



**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**  
**Τμήμα Ιατρικής**



**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική»**

---

**Διπλωματική Εργασία**

Μετα-ανάλυση Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Κλινικών Δοκιμών για τα Αποτελέσματα Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος με Προθέσεις Ζirkονίου-Νιοβίου για Οστεοαρθρίτιδα Γόνατος

Meta-analysis of Randomised Controlled Trials for Outcomes of Total Knee Replacement with Zirconium-Niobium Alloy Implants in Knee Osteoarthritis

**Τριμελής Επιτροπή**

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Δοξάνη Χρυσούλα

Στεφανίδης Ιωάννης

**Στυλιανός Παπαλεξανδρής**

**2021**

## Περίληψη

**Θεωρητικό πλαίσιο.** Εργαστηριακές μελέτες προσομοίωσης έχουν επιβεβαιώσει την υπεροχή των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του οξειδωμένου ζirkονίου (Ox-Zr) και τη μικρότερη φθορά που προκαλεί στο πολυαιθυλένιο ολικών αρθροπλαστικών του γόνατος. Σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών ήταν η σύγκριση των λειτουργικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο ή κοβάλτιο-χρώμιο (Co-Cr).

**Μέθοδος.** Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, που συγκρίνουν τα λειτουργικά αποτελέσματα ολικών αρθροπλαστικών γόνατος με μηριαία πρόθεση Ox-Zr ή Co-Cr, αναζητήθηκαν στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library και ClinicalTrials.gov. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση τριών μελετών που χρησιμοποίησαν την κλίμακα Knee Society Score (KSS) για την ποσοτικοποίηση του λειτουργικού αποτελέσματος.

**Αποτελέσματα.** Η μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες της κλίμακας KSS.

**Συμπεράσματα.** Η εμβιομηχανική υπεροχή των μηριαίων προθέσεων ολικής αρθροπλαστικής γόνατος Ox-Zr δεν μεταφράζεται σε σημαντικά υψηλότερα λειτουργικά αποτελέσματα στην κλίμακα KSS, σε σύγκριση με τις μηριαίες προθέσεις Co-Cr. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση και ο μικρός αριθμός τους θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Με βάση τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης και το αυξημένο κόστος των προθέσεων Ox-Zr δεν προτείνεται η χρήση τους σε όλους, αδιακρίτως, τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος.

**Λέξεις-κλειδιά.** Ολική αρθροπλαστική γόνατος, Οξειδωμένο Ζirkόνιο, Oxinium, Λειτουργικά αποτελέσματα, Knee Society Score (KSS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).

## Abstract

**Background.** Simulation studies have shown that oxidised zirconium (Ox-Zr) femoral components in total knee arthroplasty (TKA) have superior biomechanical properties and cause less polyethylene wear. The aim of the present meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) was to compare the functional outcome of patients who underwent TKA with oxidised zirconium with those who had cobalt-chromium (Co-Cr) femoral components.

**Method.** The electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov were searched for RCTs comparing the functional outcomes of TKA with Ox-Zr to Co-Cr femoral component. A meta-analysis of three RCTs using the Knee Society Score (KSS) was performed.

**Results.** The meta-analysis did not reveal statistically significant difference in the KSS scores.

**Conclusions.** Based on the meta-analysis results, the biomechanical superiority of Ox-Zr total knee arthroplasty femoral components does not translate to higher functional outcomes, as assessed by the KSS scale, compared to Co-Cr implants. The results should be interpreted with caution due to cross-study heterogeneity and the small number of studies included in the meta-analysis. In the light of the meta-analysis results and considering the higher cost incurred by the Ox-Zr implants, it cannot be recommended to use them routinely in all patients undergoing TKA.

**Keywords.** Total knee arthroplasty, Total knee replacement, Oxidised zirconium, Oxinium, Functional outcomes, Knee Society Score (KSS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).

## Περιεχόμενα

|   |    |
|---|----|
| Περίληψη.....   | 1  |
| Abstract.....   | 2  |
| Κατάλογος πινάκων.....  | 4  |
| Κατάλογος εικόνων.....  | 5  |
| Κατάλογος διαγραμμάτων.....                                     | 5  |
| 1. Εισαγωγή.....  | 6  |
| 1.1 Οστεοαρθρίτιδα και ολική αρθροπλαστική του γόνατος.....     | 6  |
| 1.2 Το ζιρκόνιο.....  | 7  |
| 1.3 Πλεονεκτήματα του ζιρκονίου στην αρθροπλαστική γόνατος..... | 8  |
| 1.3.1 Φθορά των αρθρούμενων επιφανειών.....                     | 8  |
| 1.3.2 Λειτουργικό-κλινικό αποτέλεσμα.....                       | 9  |
| 1.3.3 Βιοσυμβατότητα.....                                       | 9  |
| 1.3.4 Συμβατότητα με το μαγνητικό τομογράφο.....                | 9  |
| 1.4 Μειονεκτήματα του οξειδωμένου ζιρκονίου.....                | 10 |
| 1.4.1 Διεγχειρητική φθορά της οξειδωμένης ζώνης.....            | 10 |
| 1.4.2 Κόστος.....   | 10 |
| 1.5 Θεωρητικό πλαίσιο της μελέτης.....                          | 10 |
| 2. Μέθοδος.....   | 12 |
| 2.1 Ερευνητικό ερώτημα - σκοπός της μελέτης.....                | 12 |
| 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....                       | 12 |
| 2.3 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών.....             | 13 |
| 2.4 Εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων.....                    | 15 |
| 2.5 Έλεγχος ποιότητας των μελετών.....                          | 15 |
| 2.6 Στατιστική ανάλυση.....                                     | 18 |
| 2.6.1 Υπολογισμός τυπικών αποκλίσεων.....                       | 19 |
| 2.6.2 Έλεγχος ετερογένειας.....                                 | 20 |
| 3. Αποτελέσματα.....  | 21 |
| 3.1 Σύνθεση των αποτελεσμάτων – Μετα-ανάλυση.....               | 22 |
| 4. Συμπεράσματα - Συζήτηση.....                                 | 26 |
| Βιβλιογραφικές παραπομπές.....                                  | 31 |

## Κατάλογος πινάκων

|  |    |
|--|----|
| Πίνακας 2.1 Συνδυασμένοι όροι αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών .....  | 13 |
| Πίνακας 2.2 Υπολογισμός του συνολικού κινδύνου μεροληψίας κάθε μελέτης.....  | 16 |
| Πίνακας 2.3 Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών της μετα-ανάλυσης, ως προς την πρωτεύουσα έκβαση (λειτουργικό αποτέλεσμα – KSS, WOMAC)..... | 17 |
| Πίνακας 3.1 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και κλίμακες αξιολόγησης του λειτουργικού αποτελέσματος.....  | 23 |
| Πίνακας 3.2 Αριθμός ασθενών/επεμβάσεων και λειτουργικό αποτέλεσμα στις κλίμακες KSS, WOMAC και KOOS .....  | 24 |

## Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.1 Προθέσεις πρωτογενούς και αναθεωρητικής ολικής αρθροπλαστικής γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο, με το χαρακτηριστικό μαύρο χρώμα..... 7

## Κατάλογος διαγραμμάτων

|  |    |
|--|----|
| Διάγραμμα 2.1 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας διαλογής των μελετών.....                                     | 14 |
| Διάγραμμα 2.2 Αξιολόγηση των μελετών ανά παράγοντα του Risk of Bias 2 .....                                | 17 |
| Διάγραμμα 3.1 Forest plot της διαφοράς των μέσων τιμών στην κλίμακα KSS (εκτός της μελέτης Kim 2019) ..... | 25 |
| Διάγραμμα 3.2 Forest plot της διαφοράς των μέσων τιμών στην κλίμακα KSS (εκτός της μελέτης Kim 2012) ..... | 25 |

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Οστεοαρθρίτιδα και ολική αρθροπλαστική του γόνατος

Η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος αφορά το 10-13% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 60 ετών και θεωρείται από τις συχνότερες αιτίες ανικανότητας και περιορισμού της φυσικής δραστηριότητας [1,2]. Χαρακτηρίζεται κυρίως από εκφύλιση, φθορά, λέπτυνση και, τελικά, απώλεια του αρθρικού χόνδρου, ως αποτέλεσμα των ασκούμενων μηχανικών φορτίων, σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες και γενετική προδιάθεση [1]. Εκτός από τον αρθρικό χόνδρο, προσβάλλει όλους τους ιστούς της άρθρωσης, οδηγώντας σε σημαντικές αλλαγές της αρχιτεκτονικής, του μεταβολισμού και της λειτουργίας τους [1].

Η θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας μπορεί να είναι μη-χειρουργική και χειρουργική, ανάλογα με τη βαρύτητά της, την ηλικία και την κατάσταση της υγείας του ασθενούς [1]. Η τελικού σταδίου, συμπτωματική και μη ανταποκρινόμενη στη μη-χειρουργική αντιμετώπιση οστεοαρθρίτιδα του γόνατος, είναι ένδειξη για επέμβαση μερικής ή ολικής αρθροπλαστικής. Η άρθρωση του γόνατος έχει τρία διαμερίσματα, το έσω και έξω κνημομηριαίο (μεταξύ μηριαίου και κνήμης) και το επιγονατιδομηριαίο (μεταξύ μηριαίου και επιγονατίδας). Ασθενείς με οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις και στα τρία διαμερίσματα, με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις, είναι υποψήφιοι για ολική αρθροπλαστική του γόνατος. Η προσβολή ενός (συνηθέστερα του έσω κνημομηριαίου) ή δύο διαμερισμάτων μπορεί να αντιμετωπιστεί με μερική αρθροπλαστική.

Ανεξάρτητα από την εμβιομηχανική φιλοσοφία και τις αρχές λειτουργίας που ακολουθεί κάθε σύστημα ολικής αρθροπλαστικής του γόνατος, όλα περιλαμβάνουν μία μηριαία, μία κνημιαία και μία επιγονατιδική πρόθεση [3]. Η άρθρωση της μηριαίας πρόθεσης γίνεται αφενός με την επιφάνεια του πολυαιθυλενίου της κνήμης και αφετέρου με την επιγονατιδική πρόθεση ή τον αρθρικό χόνδρο της επιγονατίδας, αν γίνει ή δεν γίνει, αντίστοιχα, αντικατάσταση της αρθρικής επιφάνειάς της. Η αντικατάσταση της αρθρικής επιφάνειας της επιγονατίδας εξαρτάται από τη βαρύτητα της φθοράς της, τη φιλοσοφία του σχεδιασμού της πρόθεσης και την προτίμηση του χειρουργού [4]. Η τριβή από τη συνεχή κίνηση και φόρτιση στις διεπιφάνειες της μηριαίας πρόθεσης, του πολυαιθυλενίου της κνήμης και του αρθρικού χόνδρου ή της επιγονατιδικής πρόθεσης προκαλεί φθορά που σε βάθος χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της αρθροπλαστικής και ανάγκη για αντικατάστασή της (αναθεώρηση).

