

Bando FIN-RER

Sinossi dello Studio

Titolo dello studio:

Decompression versus instrumented fusion for lumbar degenerative disease. Clinical and biomechanical outcome study.

Analisi dei Risultati della CHIurgia nella MEccanica del rachide Degenerativo

Acronimo: ARCHIMEDE

Responsabile scientifico:

Prof. Alfredo Conti

AZIENDA/IRCCS

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Studio multicentrico

Si No

Elenco dei centri partecipanti

Denominazione U. O	AZIENDA/IRCCS
UOC Neurochirurgia	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
Dip. Di Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa	IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli

Background e Razionale (massimo 3000 caratteri): Descrivere brevemente lo stato dell'arte sull'argomento ed il razionale che giustifica l'esecuzione dello studio

Le patologie degenerative della colonna vertebrale lombare colpiscono praticamente ogni adulto in tutto il mondo e sono la causa più comune di dolore cronico e disabilità, riducendo drasticamente la qualità della vita, la mobilità e la funzione. Inoltre, grava sui sistemi sanitari per milioni di euro a causa dell'assenza dal lavoro e della disabilità, ed è l'indicazione più comune per la chirurgia spinale in Europa e negli Stati Uniti.¹

Le opzioni di trattamento sono state ampiamente dibattute in letteratura, ma solo evidenze cliniche di qualità bassa/moderata sugli esiti clinici correlati al trattamento sono attualmente disponibili (Ghogawala Z et al.

2016; Overvest GM et al. 2015; Schmidt S et al. 2018; Schöller K et al, 2017). Sappiamo che i risultati clinici della decompressione chirurgica sono migliori rispetto al solo trattamento conservativo. La chirurgia fornisce una decompressione diretta e il sollievo delle strutture nervose. Sono descritte molte tecniche chirurgiche differenti che possono essere divise in due gruppi: la sola decompressione microchirurgica (cioè una laminectomia o sue variazioni minimamente invasive) (MiD), o la decompressione associata alla fusione strumentata della colonna vertebrale (MiD + F).

La MiD consiste nella decompressione localizzata degli elementi neurali evitando qualsiasi manovra che possa alterare la stabilità articolare spinale durante la decompressione delle strutture nervose. MiD + F è, al contrario, una procedura maggiore, associata a una decompressione più ampia ottenuta attraverso la resezione di elementi vertebrali e legamenti ipertrofici e degenerati. Ciò comporta una decompressione più ampia degli elementi neurali, ma richiede un approccio più invasivo.

Pertanto, la MiD è una procedura meno costosa, che richiede una degenza ospedaliera più breve e una più breve riabilitazione postoperatoria, ma può determinare la necessità di interventi nel futuro del paziente a causa di decompressione insufficiente o di una instabilità tardiva della colonna vertebrale o semplicemente a causa della progressione della malattia degenerativa della colonna vertebrale.

MiD + F è una procedura più impegnativa, spesso associata a un più alto tasso di complicanze postoperatorie, tra cui perdita di sangue, infezioni, dolore postoperatorio e richiede più tempo per il recupero postoperatorio. Il reintervento può rendersi necessario a causa di una rottura dei mezzi di sintesi o alla degenerazione del livello adiacente.

Sebbene recenti studi randomizzati abbiano dimostrato che la chirurgia è più efficace del trattamento non operatorio per i pazienti con stenosi lombare (Zaina F et al. 2017), non è stato ancora dimostrato se uno dei trattamenti sopra menzionati (MiD e MiD + F) sia superiore all'altro.

Date le significative implicazioni cliniche ed economiche associate al trattamento della patologia degenerativa della colonna lombare, l'identificazione di strumenti per valutare l'efficacia delle opzioni di trattamento per questa ampia popolazione di pazienti è una questione prioritaria. Sono pertanto giustificati gli sforzi per prevedere con sufficiente precisione quali pazienti trarranno realmente beneficio dalla fusione strumentata per il trattamento chirurgico delle malattie degenerative della colonna vertebrale lombare.

Uno studio che valuti sia gli esiti clinici che quelli funzionali e biomeccanici dei pazienti trattati chirurgicamente (MiD vs MiD + F), affetti da stenosi spinale lombare degenerativa senza evidenti segni radiologici di instabilità preoperatoria può fornire ulteriori evidenze sulla migliore pratica in termini di risultato clinico relativamente alle prestazioni motorie dei pazienti. I risultati dello studio potranno pertanto essere utili ad adottare nella pratica clinica la strategia di trattamento più efficace sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti, con miglioramento degli esiti di salute, riduzione di complicanze postoperatorie e potenziali ricadute positive anche in termini di appropriatezza di utilizzo delle risorse assistenziali.

