5 punti)
 - Scarso, piede non plantigrado, grave mal allineamento, presenza di sintomi (0 punti)
- La versione della scala AOFAS utilizzata è quella tradotta e adattata in italiano a cura di Leigheb et al.

2) Il questionario MOXFQ (Manchester-Oxford Foot Questionnaire) è un questionario di autovalutazione del paziente con 16 item che valuta i risultati delle operazioni di piede e caviglia in tre ambiti: il dolore, la capacità di stare in piedi e di camminare e le limitazioni nell’interazione sociale. Il questionario verrà somministrato al paziente prima e dopo l’intervento per avere indicazioni di quale sia la sua percezione della patologia prima e del risultato del trattamento poi. La versione utilizzata è quella tradotta e adattata in italiano a cura di Marinozzi et al..

3) Il questionario SF-36 o Short Form-36 Health Survey, che misura differenti dimensioni della salute attraverso 36 domande a risposta multipla: i dati vengono aggregati in 8 scale che indagano attività fisica, ruolo e salute fisica, dolore fisico, salute in generale, vitalità, attività sociali, ruolo e stato emotivo, salute mentale e cambiamento dello stato di salute durante l'ultimo anno. Questo questionario è utile per l'inquadramento più generale del paziente e per correlare le possibili discordanze nei risultati dell'intervento a variabili esterne all'ambito ortopedico e chirurgico. Il questionario sarà somministrato prima e dopo l'intervento per monitorare durante tutta la durata dello studio la salute del paziente. La versione utilizzata è quella tradotta e adattata in italiano a cura di Apolone et al.

4) Il Forgotten Joint Score ha l'obiettivo valutare la capacità di un paziente di dimenticarsi della propria protesi come parametro di successo del trattamento effettuato. Consiste in 12 domande che indagano nei pazienti la consapevolezza di avere una protesi nello svolgere differenti attività della vita quotidiana, le cui opzioni di risposta sono "Mai" "Quasi mai" "Raramente" "Qualche volta" "Sempre". La recente validazione di questo score nella protesica di caviglia ne ha messo in luce alcuni pregi, tra i quali la sua responsività e la sua capacità di meglio discernere i pazienti agli estremi della scala, con bassissime percentuali di "floor" e "ceiling" effect (inferiori al 10%).

Metodo di analisi

In base ai dati presenti in letteratura sull'utilizzo di protesi di caviglia a 3 componenti si ha un incremento dello score AOFAS, uno degli score più utilizzati in letteratura per la valutazione delle protesi di caviglia, di 33 punti in un periodo compreso tra 1 e 12 mesi dopo l'intervento (da una media \pm DS di 62 ± 18 punti ad un mese dall'intervento, a 75 ± 11 punti a 12 mesi dall'intervento).

Con un valore di alfa pari a 0.05 ed una potenza statistica del 80% sarebbe necessario arruolare 18 pazienti per evidenziare tale differenza, ma ipotizzando una perdita al follow-up del 30% si ritiene necessario arruolare almeno 26 pazienti.

Tale numerosità corrisponde al flusso previsto di pazienti con i criteri di inclusione e considerati i pazienti attualmente in lista di attesa presso la Clinica Ortopedica e Traumatologica I dell'Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS di Bologna.

I parametri radiografici e gli score clinici saranno confrontati tra il follow-up ad un mese e quello a 12 mesi utilizzando il t-test per dati appaiati oppure il test di Wilcoxon, qualora la distribuzione di frequenza della variabile si discosti dalla distribuzione normale.

ASPETTI ETICI ED AMMINISTRATIVI

Consenso informato

Ad ogni potenziale partecipante sarà spiegato in modo esaustivo lo svolgimento dello studio e sarà data la possibilità di fare domande e ricevere risposte ad ogni suo dubbio. Il modulo di consenso informato deve essere firmato dal partecipante o da un suo rappresentante legalmente autorizzato prima della sua partecipazione ad una qualunque delle procedure previste dallo studio. La documentazione relativa al paziente deve essere in grado di dimostrare che il consenso è stato espresso prima della partecipazione allo studio. Una copia del modulo di consenso informato deve essere lasciato al paziente. Il modulo di consenso, firmato dal paziente, deve essere conservato al sito.

Approvazione del comitato etico

Questo protocollo, il modulo di consenso informato e tutte le informazioni rilevanti necessarie correlate allo studio sono state sottoposte a valutazione del Comitato Etico che ha espresso parere favorevole ed è stato approvato. Lo studio sarà inoltre condotto in accordo con gli standard internazionali ISO 14:155, con la Good Clinical Practice e con le leggi nazionali in vigore.

Formazione e compiti dell'assegnista di ricerca

L'assegnista di ricerca durante l'anno avrà il compito di:

1. Effettuare una revisione della letteratura disponibile in merito alle tematiche del progetto, in particolare all'impiego di dispositivi protesici di caviglia su misura con astragalo totale per il trattamento delle forme di artrosi tibio-tarsica con perdita di sostanza astraglica e sulle modalità di valutazione della fisiologica interlinea articolare e sul centro di rotazione della caviglia.

2. Partecipare alle fasi di sviluppo ed esecuzione dello studio previsti in relazione alla valutazione della letteratura e del materiale reperito riguardo alle tematiche di interesse riportate ai punti da 1 a 4;
3. Parallelamente al progredire del progetto, l'assegnista sarà a disposizione per contribuire al reclutamento dei pazienti e alla raccolta, organizzazione e catalogazione della documentazione scientifica clinica, radiografica, ed ai questionari di valutazione;
4. Al completamento delle ricerche e delle varie fasi di sviluppo dello studio l'assegnista parteciperà alla stesura di manoscritti inerenti i risultati con particolare riferimento alla valutazione della fisiologica interlinea articolare e del centro di rotazione della caviglia.
5. Partecipare alle attività clinico/chirurgiche della Clinica di riferimento, con particolare rimando ai pazienti affetti da una forma di severa artrosi di tibio-tarsica con perdita di sostanza astragalica, ed alle principali pratiche cliniche e chirurgiche necessarie per il loro trattamento.