## 1.2 Το ζirkόνιο

Το ζirkόνιο είναι χημικό στοιχείο που συνήθως βρίσκεται στη φύση σε μορφή αλάτων [5]. Το καθαρό ζirkόνιο, η απομόνωση του οποίου γίνεται με μία σειρά χημικών αντιδράσεων, μπορεί να σχηματίσει κράματα με άλλα μέταλλα, όπως ο χαλκός, το χρώμιο, ο σίδηρος και το νικέλιο [5]. Το ζirkόνιο και το νιόβιο ανήκουν στα πέντε πιο βιοσυμβατά μέταλλα με ιατρική χρήση στους ανθρώπους [6]. Το κράμα από το οποίο παράγεται το οξειδωμένο ζirkόνιο που χρησιμοποιείται στην ορθοπαιδική χειρουργική (εικόνα 1.1) περιέχει ζirkόνιο 97.5% και νιόβιο 2.5% [5].



Εικόνα 1.1 Προθέσεις πρωτογενούς και αναθεωρητικής ολικής αρθροπλαστικής γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο<sup>1</sup>, με το χαρακτηριστικό μαύρο χρώμα.

Η παραγωγή του οξειδωμένου ζirkονίου από το κράμα των δύο μετάλλων γίνεται με θέρμανση στον αέρα σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 500°C, με αποτέλεσμα, λόγω της παρουσίας οξυγόνου, την πλήρη οξείδωση της επιφάνειας σε βάθος 5μm [7,8]. Η επιφανειακή ζώνη αποτελείται από κεραμικό οξείδιο, ενώ στις υποκείμενες ζώνες, η συγκέντρωση του οξειδίου μειώνεται σταδιακά, μέχρι μηδενισμού [9]. Η διαδικασία αυτή προσδίδει στο υλικό ανθεκτικότητα και σημαντικές μηχανικές ιδιότητες, αφού η μάζα του υλικού παραμένει ενιαία και η οξειδωμένη επιφάνεια δεν είναι πρόσθετη επικάλυψη, που θα είχε ασθενή σύνδεση με το υπόστρωμα [5]. Σε σύγκριση με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στην ορθοπαιδική κράματα κοβαλτίου-χρωμίου και τιτανίου-

<sup>1</sup> Πηγή εικόνας: <https://www.smith-nephew.com/uk/products/orthopaedic-reconstruction/legion-genesisii>



αλουμινίου-βαναδίου, το οξειδωμένο ζirkόνιο έχει αυξημένη νανοσκληρότητα<sup>2</sup> κατά 220% και 210%, αντίστοιχα [5]. Η νανοσκληρότητα του οξειδωμένου ζirkονίου παρουσιάζει σταδιακή μείωση από την επιφάνεια του υλικού προς το εσωτερικό του, γεγονός που ενισχύει το δεσμό μεταξύ του οξειδίου και του υποστρώματός του [10].

### 1.3 Πλεονεκτήματα του ζirkονίου στην αρθροπλαστική γόνατος

Εργαστηριακές και κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το οξειδωμένο ζirkόνιο παρουσιάζει αντοχή στη φθορά, υψηλότερη βιοσυμβατότητα και καλύτερη συμβατότητα με το περιβάλλον του μαγνητικού τομογράφου σε σύγκριση με προθέσεις από κοβάλτιο-χρώμιο [10-16]. Προθέσεις αρθροπλαστικών γόνατος με τις ιδιότητες αυτές αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη αντοχή και, επομένως, προσδόκιμο επιβίωσης.

#### 1.3.1 Φθορά των αρθρούμενων επιφανειών

Η υψηλότερη αντοχή του οξειδωμένου ζirkονίου στη φθορά συνεπάγεται παραγωγή μικρότερου όγκου σωματιδίων φθοράς από το αρθρούμενο με τις μεταλλικές προθέσεις πολυαιθυλένιο και καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα της αρθροπλαστικής του γόνατος. Το οξειδωμένο ζirkόνιο έχει μικρότερο συντελεστή τριβής [11] και μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στο σχηματισμό εκδορών στην επιφάνειά του [10], με εξαίρεση την κεφαλή της μηριαίας πρόθεσης σε αρθροπλαστικές ισχίου που εξαρθρώθηκαν [16]. Οι προαναφερθείσες ιδιότητες έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου των σωματιδίων φθοράς του ενθέματος πολυαιθυλενίου της ολικής αρθροπλαστικής του γόνατος κατά 42% [12] έως 85% [10] σε σχέση με το κοβάλτιο-χρώμιο. Επίσης, ο συντελεστής τραχύτητας<sup>3</sup> ( $R_a$  – Roughness) του οξειδωμένου ζirkονίου, ακόμα και υπό πειραματικές συνθήκες τράχυνσης της επιφάνειάς του, είναι σημαντικά μικρότερος από αυτόν του κοβαλτίου-χρωμίου [14]. Ωστόσο, δεν έχει διαπιστωθεί ουσιαστική διαφορά μεταξύ του οξειδωμένου ζirkονίου και του κοβαλτίου-χρωμίου, ως προς ακτινολογικούς δείκτες φθοράς [17].

---

2 Σκληρότητα ενός υλικού (hardness) είναι η ιδιότητα της επιφάνειάς του να ανθίσταται στην πρόκληση εντυπωμάτων ή εκδορών υπό την άσκηση μηχανικών φορτίων. Η αντίστοιχη ιδιότητα πολύ λεπτών στρωμάτων ενός υλικού ονομάζεται νανοσκληρότητα (nanohardness) και αφορά φθορές με βάθος μικρότερο από 50 nm, διάμετρο/μήκος μικρότερο από 150 nm ή πάχος μικρότερο από το 10% του πάχους του υλικού [50]. Η ιδιότητα αυτή έχει πρωτεύουσα σημασία σε οδοντιατρικές προθέσεις και εμφυτεύματα, αλλά είναι εξίσου σημαντική σε ορθοπαιδικές προθέσεις που χρησιμοποιούνται σε αρθροπλαστικές.

<sup>3</sup> Ο συντελεστής τραχύτητας ( $R_a$  – Roughness) εκφράζει τη μέση τιμή των αποστάσεων των προσεκβολών και των εντυπωμάτων της επιφάνειας ενός υλικού.

### 1.3.2 Λειτουργικό-κλινικό αποτέλεσμα

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την επιτυχία των ολικών αρθροπλαστικών γόνατος με προθέσεις οξειδωμένου ζirkονίου, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες ή συμβάματα σχετιζόμενα με αυτές [6,7,17,18]. Οι ασθενείς με προθέσεις οξειδωμένου ζirkονίου ανέκτησαν το εύρος κάμψης του γόνατος πολύ γρηγορότερα από τους ασθενείς που είχαν προθέσεις κοβαλτίου-χρωμίου, αλλά δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το συνολικό εύρος κίνησης [6]. Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στις κλίμακες λειτουργικότητας του γόνατος KSF (Knee Society Function Score) και KSS (Knee Society Score) [6] και το χρόνο αναθεώρησης, που θεωρείται μέθοδος υπολογισμού και σύγκρισης της επιβίωσης των ορθοπαιδικών προθέσεων [17]. Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το αν οι καλύτερες εμβιομηχανικές ιδιότητες του οξειδωμένου ζirkονίου μεταφράζονται σε καλύτερο κλινικό, λειτουργικό αποτέλεσμα και μεγαλύτερη επιβίωση των αρθροπλαστικών του γόνατος.

### 1.3.3 Βιοσυμβατότητα

Η επίδραση των ιόντων μετάλλων σε βιολογικούς ιστούς εξαρτάται από το είδος του μετάλλου και τη συγκέντρωση των ιόντων [5]. Όλα τα μέταλλα απελευθερώνουν ιόντα εξαιτίας της διάβρωσης που υφίστανται στο περιβάλλον του ανθρώπινου σώματος. Τα ιόντα αυτά μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή ακόμη και αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ σε κάποιους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της λειτουργίας διαφόρων οργάνων, με συχνότερη αυτή των νεφρών. Το νικέλιο είναι ένα από τα μέταλλα που χρησιμοποιούνται συχνότερα στις ορθοπαιδικές προθέσεις. Το 10% του γενικού πληθυσμού, το 25% των ασθενών με αρθροπλαστικές χωρίς προβλήματα και το 60% των ασθενών με αρθροπλαστικές που παρουσιάζουν επιπλοκές ή προβλήματα εμφανίζουν υπερευαισθησία στο νικέλιο [19]. Η επιφανειακή, οξειδωμένη στιβάδα του ζirkονίου τού προσδίδει πολύ χαμηλή διαλυτότητα και προστασία από διάβρωση [5]. Επίσης, εμφανίζει πολύ χαμηλή ηλεκτροκαταλυτική δραστηριότητα και εξαιρετικά χαμηλή, πρακτικά μη μετρήσιμη, περιεκτικότητα σε νικέλιο [5]. Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν το οξειδωμένο ζirkόνιο κατάλληλο για ασθενείς με αλλεργίες σε μέταλλα [5].

### 1.3.4 Συμβατότητα με το μαγνητικό τομογράφο

Η μαγνητική τομογραφία είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη λεπτομερή εξέταση των μαλακών μορίων της άρθρωσης και της διεπιφάνειας πρόθεσης-οστού σε μία αρθροπλαστική γόνατος. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διερεύνηση αρθροσίτιδας, υμενίτιδας, χαλάρωσης των προθέσεων και οστεόλυσης, χρόνιας λοίμωξης και πάρεσης του περονιαίου νεύρου [20]. Η παρουσία των μεταλλικών προθέσεων προκαλεί ετερογένεια σήματος και παραμορφώσεις ή απώλεια αντίθεσης στις λαμβανόμενες εικόνες [20]. Ο τύπος του μετάλλου, ο προσανατολισμός της

πρόθεσης σε σχέση με το μαγνητικό πεδίο και η ισχύς του τελευταίου είναι οι βασικότεροι παράγοντες που προκαλούν στρέβλωση των εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας [20]. Ο σιδηρομαγνητισμός του οξειδωμένου ζirkονίου και, γενικότερα, η συμπεριφορά του εντός μαγνητικού πεδίου είναι παρόμοια με αυτή των ιστών του ανθρώπινου σώματος, με αποτέλεσμα οι λαμβανόμενες εικόνες στη μαγνητική τομογραφία να είναι ευκρινέστερες σε σχέση με άλλα μέταλλα [5].

## 1.4 Μειονεκτήματα του οξειδωμένου ζirkονίου

### 1.4.1 Διεγχειρητική φθορά της οξειδωμένης ζώνης

Η επιφανειακή ζώνη των προθέσεων οξειδωμένου ζirkονίου είναι δυνατόν να υποστεί φθορές κατά τη διάρκεια της επέμβασης, κυρίως υπό τη μορφή εντυπωμάτων και εκδορών. Στην ολική αρθροπλαστική γόνατος αυτό μπορεί να συμβεί από πρόσκρουση της μηριαίας πρόθεσης στην κνημιαία πριν την τοποθέτηση του ενθέματος πολυαιθυλενίου ή από αδέξια χρήση χειρουργικών εργαλείων. Επίσης, θραύσματα ή προσεκβολές του ορθοπαιδικού τσιμέντου, που χρησιμοποιείται για τη στερέωση της πρόθεσης στο οστό, μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιες φθορές. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της τραχύτητας της επιφάνειας, η οποία στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη φθορά του πολυαιθυλενίου. Ωστόσο, η φθορά που προκαλεί το τσιμέντο σε προθέσεις από οξειδωμένο ζirkόνιο είναι σημαντικά μικρότερη από τη φθορά που προκαλείται σε προθέσεις κοβαλτίου-χρωμίου [10,11].