Obiettivi dello studio (massimo 3000 caratteri): Endpoint primario; Endpoint secondari; Obiettivi esplorativi

Lo scopo principale di questo studio è identificare i parametri clinici, funzionali e biomeccanici acquisibili in sede di valutazione preoperatoria che potranno in futuro supportare la decisione clinica fornendo indicazioni predittive sull'esito della decompressione chirurgica della stenosi degenerativa lombare.

Nella popolazione di pazienti con diagnosi di malattia degenerativa lombare senza evidente instabilità reclutati per lo studio e indirizzati al trattamento chirurgico secondo MiD o MiD+F in base ai criteri della corrente buona pratica clinica, saranno raccolti a scopo osservazionale i dati di valutazione clinica (dolore, qualità della vita), funzionale e biomeccanica (prestazioni di controllo motorio, equilibrio, mobilità spinale) in fase di valutazione preoperatoria e durante il follow-up.

I risultati di ciascuna tecnica chirurgica (MiD e MiD+F) saranno valutati in base a una serie di indicatori clinici standard (Tabella 1)

Tabella 1. Indicatori Clinici Utilizzati ai fini dell'Outcome

Parametro	Scala	Modalità Somministrazione
Valutazione del Dolore	VAS	Autovalutazione
Qualità della Vita	EQ-5D	Autovalutazione
Stato di Salute Percepita	SF-36	Autovalutazione
Disabilità	Oswestry Disability Index (OD)	Autovalutazione

Parallelamente, le misurazioni di sensori indossabili verranno utilizzate per quantificare per ogni paziente equilibrio posturale (area di oscillazione, simmetria, integrazione visiva), prestazioni locomotorie (somiglianza al riferimento, variabilità, complessità, regolarità) e mobilità spinale (range e scorrevolezza). Saranno analizzati indicatori clinici e biomeccanici individuali per singolo paziente (per caratterizzare l'effetto e il risultato del trattamento) e e valori medi della popolazione sottoposta a trattamento (per confrontare il risultato complessivo). L'unità di personale (contratto di ricerca) reclutata da ciascuna UO supporterà la raccolta dei dati, mentre l'analisi dei dati verrà effettuata da uno statistico.

Disegno dello studio: Indicare la tipologia di studio [Osservazionale (prospettico/retrospettivo/retrospettico), interventistico (randomizzato/non randomizzato, in aperto/in cieco, controllato con placebo/con comparatore attivo/non controllato), studio su campioni biologici]

Studio osservazionale prospettico "prima-dopo"

Popolazione dello studio: Condizione/malattia; Numero di pazienti da arruolare; Criteri di inclusione; Criteri di esclusione; Se non applicabile riportare NA.

I pazienti dello studio saranno reclutati tra gli adulti (≥ 18 anni) con stenosi lombare degenerativa sintomatica. Tutti i pazienti riceveranno, secondo la pratica medica corrente, un trattamento conservativo preliminare adeguato.

Criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni
- Entrambi i sessi
- Stenosi lombare degenerativa causata da ipertrofia ossea, osteoartrosi delle faccette articolari, ipertrofia legamentosa, protrusione discale
- Diametro del canale spinale medio-sagittale di 12 mm o inferiore
- Nessun segno radiologico di instabilità, cioè movimento patologico sulla radiografia lombare dinamica preoperatoria
- Sintomi (dolore lombare; dolore irradiato; limitazione funzionale alla deambulazione) in atto per un minimo di 12 settimane senza alcun miglioramento rispetto al trattamento conservativo
- Idoneità alla sola decompressione (MiD) o decompressione e fusione (MiD + F)
- Firma del consenso informato

I criteri di esclusione saranno:

Criteri di esclusione:

- Stenosi lombare congenita, traumatica, infettiva e neoplastica,
- Instabilità vertebrale
- Spondilolistesi (su radiografia statica), scoliosi lombare (Cobb $> 10^\circ$),
- Precedente chirurgia lombare, altri tipi di operazioni (decompressione endoscopica, fusioni intersomatiche anteriori, dispositivi interspinali ecc.).
- Pazienti con deformità della colonna vertebrale che richiedono una fusione lunga (cioè ≥ 3 livelli)

Sulla base degli abituali volumi di attività chirurgica, ci aspettiamo di reclutare almeno 100 pazienti (insieme all'UO1 e all'UO2) incluso un possibile drop-out del 20% dopo il reclutamento.

La selezione della numerosità campionaria sarà effettuata sulla base di due obiettivi co-primari (punteggio delle scale SF-36 e ODI). Il risultato sarà considerato positivo se una delle due analisi risulterà statisticamente significativa.