### 1.4.2 Κόστος

Οι προθέσεις οξειδωμένου κοβαλτίου έχουν υψηλότερο κόστος (περίπου 25-30%) από τις προθέσεις κοβαλτίου-χρωμίου [5], χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται πάντοτε σε κλινικό όφελος, αύξηση του χρόνου ζωής της πρόθεσης και, συνεπώς, μείωση του αριθμού των επεμβάσεων αναθεώρησης [21]. Παρόμοια, αναλύσεις κόστους-οφέλους και κόστους-αποτελεσματικότητας δεν έχουν επιβεβαιώσει την υπεροχή των προθέσεων οξειδωμένου ζirkονίου [21].

## 1.5 Θεωρητικό πλαίσιο της μελέτης

Η φθορά του ενθέματος πολυαιθυλενίου στην ολική αρθροπλαστική του γόνατος είναι μία πολύ συχνή αιτία αποτυχίας της και ένδειξη αναθεώρησής της, ιδιαίτερα σε νέους, δραστήριους, με υψηλές απαιτήσεις ασθενείς. Οι ιδιότητες των υλικών από τα οποία είναι κατασκευασμένες οι μεταλλικές προθέσεις είναι οι πλέον καθοριστικές παράμετροι του ρυθμού φθοράς του πολυαιθυλενίου, της μακροβιότητας της αρθροπλαστικής και της ανάγκης για επέμβαση αναθεώρησης. Το οξειδωμένο ζirkόνιο συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των κεραμικών και των μετάλλων, παρουσιάζοντας υψηλή αντοχή στη φθορά, μειωμένη τραχύτητα επιφάνειας ( $R_a$ ),

καλύτερη βιοσυμβατότητα και διαβροχή<sup>4</sup>, χωρίς το μειονέκτημα της ευθρυπτότητας<sup>5</sup> των εξ' ολοκλήρου κεραμικών προθέσεων [5]. Με αυτό το σκεπτικό, αναζητήθηκαν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν το λειτουργικό αποτέλεσμα των προθέσεων οξειδωμένου ζirkονίου με αυτές από κοβάλτιο-χρώμιο, προκειμένου να επιβεβαιωθεί κατά πόσο τα προτερήματα του οξειδωμένου ζirkονίου, που επιβεβαιώθηκαν με εργαστηριακές μελέτες, μεταφράζονται σε σημαντικά καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα.

---

<sup>4</sup> Διαβροχή (wettability) ενός υλικού είναι ο τρόπος που η επιφάνειά του αλληλοεπιδρά με ένα υγρό.

<sup>5</sup> Εύθρυπτα (brittle) είναι τα υλικά που ραγίζουν ή σπάζουν έχοντας απορροφήσει μικρή ποσότητα ενέργειας, μετά από μικρού βαθμού ελαστική και σχεδόν καθόλου πλαστική παραμόρφωση.

## 2. Μέθοδος

### 2.1 Ερευνητικό ερώτημα - σκοπός της μελέτης

Η μετα-ανάλυση επιχειρεί να εξακριβώσει αν οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα του γόνατος που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική με μηριαία πρόθεση ζirkονίου-νιοβίου έχουν καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα από τους ασθενείς με μηριαία πρόθεση κοβαλτίου-χρωμίου.

### 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

*Πληθυσμός:* Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν ενήλικους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική.

*Παρέμβαση/Ομάδα ελέγχου:* Η υπό εξέταση παρέμβαση ήταν η ολική αρθροπλαστική γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο, ενώ στην ομάδα ελέγχου είχε πραγματοποιηθεί ολική αρθροπλαστική γόνατος με πρόθεση κοβαλτίου-χρωμίου.

*Αποτέλεσμα:* Πρωτεύον αποτέλεσμα της ολικής αρθροπλαστικής του γόνατος, τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου, τέθηκε το μετεγχειρητικό λειτουργικό αποτέλεσμα, εκτιμώμενο με μία από τις κλίμακες:

- Knee Society Score (KSS)
- Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)
- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν:

- το εύρος κίνησης της άρθρωσης, μετρημένο με γωνιόμετρο, εκφρασμένο σε μοίρες
- ο πόνος: Η εκτίμηση του πόνου γίνεται με αναλογική οπτική κλίμακα (Visual Analogue Scale – VAS), με εύρος τιμών 0-10, όπου 0 είναι η πλήρης έλλειψη πόνου και 10 ο ισχυρότερος πόνος που έχει αισθανθεί ο εξεταζόμενος

*Είδη μελετών:* Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Randomised Controlled Trials – RCT). Η ηλικία, το φύλο και η φυλή των συμμετεχόντων στις μελέτες, καθώς και η ημερομηνία δημοσίευσης δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού.

Ο εντοπισμός και η αξιολόγηση των υποψηφίων για ένταξη στη μετα-ανάλυση μελετών έγινε πρωτογενώς από τον τίτλο και την περίληψη και δευτερογενώς από το πλήρες κείμενό τους. Προφανώς, εξαιρέθηκαν μελέτες που δεν ήταν δυνατό να εντοπιστεί η περίληψη και το πλήρες κείμενο (π.χ. περιλήψεις μελετών που ανακοινώθηκαν σε συνέδρια). Επίσης, εξαιρέθηκαν

ανασκοπήσεις (reviews), αναφορές κλινικών περιπτώσεων (case reports), γράμματα προς τον εκδότη (letter to the editor) ή σχόλια σε δημοσιευμένα άρθρα (commentaries), προσωπικές γνώμες (personal opinions) και μελέτες σειράς (case series).

## 2.3 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών

Αρχικά, αναζητήθηκαν οι βιβλιογραφικές πηγές που πραγματεύονται το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα και στη συνέχεια εντοπίστηκαν οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η αναζήτηση των βιβλιογραφικών πηγών διενεργήθηκε σε δύο πεδία:

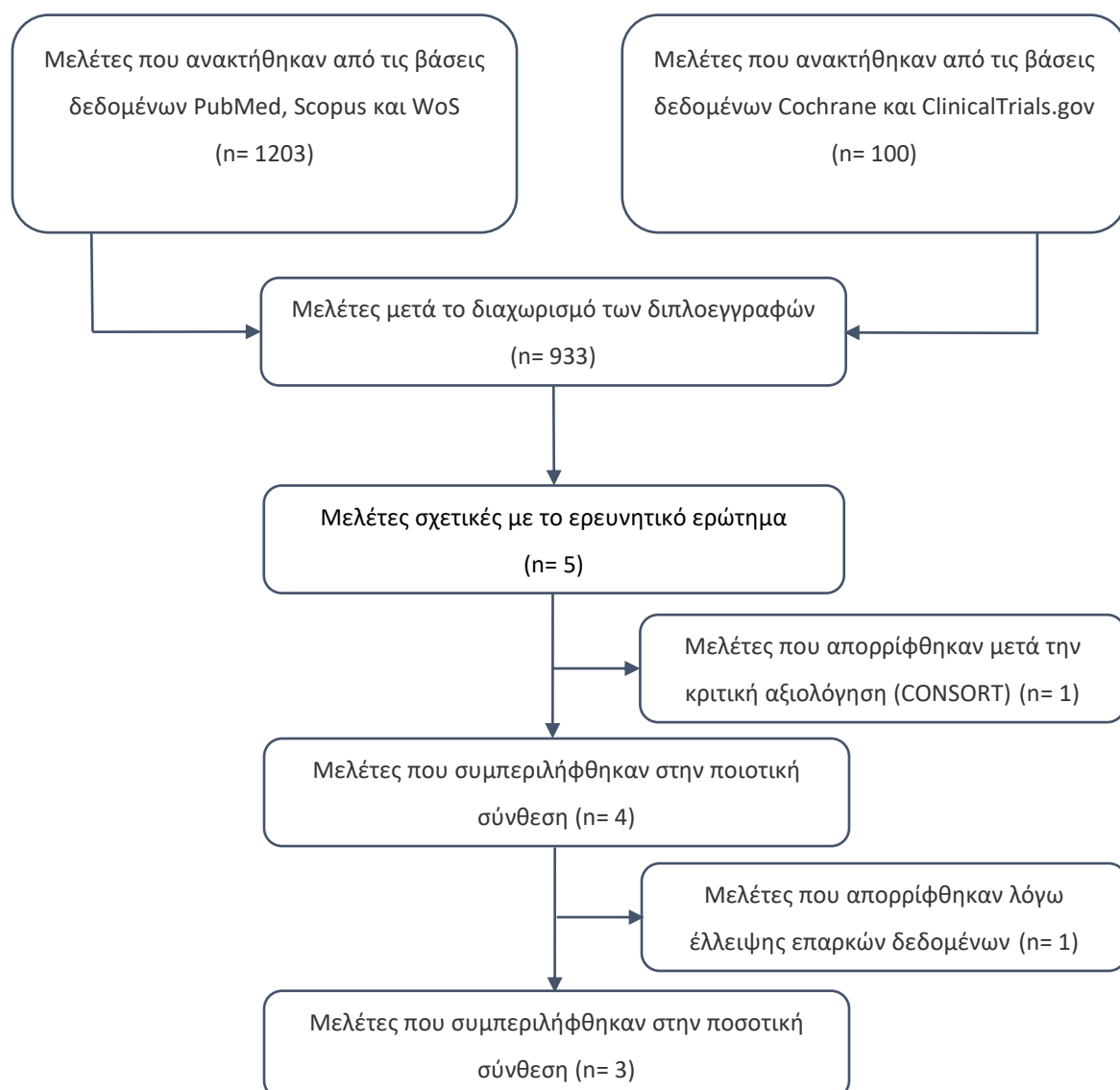
- ηλεκτρονικές βάσεις ιατρικής βιβλιογραφίας
- παραπομπές που παρατίθεντο σε μελέτες σχετικές με το ερευνητικό ερώτημα της μετα-ανάλυσης

Η αναζήτηση των RCT έγινε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) και Clinical trials.gov. Χρησιμοποιήθηκαν όροι αναζήτησης με τελεστές Boolean και σύμβολο υποκατάστασης (\*). Οι όροι εντός της ίδιας παραμέτρου των μελετών (νόσος, παρέμβαση, πρόθεση και αποτέλεσμα) συνδυάστηκαν με τον τελεστή OR και οι όροι μεταξύ παραμέτρων με τον τελεστή AND. Αξιοποιήθηκαν μόνο οι μελέτες που ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα. Οι συνδυασμοί όρων παρουσιάζονται στον πίνακα 2.1. Η τελευταία αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων έγινε στις 5 Σεπτεμβρίου 2021.

Πίνακας 2.1 Συνδυασμένοι όροι αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών

| Νόσος                      |            | Παρέμβαση     |            | Πρόθεση      |            | Αποτέλεσμα         |
|----------------------------|------------|---------------|------------|--------------|------------|--------------------|
| (Knee) Arthr*              | <b>AND</b> | (Total) knee  | <b>AND</b> | Zirconi*     | <b>AND</b> | Outcom*            |
| [*(-itis, -osis, -opathy)] |            | Replacement   |            | [*(-um, -a)] |            | [*(-e, -es)]       |
|                            | <b>OR</b>  | <b>OR</b>     | <b>OR</b>  | <b>OR</b>    | <b>OR</b>  | <b>OR</b>          |
| (Knee) Osteoarthr*         | <b>AND</b> | (Total) Knee  | <b>AND</b> | Ceramic      | <b>AND</b> | Scor*              |
| [*(-itis, -osis)]          |            | Arthroplast*  |            |              |            | [*(-e, -es, -ing)] |
|                            |            | [*(-y, -ies)] |            |              |            |                    |
|                            |            | <b>OR</b>     |            | <b>OR</b>    |            |                    |
|                            |            | TKR           |            | Oxinium      |            |                    |
|                            |            | <b>OR</b>     |            |              |            |                    |
|                            |            | TKA           |            |              |            |                    |

Ο συνδυασμός όρων που χρησιμοποιήθηκε, με σκοπό την ανάκτηση του μεγαλύτερου δυνατού αριθμού μελετών, ήταν (Knee replacement OR Knee arthroplast\* OR TKR OR TKA) AND (Zircon\* OR Oxinium OR Ceramic). Η αναζήτηση με αυτούς τους όρους απέφερε 310 αποτελέσματα στο PubMed, 431 στη Scopus, 461 στη βάση Web of Science (WoS) και 24 στη βιβλιοθήκη Cochrane. Η αναζήτηση στον ιστότοπο ClinicalTrials.gov με όρους αναζήτησης “Knee Osteoarthritis” στο πεδίο “Condition or disease” και “Arthroplasty” στο πεδίο “Other terms” απέφερε 76 μελέτες. Στην αναζήτηση ενεργοποιήθηκαν φίλτρα ώστε να ανακτηθούν μόνο οι μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή έχουν άγνωστο status με κατατεθειμένα αποτελέσματα. Η εξέλιξη της διαδικασίας διαλογής των μελετών που ανακτήθηκαν εμφανίζεται στο διάγραμμα 2.1.



Διάγραμμα 2.1 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας διαλογής των μελετών

Μόνο πέντε από τις ανακτηθείσες μελέτες πληρούσαν επακριβώς τα κριτήρια αναζήτησης [6,17,22-24]. Από αυτές, μία αποκλείστηκε λόγω σοβαρών ενδείξεων πλημμελούς σχεδιασμού τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης και, κυρίως, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων [6]. Μία άλλη [17] δεν παρείχε επαρκή στοιχεία για την ένταξή της σε μετα-ανάλυση ως προς συνεχή μεταβλητή. Τέλος, δύο ακόμη μελέτες αξιολογήθηκαν και αξιοποιήθηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης, αλλά δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθούν ταυτόχρονα σε μετα-ανάλυση, διότι, όπως επιβεβαιώθηκε, μετά από προσωπική επικοινωνία με τον πρώτο συγγραφέα, το δείγμα της μίας [24] ήταν υποσύνολο της άλλης [22].

## 2.4 Εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης καταγράφηκαν σε κατάλληλα διαμορφωμένο αρχείο MS Excel και ελέγχθηκαν για διπλοεγγραφές. Βιβλιογραφικές πηγές με τον ίδιο τίτλο, πρώτο συγγραφέα και έτος ή περιοδικό δημοσίευσης θεωρήθηκαν ως διπλότυπες. Οι εναπομείνουσες μελέτες καταχωρίστηκαν με βάση το όνομα του πρώτου συγγραφέα και τη χρονιά που δημοσιεύτηκαν, με επιπρόσθετο στοιχείο αναγνώρισης τον κωδικό DOI (Digital Object Identifier). Τα στοιχεία που αναζητήθηκαν σε κάθε μελέτη ήταν:

- όνομα του πρώτου συγγραφέα, έτος και περιοδικό δημοσίευσης, χώρα προέλευσης και DOI
- αριθμός ασθενών, συνολικά και σε κάθε ομάδα χωριστά
- χαρακτηριστικά των ασθενών όπως ηλικία, φύλο, και εφόσον παρατίθεντο, κατηγορία φυσικής κατάστασης σύμφωνα με την ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (American Society of Anaesthesiology - ASA), δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI)
- προεγχειρητικό εύρος κίνησης της άρθρωσης και επίπεδο λειτουργικότητας (κλίμακες KSS, WOMAC, KOOS)
- συχνότητα και τύπος μετεγχειρητικής παρακολούθησης (κλινικός, ακτινολογικός, Patient Reported Outcome Measures - PROMs)
- λειτουργικό αποτέλεσμα στις μετεγχειρητικές κλινικές αξιολογήσεις (3, 12, 24 μήνες και μετά από 5, 10 και 15 χρόνια)

## 2.5 Έλεγχος ποιότητας των μελετών

Κάθε μελέτη αξιολογήθηκε σύμφωνα με τον κατάλογο ελέγχου CONSORT για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες [25]. Επιπλέον, για τον έλεγχο της ποιότητας κάθε μελέτης χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο υπολογισμού του κινδύνου μεροληψίας Cochrane RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2 Tool) [26]. Η δεύτερη έκδοση του RoB2 συνίσταται στα πεδία “Randomisation



process”, “Deviations from intended interventions”, “Missing outcome data”, “Measurement of the outcome” και “Selection of the reported result”. Κάθε πεδίο περιλαμβάνει ερωτήσεις που μπορεί να απαντηθούν με «ναι», «πιθανότατα ναι», «όχι», «πιθανότατα όχι», «χωρίς πληροφορίες» (“no information”) και «άνευ αντικειμένου» (“not applicable”). Με βάση το σύνολο των απαντήσεων υπολογίζεται ο συνολικός κίνδυνος μεροληψίας για κάθε μελέτη. Ανάλογα με τις απαντήσεις, σε κάθε πεδίο αποδίδεται ένας από τους χαρακτηρισμούς: «χαμηλού κινδύνου», «κάποιες επιφυλάξεις»<sup>6</sup> και «υψηλού κινδύνου» [26]. Ο συνολικός χαρακτηρισμός του κινδύνου μεροληψίας μίας μελέτης αποφασίζεται με βάση τα κριτήρια του πίνακα 2.2.

Πίνακας 2.2 Υπολογισμός του συνολικού κινδύνου μεροληψίας κάθε μελέτης

| <b>Συνολική αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας</b> | <b>Κριτήρια</b>  |
|--|--|
| <b>Χαμηλού κινδύνου</b>                        | Χαμηλός κίνδυνος μεροληψίας σε όλα τα πεδία                              |
| <b>Κάποιες επιφυλάξεις</b>                     | Κανένα πεδίο με υψηλό κίνδυνο, αλλά τουλάχιστον ένα με επιφυλάξεις       |
| <b>Υψηλού κινδύνου</b>                         | Υψηλός κίνδυνος σε τουλάχιστον ένα πεδίο ή με επιφυλάξεις σε πολλά πεδία |

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον πίνακα 2.3. Στην περίπτωση που μία μελέτη δεν παρείχε πληροφορίες, που φυσιολογικά θα αναμενόταν να υπάρχουν (π.χ. διαδικασία τυχαιοποίησης), εκτιμήθηκε ότι ο κίνδυνος έτεινε να είναι υψηλός [27].

Η δοκιμασία Egger<sup>7</sup> είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για τον έλεγχο μεροληψίας δημοσίευσης. Στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν εφαρμόστηκε, λόγω του μικρού αριθμού μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Η ισχύς της δοκιμασίας είναι χαμηλή για να διακρίνει τυχαία από πραγματική ασυμμετρία στο διάγραμμα χοάνης (funnel plot) όταν η μετα-ανάλυση γίνεται με λιγότερες από 10 μελέτες [28].

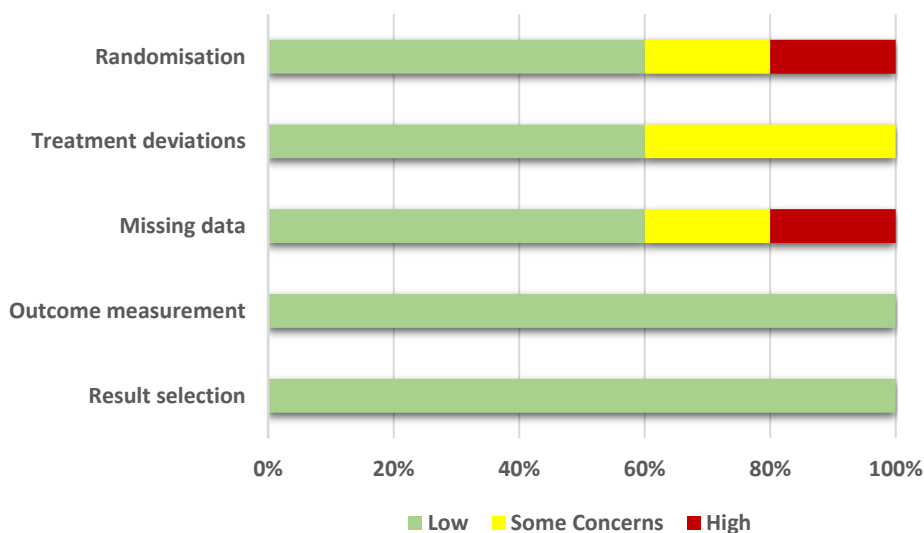
<sup>6</sup> Η απόδοση του όρου “Some concerns” ως «Κάποιες επιφυλάξεις» επιλέχθηκε για να αποδώσει την αδυναμία λήψης απόφασης και, πιθανόν, την αμφιταλάντευση στο δίπολο «χαμηλός – υψηλός κίνδυνος».

<sup>7</sup> Εκτός από τη δοκιμασία Egger έχουν προταθεί και άλλες δοκιμασίες (π.χ. Tang, Macaskill, Deeks, Harbord, Peters, Schwarzer, Rucker) για τον έλεγχο ασυμμετρίας στο διάγραμμα χοάνης.