La variazione minima clinicamente importante nel punteggio riepilogativo della componente fisica dell'SF-36, che è stata determinata sulla base di studi precedenti, è stata individuata in un valore pari a 5 punti (Dijkerman ML et al., 2018). Abbiamo ipotizzato una deviazione standard di 10 punti per il punteggio

riepilogativo della componente fisica dell'SF-36 e un tasso di drop-out del 10% al follow-up a 2 anni. Abbiamo quindi stimato che con una dimensione del campione di 64 pazienti (32 pazienti in ciascun gruppo), lo studio avrebbe l'80% di potenza nel rilevare una differenza tra i gruppi pari a 7,5 punti per quanto riguarda il grado di miglioramento dei punteggi riepilogativi della componente fisica dell'SF-36, con un livello di significatività (P) di 0,05.

Una seconda misura di outcome è rappresentata dalla variazione del punteggio della scala ODI (intervallo da 0 a 100, con punteggi più alti che indicavano una maggiore disabilità correlata al mal di schiena). Dalla Letteratura si ricava che la differenza minima clinicamente importante per l'ODI è pari a 10 punti (Hagg O et al. 2003).

Abbiamo ipotizzato anche una deviazione standard di 15 punti nel punteggio ODI (0-100) e un tasso di drop-out del 10% per il follow-up a 2 anni. Abbiamo stimato che con una dimensione del campione di 88 pazienti (44 pazienti in ciascun gruppo), lo studio avrebbe l'80% di potenza per rilevare una differenza tra i gruppi di 10 punti nel grado di miglioramento nei punteggi riassuntivi scala ODI, con un livello di significatività di 0,05.

Di conseguenza, il reclutamento atteso di 100 pazienti sarà sufficiente per dimostrare una differenza tra i due trattamenti.

A causa della natura osservazionale di questo studio di coorte e della mancanza di randomizzazione nell'allocatione dei pazienti, tutti i confronti tra approcci chirurgici (MiD + F vs MiD) saranno aggiustati utilizzando modelli di regressione multipla per tenere conto degli squilibri delle caratteristiche del paziente tra i gruppi. I risultati dello studio saranno modellati sulla base della loro distribuzione con modelli lineari generalizzati. Questa dimensione del campione dovrebbe fornire una robustezza statistica sufficiente per stimare i parametri dei modelli di regressione per i risultati continui, comprese almeno 10 variabili caratteristiche del paziente oltre alla variabile dell'approccio chirurgico, riducendo al minimo il potenziale overfitting nella stima del modello. Secondo l'obiettivo principale di questo studio, per identificare potenziali fattori che possono modificare l'effetto dell'approccio chirurgico sui risultati dello studio, verrà eseguita un'analisi per sottogruppi includendo nei modelli di regressione un termine di interazione tra la variabile che indica l'approccio chirurgico e il sottogruppo di interesse, aggiustando per tutte le altre covariate. Un'analisi di sensibilità per aumentare potenzialmente l'efficienza nell'effetto stimato dell'approccio chirurgico verrà eseguita utilizzando un aggiustamento del punteggio di propensione (PS) nei modelli. Per ogni paziente, calcoleremo il PS per la probabilità di ricevere uno specifico approccio chirurgico utilizzando un modello di regressione logistica che includa le caratteristiche del paziente come predittori di outcome.

Se studio Interventistico specificare l'intervento; se non applicabile riportare NA.

NA

Tempistica dello studio: Durata dello studio per paziente; Durata dell'arruolamento; Durata dello studio in toto; se non applicabile riportare NA.

L'arruolamento avrà una durata prevista di 2 anni. L'esame per ogni paziente durerà 15 minuti circa. Lo studio prevede che la valutazione finale per ogni singolo paziente avvenga a distanza di 90 giorni.

Lo studio ha durata triennale

		Year 1												Year 2												Year 3												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Milestones			M1				M2 M3						M4				M5												M6				M7					M8
WP1	Preparation of the clinical trial																																					
T1.1	Definition of the study population with inclusion and exclusion criteria																																					
T1.2	Ethical approvals																																					
T1.3	Development of patient assessment tools																																					
WP2	Clinical trial																																					
T2.1	Recruitment																																					
T2.2	Data Collection																																					
T2.3	Data Analysis																																					
WP3	comparison of																																					
T3.1	Comparison of outcomes																																					
T3.2	Biomechanical testing																																					
T3.3	Recommendations																																					
T3.4	Dissemination																																					

Diagramma di Gantt dello studio

Per la dichiarazione dei conflitti d'interesse si rinvia al relativo documento presentato e valutato dal Comitato Etico di competenza ai sensi di legge.