Πίνακας 2.3 Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών της μετα-ανάλυσης, ως προς την πρωτεύουσα έκβαση (λειτουργικό αποτέλεσμα – KSS, WOMAC)

| Συγγραφέας, έτος | Παράμετροι αξιολόγησης |                      |               |                     |                  | Συνολικός κίνδυνος |
|------------------|------------------------|----------------------|---------------|---------------------|------------------|--------------------|
|                  | Randomisation          | Treatment deviations | Missing data  | Outcome measurement | Result selection |                    |
| Laskin, 2003     | High                   | Some Concerns        | High          | Low                 | Low              | High               |
| Hui, 2011        | Low                    | Low                  | Low           | Low                 | Low              | Low                |
| Kim, 2012        | Low                    | Low                  | Low           | Low                 | Low              | Low                |
| Matassi, 2017    | Some Concerns          | Low                  | Low           | Low                 | Low              | Some Concerns      |
| Kim, 2019        | Low                    | Some Concerns        | Some Concerns | Low                 | Low              | Some Concerns      |

Στο διάγραμμα 2.2 παρουσιάζεται γραφικά η συνολική αξιολόγηση των μελετών ανά παράγοντα του Risk of Bias 2.



Διάγραμμα 2.2 Αξιολόγηση των μελετών ανά παράγοντα του Risk of Bias 2

## 2.6 Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό του συνολικού μεγέθους επίδρασης (effect size) της παρέμβασης ως προς το λειτουργικό αποτέλεσμα, που εκφράζεται με συνεχείς μεταβλητές, όπως η βαθμολογία στις κλίμακες KSS και WOMAC, χρησιμοποιήθηκε η διαφορά των μέσων τιμών.

Οι συμμετέχοντες στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση δεν προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό και ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν χωρίς περιορισμούς. Επίσης, υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις ως προς το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών, ειδικά ως προς τη μεθοδολογία παρακολούθησης και μετεγχειρητικού ελέγχου των ασθενών. Μία πολύ σημαντική διαφορά προκύπτει από τη μελέτη του Matassi [23], στην οποία η αρθροπλαστική του γόνατος δεν περιλάμβανε αντικατάσταση της επιφάνειας της επιγονατίδας, προκειμένου να διερευνηθεί το λειτουργικό αποτέλεσμα της άρθρωσης του οξειδωμένου ζιρκονίου με χόνδρο και όχι με το πολυαιθυλένιο της επιγονατιδικής πρόθεσης. Ωστόσο, παρά την επικέντρωση αυτής της μελέτης στην επιγονατιδομηριαία άρθρωση, σε πραγματικές, κλινικές συνθήκες δεν είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα για ένα μόνο διαμέρισμα της άρθρωσης. Με βάση τα παραπάνω, έγινε ανάλυση με το μοντέλο “random effects”, το οποίο υποθέτει ότι το συνολικό μέγεθος της επίδρασης της παρέμβασης προέρχεται από έναν «πληθυσμό» επιδράσεων, σε αντίθεση με το “fixed effect model”, που υποθέτει ότι το μέγεθος της αληθούς επίδρασης είναι κοινό για όλες τις μελέτες [29].

Γενικά, υπολογίστηκαν και αξιολογήθηκαν τα εξής στατιστικά μεγέθη:

- **Chi<sup>2</sup> statistic (p value)**, για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης «Το πραγματικό μέγεθος της επίδρασης είναι το ίδιο σε όλες τις μελέτες»
- **I<sup>2</sup>**, που δεν είναι απόλυτο μέτρο ετερογένειας [30], αλλά δίνει πληροφορίες για το ποσοστό της παρατηρούμενης διακύμανσης που είναι πραγματικό και υπολογίζεται με την εξίσωση<sup>8</sup>

$$I^2 = \frac{Q_{True}}{Q_{Observed}} 100\%$$

- **T<sup>2</sup>** και **T**, που συνιστούν μετρήσεις της διακύμανσης και της τυπικής απόκλισης, αντίστοιχα, της αληθούς επίδρασης ( $T = \sqrt{T^2}$ )
- **Διάστημα πρόβλεψης (Prediction Interval - PI)**, το οποίο εκφράζει τη διασπορά των τιμών των επιδράσεων και υπολογίζεται από την εξίσωση [31]

---

<sup>8</sup> Q: Άθροισμα των τετραγώνων

$$PI = Mean \pm t_{1-\alpha/2, k-1} SD_{PI}^9$$

Η τυπική απόκλιση  $SD_{PI}$  υπολογίζεται με την εξίσωση<sup>10</sup> [31]

$$SD_{PI} = \sqrt{(T^2 + SE^2)}.$$

Το SE υπολογίζεται από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης με την εξίσωση

$$SE^{11} = \frac{95\% CI UL - 95\% CI LL}{3.92}.$$

Το διάστημα πρόβλεψης ενσωματώνει δύο τύπους διακύμανσης: την ετερογένεια και τη διακύμανση του μέσου μεγέθους επίδρασης [31]. Η αξιοπιστία του μειώνεται σημαντικά όταν ο αριθμός των μελετών που συμπεριλαμβάνονται σε μία μετα-ανάλυση είναι μικρότερος από 5, εξαιτίας της ανακρίβειας που υπεισέρχεται στον υπολογισμό του μέσου μεγέθους επίδρασης [31]. Παρόμοια, η αξιοπιστία του  $I^2$  μειώνεται όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός.

Η μετα-ανάλυση των μελετών έγινε με το λογισμικό Review Manager (RevMan 5.4.1).

### 2.6.1 Υπολογισμός τυπικών αποκλίσεων

Για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης ως προς συνεχή μεταβλητή είναι απαραίτητη η γνώση της μέσης τιμής της, του μεγέθους του δείγματος σε κάθε ομάδα και της τυπικής απόκλισης. Μόνο σε μία από τις πέντε μελέτες [22] παρατίθεντο οι τιμές και των τριών παραμέτρων. Σε άλλες δύο [23,24] υπήρχε η μέση τιμή και το εύρος τιμών χωρίς την τυπική απόκλιση, και στις υπόλοιπες δύο μελέτες [6,17] δινόταν μόνο η μέση τιμή.

Ο αδρός, εμπειρικός κανόνας για τον υπολογισμό της τυπικής απόκλισης, όταν είναι γνωστό το εύρος τιμών και το μέγεθος του δείγματος είναι μικρότερο από 64, είναι  $\sigma \approx \frac{\text{Sample range}}{4}$  [32], ενώ όταν είναι μεγαλύτερο από 64 είναι  $\sigma \approx \frac{\text{Sample range}}{6}$  [33]. Οι εξισώσεις ισχύουν κατά προσέγγιση, με την προϋπόθεση ότι το δείγμα ακολουθεί κανονική κατανομή [33]. Έχουν περιγραφεί 15 τρόποι υπολογισμού της τυπικής απόκλισης που βασίζονται στις παρακάτω μεθοδολογικές προσεγγίσεις [34]:

- ιεραρχική μοντελοποίηση (Bayesian)

<sup>9</sup> M: Μέσο μέγεθος επίδρασης,  $SD_{PI}$ : Τυπική απόκλιση του διαστήματος πρόβλεψης,  $t_{1-\alpha/2, k-1}$ : (1- $\alpha$ /2) εκατοστημόριο της t-κατανομής,  $\alpha$ : επίπεδο σημαντικότητας, k: αριθμός μελετών, k-1: βαθμοί ελευθερίας.

<sup>10</sup> SE: Τυπικό σφάλμα

<sup>11</sup> 95% CI UL: Το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης. 95% CI LL: Το κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης

- τιμές της τυπικής απόκλισης στις άλλες μελέτες της μετα-ανάλυσης
- πρακτική προσέγγιση με βάση το εύρος τιμών
- αλγεβρικό υπολογισμό

Γενικά, ο υπολογισμός της τυπικής απόκλισης και η υποκατάσταση των ελλειπουσών τιμών, βελτιώνει την ακρίβεια της μετα-ανάλυσης [34]. Με δεδομένο ότι οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρείχαν ελλιπή στοιχεία, ο υπολογισμός της τυπικής απόκλισης έγινε με τη μέθοδο που έχει περιγραφεί από τους Ramirez & Cox, η οποία βασίζεται στο εύρος τιμών και δίνεται από την εξίσωση<sup>12</sup>  $\sigma \approx \frac{Range}{3\sqrt{\ln n - 1.5}}$  [32].

### 2.6.2 Έλεγχος ετερογένειας

Ο έλεγχος για ετερογένεια μεταξύ των μελετών έγινε με τη δοκιμασία Chi<sup>2</sup> statistic και ποσοτικοποιήθηκε με το I<sup>2</sup> [35]. Με βάση τις τιμές του I<sup>2</sup>, η σημαντικότητα της ετερογένειας κατηγοριοποιείται ως ακολούθως [36]:

- I<sup>2</sup> = 0-40%: Μη σημαντική ετερογένεια
- I<sup>2</sup> = 30-60%: Μέτρια ετερογένεια
- I<sup>2</sup> = 50-90%: Ουσιαστική ετερογένεια
- I<sup>2</sup> = 75-100%: Σημαντική ετερογένεια

---

<sup>12</sup> Range: εύρος τιμών, n: μέγεθος του δείγματος.

### 3. Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ανακτήθηκαν συνολικά πέντε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τα αποτελέσματα της αρθροπλαστικής γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο με αυτές από κοβάλτιο-χρώμιο [6,17,22-24]. Συμπεριλήφθηκαν, συνολικά, 572<sup>13</sup> ασθενείς, στους οποίους πραγματοποιήθηκαν 1051 αρθροπλαστικές γόνατος. Δύο από τις πέντε μελέτες δεν παρείχαν πληροφορίες για το φύλο των ασθενών [6,23], ενώ η μέση ηλικία τους δινόταν μόνο σε τρεις μελέτες [22-24] και κυμαινόταν από 53 έως 65.5 έτη.

Η ένδειξη για την ολική αρθροπλαστική του γόνατος ήταν σε όλες τις μελέτες η οστεοαρθρίτιδα. Σε ορισμένες μελέτες κριτήρια αποκλεισμού συνιστούσαν οι φλεγμονώδεις αρθροπάθειες (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) [17,22,24], οι νευρολογικές παθήσεις και η άνοια [17,24], οι σοβαρές παθήσεις του σύστοιχου ισχίου ή της ποδοκνημικής και του άκρου ποδός [24], ηλικία μεγαλύτερη από 55 έτη [24] και η σημαντική φθορά του χόνδρου της επιγονατίδας που θα απαιτούσε αντικατάστασή του [23].

Σε τρεις μελέτες [17,22,24] οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη αρθροπλαστική των γονάτων, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν για τον τύπο της πρόθεσης που θα χρησιμοποιούταν στο καθένα. Έτσι, το γόνατο με την πρόθεση κοβαλτίου-χρωμίου ανήκε στην ομάδα ελέγχου της μελέτης και αυτό με την πρόθεση οξειδωμένου ζirkονίου στην ομάδα παρέμβασης. Ωστόσο, η αντικατάσταση της αρθρικής επιφάνειας της επιγονατίδας έγινε σε όλους τους ασθενείς σε δύο μελέτες [22,24], σε κανέναν σε μία [23] και όταν κρινόταν απαραίτητο σε μία [17]. Μία μελέτη [6] δεν παρείχε πληροφορίες για τα κριτήρια και τον αριθμό των ασθενών στους οποίους αντικαταστάθηκε η αρθρική επιφάνεια της επιγονατίδας.

Απόκλιση μεταξύ των μελετών παρατηρήθηκε και ως προς τον ελάχιστο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών και τις κλίμακες καταγραφής του λειτουργικού αποτελέσματος. Η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε από όλες τις μελέτες ήταν η Knee Society Score. Δύο μελέτες [22,24] κατέγραψαν το λειτουργικό αποτέλεσμα με την κλίμακα WOMAC. Η κλίμακα KOOS χρησιμοποιήθηκε για την έκφραση του λειτουργικού αποτελέσματος μόνο από μία μελέτη [17].

---

<sup>13</sup> Σε μία μελέτη [6], συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους. Την πρώτη περίοδο, από το 1997, έγιναν 145 ΤΚΑ σε 76 ασθενείς και τη δεύτερη περίοδο, μετά το 2000 πραγματοποιήθηκαν 28 ΤΚΑ σε ισάριθμους ασθενείς. Η κατανομή των ασθενών στις ομάδες οξειδωμένου ζirkονίου και κοβαλτίου-χρωμίου έγινε με τυχαιοποίηση μετά το 2000.

Αναφορά στο εύρος κίνησης της άρθρωσης έγινε σε όλες τις μελέτες, εκτός από μία [23]. Η κάμψη του γόνατος χρησιμοποιήθηκε από τις περισσότερες μελέτες ως ενδεικτική μέτρηση για το συνολικό εύρος της κίνησης. Σε καμία μελέτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ του οξειδωμένου ζιρκονίου και του κοβαλτίου-χρωμίου, ως προς την κάμψη του γόνατος. Πλήρη [22] ή επαρκή [24] δεδομένα για τον υπολογισμό των παραμέτρων που απαιτούνται για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης ως προς το εύρος κίνησης παρείχαν μόνο δύο μελέτες.

Σε δύο μελέτες [22,24] μετρήθηκαν ο όγκος και το βάρος των σωματιδίων φθοράς του πολυαιθυλενίου στο υγρό που παρακεντήθηκε από τις αρθρώσεις, χωρίς να διαπιστωθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τύπων μηριαίας πρόθεσης.

Σε όλες τις μελέτες έγινε απεικονιστικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες γόνατος. Δύο μελέτες έκαναν αναφορά σε απεικόνιση με αξονική τομογραφία, η μία [24] σε όλους τους ασθενείς 10 χρόνια μετά την επέμβαση και η άλλη [23] σε ένα μικρό δείγμα των ασθενών.

Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στους πίνακες 3.1 και 3.2.

### 3.1 Σύνθεση των αποτελεσμάτων – Μετα-ανάλυση

Σύνθεση και μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε μόνο για την κλίμακα KSS, που χρησιμοποιήθηκε από όλες τις μελέτες. Δύο μελέτες [6,17] εξαιρέθηκαν λόγω μεθοδολογικών ελλείψεων ή ανεπαρκή αναφορά αποτελεσμάτων, ώστε να συμπεριληφθούν σε μετα-ανάλυση. Οι εναπομείνουσες τρεις μελέτες [22-24], μετα-αναλύθηκαν ανά δύο, ώστε να μην χρησιμοποιηθούν δεδομένα από τους ίδιους ασθενείς [22,24] εις διπλούν. Έτσι, προέκυψαν δύο ζεύγη μελετών [22,23] και [23,24], η μετα-ανάλυση των οποίων παρουσιάζεται στα διαγράμματα 3.1 και 3.2. Για τους ίδιους λόγους, δεν ήταν εφικτή η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς τις κλίμακες WOMAC και KOOS και το εύρος κίνησης της άρθρωσης.

Στην πρώτη περίπτωση ([22,23]), η διαφορά των μέσων τιμών ήταν 1.00 με 95% CI [0.71, 1.29] ( $p < 0.001$ ). Οι δοκιμασίες ετερογένειας είχαν τιμές  $\text{Chi}^2: 0.00$  ( $p = 0.96$ ),  $I^2: 0\%$  και  $T^2: 0.00$  ( $T: 0.00$ ). Με βάση τις παραπάνω τιμές, το διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από την εξίσωση  $PI = Mean \pm t_{1-\alpha/2, k-1} SD_{PI}$  σε [-0.88, 2.88].

Στη δεύτερη περίπτωση ([23,24]), η διαφορά των μέσων τιμών ήταν -0.27 με 95% CI [-2.21, 1.67] ( $p = 0.79$ ). Οι δοκιμασίες ετερογένειας είχαν τιμές  $\text{Chi}^2: 1.42$  ( $p = 0.23$ ),  $I^2: 30\%$  και  $T^2: 0.63$  ( $T: 0.79$ ). Με βάση τις παραπάνω τιμές, το διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από την εξίσωση  $PI = Mean \pm t_{1-\alpha/2, k-1} SD_{PI}$  σε [-16.4, 15.86].

Πίνακας 3.1 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και κλίμακες αξιολόγησης του λειτουργικού αποτελέσματος

| Συγγραφέας, έτος     | Κριτήρια ένταξης   | Κριτήρια αποκλεισμού  | Follow-up   | Κλίμακες αξιολόγησης αποτελεσμάτων  |
|----------------------|--|---|---|---|
| <b>Laskin, 2003</b>  | Ηλικία <75<br>Πρωτογενής ΤΚΑ<br>ΟΑ                                     |   | 2 yr  | Range of Movement (ROM)<br>Σταθερότητα της άρθρωσης<br>Knee Society Score (KSS)<br>Knee Society Radiographic Evaluation Score                         |
| <b>Hui, 2011</b>     | Πρωτογενής ΤΚΑ<br>ΟΑ<br>Ταυτόχρονη<br>αμφοτερόπλευρη ΤΚΑ               | Έλλειμμα έκτασης (FFD) >15°<br>Φλεγμονώδης αρθρίτιδα<br>Παθήσεις που αποκλείουν τη διενέργεια<br>ταυτόχρονης αμφοτερόπλευρης ΤΚΑ<br>Ψυχικά/νευρολογικά νοσήματα | 5 d<br>6 w<br>1, 2 και 5 yr                                 | Range of Movement (ROM)<br>Άξονας κάτω άκρου<br>Knee Society Score (KSS)<br>WOMAC (προεγχειρητικά)<br>KOOS (μετεγχειρητικά)<br>BOA Satisfaction scale |
| <b>Kim, 2012</b>     | Πρωτογενής ΤΚΑ<br>ΟΑ<br>Ταυτόχρονη<br>αμφοτερόπλευρη ΤΚΑ               | Φλεγμονώδης αρθρίτιδα   | mean 7.5 (6-8)<br>3 m<br>1 yr<br>Ετησίως                    | Range of Movement (ROM)<br>Satisfaction score (VAS 0-10)<br>Knee Society Score (KSS)<br>WOMAC<br>UCLA   |
| <b>Matassi, 2017</b> | Πρωτογενής ΤΚΑ<br>ΟΑ<br>Διατήρηση της επιγονατίδας                     | Δευτερογενής ΟΑ<br>Μετατραυματική ΟΑ<br>Σοβαρή ΟΑ της επιγονατίδας που χρήζει<br>αντικατάστασης   | mean 4.47 (3-6.5)   | Visual Analogue Scale (VAS)<br>Knee Society Score (KSS)<br>Patella score  |
| <b>Kim, 2019</b>     | Ηλικία <55<br>Πρωτογενής ΤΚΑ<br>ΟΑ<br>Ταυτόχρονη<br>αμφοτερόπλευρη ΤΚΑ | Ηλικία >55<br>Φλεγμονώδης αρθρίτιδα<br>Άνοια<br>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<br>Παθήσεις ισχίου, ποδιού, ποδοκνημικής  | Min 10<br>Mean 13 (10-14)<br>3 m<br>1 yr<br>Κάθε 2-3 χρόνια | Range of Movement (ROM)<br>Knee Society Score (KSS)<br>WOMAC<br>UCLA  |

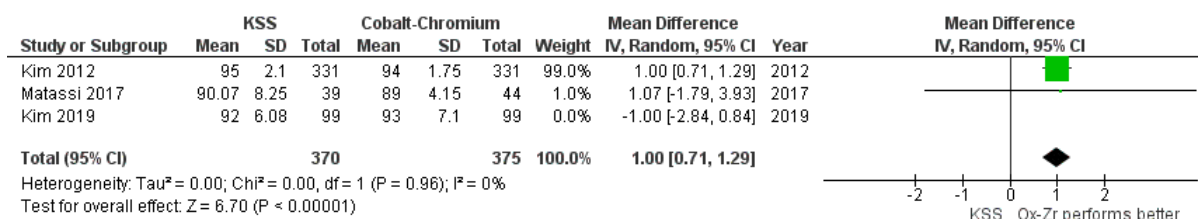
TKA: Total Knee Arthroplasty, OA: Οστεοαρθρίτιδα, FFD: Fixed Flexion Deformity, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, BOA: British Orthopaedic Association, UCLA: University of California, Los Angeles, yr: έτος, m: μήνας, w: εβδομάδα d: ημέρα.



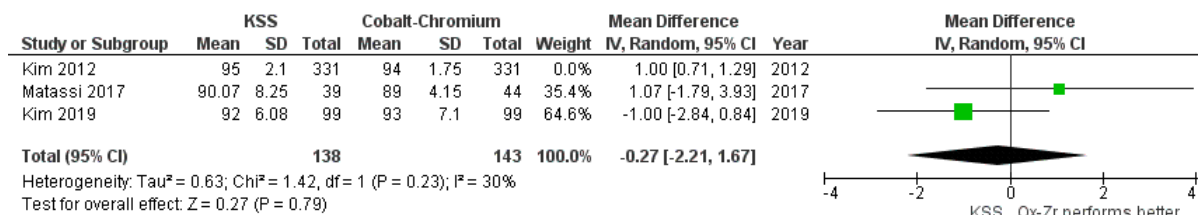
Πίνακας 3.2 Αριθμός ασθενών/επεμβάσεων και λειτουργικό αποτέλεσμα στις κλίμακες KSS, WOMAC και KOOS

| Συγγραφέας, έτος | Αριθμός ασθενών/επεμβάσεων | KSS<br>Ox vs Co<br>Mean [SD](Range)                                      | WOMAC<br>Ox vs Co<br>Mean [SD](Range)      | KOOS<br>Ox vs Co<br>Mean [SD](Range)   |
|------------------|----------------------------|--|--|--|
| Laskin, 2003     | 28/28                      | 91 vs 92 (p=0.2)   |  |  |
| Hui, 2011        | 40/80                      | <b>2 yrs</b><br>89 vs 88 (p=0.8)<br><br><b>5yrs</b><br>89 vs 92 (p=0.41) |  | <b>2 yrs</b><br>Pain 93 vs 93<br>QoL 76 vs 75<br>Symptom Score 76 vs 75<br>ADL 87 vs 87<br><br><b>5 yrs</b><br>Pain 90 vs 93<br>QoL 68 vs 70<br>Symptom Score 84 vs 86<br>ADL 87 vs 88 |
| Kim, 2012        | 331/662                    | 95 [5.0] (88 to 100) vs 94 [6.0] (90 to 100)                             | 22 [15.8] (3 to 55) vs 22 [15.8] (3 to 55) |  |
| Matassi, 2017    | 74/83 (Ox 39 – Co 44)      | 90.07 (65-100) vs 89 (82-100)  |  |  |
| Kim, 2019        | 99/198                     | 92 (70-100) vs 93 (65-100)   | 23 (5-45) vs 23 (5-45)                     |  |

KSS: Knee Society Score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, Ox: Oxidised Zirconium, Co: Cobalt-Chromium, SD: Standard Deviation, QoL: Quality of Life, ADL: Activities of Daily Life, yrs: years.



Διάγραμμα 3.1 Forest plot της διαφοράς των μέσων τιμών στην κλίμακα KSS (εκτός της μελέτης Kim 2019)



Διάγραμμα 3.2 Forest plot της διαφοράς των μέσων τιμών στην κλίμακα KSS (εκτός της μελέτης Kim 2012)

## 4. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Η επιτυχία της αρθροπλαστικής του γόνατος και η διάρκεια ζωής των προθέσεων ή, διαφορετικά, ο χρόνος μέχρι να χρειαστεί αναθεώρηση της αρθροπλαστικής, εξαρτάται από πλήθος παραγόντων, μεταξύ των οποίων είναι η ηλικία και το φύλο των ασθενών [37]. Οι μικρότερης ηλικίας ασθενείς έχουν υψηλότερα ποσοστά άσηπτης χαλάρωσης των προθέσεων. Αυτό αποδίδεται στη μεγαλύτερη παραγωγή προϊόντων φθοράς του πολυαιθυλενίου, που ενεργοποιούν βιολογικές διεργασίες απορρόφησης οστού στην επιφάνεια επαφής με την πρόθεση. Η φθορά του πολυαιθυλενίου είναι ανάλογη του επιπέδου, της συχνότητας και της έντασης της φυσικής δραστηριότητας, άρα και της μηχανικής φόρτισης της άρθρωσης. Μελέτες προσομοίωσης έχουν επιβεβαιώσει ότι η φθορά που προκαλεί το οξειδωμένο ζirkόνιο στο πολυαιθυλένιο είναι μικρότερη σε σχέση με άλλα υλικά [10-14], όμως κλινικές μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα [6,17].

Η παρούσα μετα-ανάλυση συνέκρινε το λειτουργικό αποτέλεσμα της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος με μηριαία πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο με αυτό των προθέσεων κοβαλτίου-χρωμίου. Συμπεριλήφθηκαν RCTs που αξιολογούν το λειτουργικό αποτέλεσμα με κλίμακες οι οποίες εκτιμούν την ύπαρξη και την ένταση του πόνου, το εύρος κίνησης ή τη δυσκαμψία της άρθρωσης, το είδος και το επίπεδο δραστηριότητας που μπορεί να εκτελέσει ο ασθενής.

Η κλίμακα KSS χρησιμοποιήθηκε από όλες τις μελέτες, ενώ η κλίμακα WOMAC μόνο από δύο, μία εκ των οποίων διενεργήθηκε σε ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί και σε μία ακόμη. Η μελέτη που συνιστούσε υποσύνολο άλλης [24] περιλάμβανε ασθενείς που είχαν ηλικία μικρότερη των 55 ετών. Η μέση διαφορά επίδρασης ως προς την κλίμακα KSS, με ή χωρίς τη μελέτη με τους μικρότερης ηλικίας ασθενείς, ήταν MD:1 (95% CI [0.71, 1.29]) και MD:-0.27 (95% CI [-2.21, 1.67]), αντίστοιχα. Στην πρώτη περίπτωση, παρά το ότι η μέση διαφορά επίδρασης εμφανίζεται στατιστικά σημαντική υπέρ του οξειδωμένου ζirkονίου ( $Z=6.70$ ,  $p<0.001$ , με 95% διάστημα εμπιστοσύνης που δεν περιλαμβάνει την τιμή «0»), δεν μπορεί να αιτιολογήσει κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα, αφού η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (Minimal Clinically Important Difference – MCID) για την KSS-knee και την KSS-function έχουν υπολογιστεί σε 9 και 10 βαθμούς, αντίστοιχα [38]. Παρομοίως, στην κλίμακα WOMAC, παρά το ότι δεν μπορεί να διενεργηθεί μετα-ανάλυση, λόγω της συνάφειας των δειγμάτων, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ οξειδωμένου ζirkονίου και κοβαλτίου-χρωμίου. Η MCID για την κλίμακα WOMAC είναι 10 βαθμοί [39]. Αναφορικά με το εύρος κίνησης του γόνατος, που συμπεριλαμβάνεται στην κλίμακα KSS, επαρκή δεδομένα υπήρχαν από δύο μελέτες, αλλά μόνο για την κάμψη του γόνατος [22,24]. Λόγω της συνάφειας των δειγμάτων των δύο αυτών μελετών, μετα-ανάλυση των δεδομένων ως προς τη μεταβλητή «εύρος κίνησης» δεν ήταν εφικτή.

Σε μία μελέτη [22], οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν στο γενικό ερώτημα ποιο από τα δύο γόνατα προτιμούν, δηλαδή θεωρούν καλύτερο. Το 86% δεν έδειξε καμία προτίμηση, και το υπόλοιπο 14% ήταν ισομοιρασμένο μεταξύ του οξειδωμένου ζirkονίου και του κοβαλτίου-χρωμίου. Σε μία άλλη μελέτη [17], που όμως δεν συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση, λόγω έλλειψης επαρκών στατιστικών στοιχείων, οι ασθενείς απάντησαν στο ίδιο ερώτημα στα 2 και 5 χρόνια μετά την επέμβαση. Δύο χρόνια μετεγχειρητικά, δεν είχαν κάποια προτίμηση, αλλά στα 5 χρόνια, το 44% δήλωσε ότι δεν θεωρούσε καλύτερο κανένα από τα δύο γόνατα, το 38% προτιμούσε το γόνατο με την πρόθεση κοβαλτίου-χρωμίου και το 18% με την πρόθεση από οξειδωμένο ζirkόνιο. Ενδεχομένως, αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις διαπιστώσεις και τα συμπεράσματα που εξάγονται από τις κλίμακες αξιολόγησης του λειτουργικού αποτελέσματος και κυρίως την KSS. Η ερώτηση αυτή αντανακλά τη συνολική αξιολόγηση του αποτελέσματος της αρθροπλαστικής, ενσωματώνοντας το βαθμό ικανοποίησης σε σχέση με τις προσδοκίες που υπήρχαν προεγχειρητικά. Παράμετροι της προσωπικότητας, όπως η επιμονή στην επίτευξη στόχων ή το ψυχικό σθένος σε συνθήκες πίεσης και καταστάσεις όπως η κατάθλιψη και το άγχος επηρεάζουν τον τρόπο που αντιλαμβάνεται κανείς την κατάσταση της υγείας του και, εν προκειμένω, το αποτέλεσμα της επέμβασης [40].

Ο σχεδιασμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση εισφέρει ετερογένεια, η οποία έχει επηρεάσει τη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων, σε βαθμό που δεν μπορεί να προβλεφθεί. Πιο συγκεκριμένα, με εξαίρεση το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αρθροπλαστική για οστεοαρθρίτιδα, υπήρχαν διαφορές ως προς τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την ηλικία. Δύο μελέτες [6,24] έθεσαν όριο ηλικίας ένταξης στα 75 και 55 έτη, αντίστοιχα, ακολουθώντας τη λογική ότι το αυξημένο κόστος της πρόθεσης οξειδωμένου ζirkονίου μπορεί να ισοσταθμιστεί από την εικαζόμενη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του, κάτι που έχει ιδιαίτερη σημασία για νεότερους ασθενείς. Βεβαίως, το διαπιστούμενο όφελος εξαρτάται, εν μέρει, από το είδος της οικονομικής ανάλυσης και τα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν για το χαρακτηρισμό της πρόθεσης ως οικονομικά συμφέρουσας [41]. Με το κόστος των προθέσεων οξειδωμένου ζirkονίου να είναι περίπου 25% υψηλότερο από αυτό των προθέσεων κοβαλτίου-χρωμίου, χωρίς όμως να έχουν διαφορετικά ποσοστά αναθεώρησης στα 7 έτη [21], η επιλογή των υλικών δεν θα έπρεπε να έγκειται αποκλειστικά στην προτίμηση του χειρουργού, αλλά να βασίζεται σε εμπειριστατωμένες μελέτες που θα λαμβάνουν υπόψη και το κόστος. Τα ακριβότερα υλικά δεν έχουν απαραίτητα καλύτερη ποιότητα και όλες οι καινοτομίες δεν συνεπάγονται πάντα βελτίωση των παραμέτρων αξιολόγησης του κλινικού αποτελέσματος [21].

Οι μελέτες διέφεραν και ως προς τη μεθοδολογία τυχαιοποίησης. Σε τρεις από αυτές [17,22,24] πραγματοποιήθηκαν αμφοτερόπλευρα ολικές αρθροπλαστικές γόνατος σε «ένα χρόνο», με

τυχαιοποίηση σε επίπεδο άρθρωσης, ενώ στις υπόλοιπες δύο μελέτες η τυχαιοποίηση έγινε σε επίπεδο ασθενών. Οι ταυτόχρονες αμφοτερόπλευρες αρθροπλαστικές έχουν την εγγενή δυσκολία διάκρισης της πλευράς στην οποία οφείλονται τυχόν συμπτώματα ή η δυσκολία εκτέλεσης συγκεκριμένων δραστηριοτήτων. Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς συμπληρώνουν ξεχωριστές κλίμακες αξιολόγησης για κάθε γόνατο, δεν είναι πάντοτε εξασφαλισμένη η ακρίβεια και εγκυρότητα των απαντήσεών τους. Επιπλέον, η επιλογή των ασθενών που υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη, ταυτόχρονη ολική αρθροπλαστική γόνατος θα πρέπει να αποφασίζεται με αυστηρά κλινικά κριτήρια, διότι η θνητότητα στις πρώτες 90 ημέρες μετεγχειρητικά, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και οι νευρολογικές επιπλοκές είναι σημαντικά υψηλότερα από ότι στην αμφοτερόπλευρη αλλά σε στάδια ολική αρθροπλαστική γόνατος [42]. Σύμφωνα με το Εθνικό Μητρώο Αρθροπλαστικών της Αγγλίας και Ουαλίας (National Joint Registry – NJR), το χαμηλό ποσοστό ασθενών (<1%, 13.510 επί συνόλου 1.564.300) που έχουν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη, ταυτόχρονη ολική αρθροπλαστική γόνατος, αποτυπώνει το σκεπτικισμό και την περιορισμένη έκταση της πρακτικής αυτής [37]. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, δεν δίνουν επαρκείς πληροφορίες, ώστε να κριθεί αν υπήρξε μεροληψία επιλογής ασθενών (selection bias).

Η φθορά του πολυαιθυλενίου στην επιφάνεια επαφής με τη μηριαία πρόθεση δεν εξαρτάται μόνο από το υλικό και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες της τελευταίας. Πλήθος παραγόντων, όπως η χειρουργική τεχνική (π.χ. ακρίβεια της θέσης των προθέσεων, εξισορρόπηση των δυνάμεων φόρτισης στο οβελιαίο και μετωπιαίο επίπεδο), παθήσεις της σπονδυλικής στήλης, των ισχίων ή των ποδοκνημικών, η κατάσταση και η λειτουργία των μαλακών μορίων του γόνατος και οι ιδιότητες του ίδιου του πολυαιθυλενίου καθορίζουν τη διάρκεια ζωής της αρθροπλαστικής του γόνατος [43,44]. Σε επίπεδο κλινικών μελετών, το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα διαμορφώνεται από πλήθος παραγόντων, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να αποδοθούν οποιεσδήποτε διαφορές αποκλειστικά στο υλικό της μηριαίας πρόθεσης. Σε μία από τις μελέτες της μετα-ανάλυσης [24] δεν χρησιμοποιήθηκε πολυαιθυλένιο με υψηλή σύζευξη αλύσων (Highly cross-linked UHMWPE), το οποίο θεωρείται ότι έχει τις καλύτερες εμβιομηχανικές ιδιότητες, ως προς την αντοχή στη φθορά. Οι διαφορετικοί τύποι πολυαιθυλενίου που χρησιμοποιήθηκαν έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά φθοράς, κάτι που θα είχε αντίκτυπο στον αριθμό των αρθροπλαστικών που θα χρειάζονταν αναθεώρηση σε βάθος χρόνου. Στο ίδιο πλαίσιο μπορεί να ενταχθεί και η απόφαση για την αντικατάσταση της επιφάνειας της επιγονατίδας, η οποία δεν ήταν ομόφωνη και δεν ακολουθούσε τα ίδια κριτήρια σε όλες τις μελέτες. Παρά το γεγονός ότι η παραγωγή σωματιδίων φθοράς του πολυαιθυλενίου από την επιγονατιδομηριαία άρθρωση είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με την κνημομηριαία, παραμένει παράγοντας κινδύνου για την επαγωγή της βιολογικής

διεργασίας οστεόλυσης [45]. Έτσι, υπεισέρχεται ένας σημαντικός παράγοντας ετερογένειας, που μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα, επομένως και τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης.

Η μέση και η ελάχιστη διάρκεια μετεγχειρητικής παρακολούθησης είχαν σημαντική απόκλιση μεταξύ των μελετών. Σε τρεις μελέτες [6,22,23], η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2, 8 και 6.5 έτη, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι τύποι ολικής αρθροπλαστικής γόνατος έχουν επιβίωση στα 15 χρόνια σε ποσοστό >95% [37]. Αυτό σημαίνει ότι οι περισσότερες μελέτες της μετα-ανάλυσης δεν θα μπορούσαν να είχαν εντοπίσει σημαντικές διαφορές μεταξύ του οξειδωμένου ζirkονίου και του κοβαλτίου-χρωμίου, ως προς την ανάγκη αναθεώρησης, ώστε να επιβεβαιωθεί αν η εργαστηριακή υπεροχή του πρώτου συνεπάγεται και κλινική υπεροχή. Αντίθετα, το μέγιστο δυνατό μετεγχειρητικό λειτουργικό αποτέλεσμα μπορεί να αποτυπωθεί στις κλίμακες KSS και WOMAC, με δεδομένο ότι το φαινόμενο οροφής<sup>14</sup> για την πρώτη έχει υπολογιστεί ότι επέρχεται στους 12 μήνες και για τη δεύτερη στους 24 μήνες [46,47].

Οι δοκιμασίες για τον έλεγχο της ετερογένειας έχουν χαμηλή ισχύ όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός [48,49]. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αξιολογηθούν με επιφυλακτικότητα, αφού συμπεριλήφθηκαν μόνο δύο μελέτες για τη μετα-ανάλυση του αποτελέσματος ως προς την κλίμακα KSS. Τα ευρέα διαστήματα πρόβλεψης, οφείλονται κυρίως στον υψηλό συντελεστή  $t_{1-a/2, k-1}$ , ως συνέπεια του μικρού αριθμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Επιπλέον, προκειμένου να γίνει μετα-ανάλυση των δεδομένων, η τιμή της τυπικής απόκλισης για δύο μελέτες δεν προερχόταν από τα πρωτογενή δεδομένα, αλλά υπολογίστηκε από το μέγεθος του δείγματος και το εύρος τιμών, γεγονός που εισάγει κίνδυνο λάθους και απόκλισης από τις πραγματικές τιμές.

Επί τη βάση των σημαντικών περιορισμών και των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης δεν τεκμηριώνεται η αλλαγή της τρέχουσας κλινικής πρακτικής και δεν μπορεί να υποστηριχθεί η χρήση των προθέσεων οξειδωμένου ζirkονίου σε όλους τους ασθενείς, αφού το αυξημένο κόστος τους δεν αντρωπείται από σημαντικά καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα. Οι προθέσεις οξειδωμένου ζirkονίου ενδείκνυνται για ασθενείς με αλλεργία στο νικέλιο, λόγω της χαμηλής, σχεδόν μη ανιχνεύσιμης, περιεκτικότητάς τους στο συγκεκριμένο μέταλλο. Για το αν οι προθέσεις οξειδωμένου ζirkονίου έχουν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από τις προθέσεις κοβαλτίου-χρωμίου, θα πρέπει να διεξαχθούν τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με μεγάλης διάρκειας παρακολούθηση και πρωτεύον αποτέλεσμα το χρόνο αναθεώρησης της αρθροπλαστικής.

---

<sup>14</sup> Το φαινόμενο οροφής στη συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων επέρχεται όταν ένα μεγάλο ποσοστό παρατηρήσεων επιτυγχάνει ή υπερβαίνει το υψηλότερο επίπεδο που μπορεί να μετρήσει το ερευνητικό εργαλείο.

Επίσης, συγκριτικές κλινικές μελέτες με ποσοτική ανάλυση του αρθρικού υγρού για προϊόντα φθοράς του πολυαιθυλενίου θα έδιναν απευθείας απαντήσεις για το ρυθμό και το μέγεθος της φθοράς σε συνάρτηση με το χρόνο.

## Βιβλιογραφικές παραπομπές

- [1] Primorac D, Molnar V, Rod E, Jelec Z, Cukelj F, Maticic V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Boric I. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)* 2020;11(8): 854.
- [2] Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015;385(9967): 549-562.
- [3] Dall'Oca, C., Ricci, M., Vecchini, E., Giannini, N., Lamberti, D., Tromponi, C., & Magnan, B. Evolution of TKA design. *Acta bio-medica* 2017;88(2S): 17-31.
- [4] Parsons T, Al-Jabri T, Clement ND, Maffulli N, Kader DF. Patella resurfacing during total knee arthroplasty is cost-effective and has lower re-operation rates compared to non-resurfacing. *J Orthop Surg Res* 2021;16(1): 185.
- [5] Heyse TJ, Haas SB, Efe T. The use of oxidized zirconium alloy in knee arthroplasty. *Expert Rev Med Devices* 2012;9(4): 409-421.
- [6] Laskin RS. An oxidized Zr ceramic surfaced femoral component for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2003;416: 191-196.
- [7] Innocenti M, Civinini R, Carulli C, Matassi F, Villano M. The 5-year results of an oxidized zirconium femoral component for TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(5): 1258-1263.
- [8] Hobbs, L.W., Rosen, V.B., Mangin, S.P., Treska, M. and Hunter, G. Oxidation Microstructures and Interfaces in the Oxidized Zirconium Knee. *International Journal of Applied Ceramic Technology* 2005;2: 221-246.
- [9] Lin, C., Ruan, H. & Shi, SQ. Mechanical–chemical coupling phase-field modeling for inhomogeneous oxidation of zirconium induced by stress–oxidation interaction. *npj Mater Degrad* 2020;2(22).
- [10] Spector BM, Ries MD, Bourne RB, Sauer WS, Long M, Hunter G. Wear performance of ultra-high molecular weight polyethylene on oxidized zirconium total knee femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(Suppl 2 Pt 2): 80-86.



- [11] Davidson JA, Poggie RA, Mishra AK. Abrasive wear of ceramic, metal, and UHMWPE bearing surfaces from third-body bone, PMMA bone cement, and titanium debris. *Biomed Mater Eng* 1994;4(3): 213-229.
- [12] Ezzet KA, Hermida JC, Colwell CW Jr, D'Lima DD. Oxidized zirconium femoral components reduce polyethylene wear in a knee wear simulator. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428: 120-124.
- [13] Ries MD, Salehi A, Widding K, Hunter G. Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(Suppl 2): 129-135.
- [14] DesJardins J., Burnikel B., LaBerge M. UHMWPE wear against roughened oxidized zirconium and CoCr femoral knee components during force-controlled simulation. *Wear* 2008;264(3): 245-256.
- [15] Heyse TJ, Chen DX, Kelly N, Boettner F, Wright TM, Haas SB. Matched-pair total knee arthroplasty retrieval analysis: oxidized zirconium vs. CoCrMo. *Knee* 2011;18(6): 448-452.
- [16] Bonnheim NB, Van Citters DW, Ries MD, Pruitt LA. Oxidized Zirconium Components Maintain a Smooth Articular Surface Except Following Hip Dislocation. *J Arthroplasty* 2021;36(4): 1437-1444.
- [17] Hui C, Salmon L, Maeno S, Roe J, Walsh W, Pinczewski L. Five-year comparison of oxidized zirconium and cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(7): 624-630.
- [18] Bal BS, Greenberg DD, Buhrmester L, Aleto TJ. Primary TKA with a zirconia ceramic femoral component. *J Knee Surg* 2006;19(2): 89-93.
- [19] Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3): 428-436.
- [20] Potter HG, Foo LF. Magnetic resonance imaging of joint arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 2006;37(3): 361-373.
- [21] Gie TJ, Sharma A, Tatman P, Mehle S. Do "premium" joint implants add value?: analysis of high cost joint implants in a community registry. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(1): 48-54.

- [22] Kim YH, Park JW, Kim JS. Comparison of the Genesis II total knee replacement with oxidised zirconium and cobalt-chromium femoral components in the same patients: a prospective, double-blind, randomised controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(9): 1221-1227.
- [23] Matassi F, Paoli T, Civinini R, Carulli C, Innocenti M. Oxidized zirconium versus cobalt-chromium against the native patella in total knee arthroplasty: Patellofemoral outcomes. *Knee* 2017;24(5): 1160-1165.
- [24] Kim YH, Park JW, Kim JS. The 2018 Mark Coventry, MD Award: Does a Ceramic Bearing Improve Pain, Function, Wear, or Survivorship of TKA in Patients Younger Than 55 Years of Age? A Randomized Trial. *Clin Orthop Relat Res* 2019;477(1): 49-57.
- [25] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340(c332).
- [26] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366(l4898).
- [27] Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Cochrane Training. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>. [Accessed 15 September 2021].
- [28] Sterne JAC, Egger M, Moher D, Boutron I. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0*; 2017.
- [29] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Fixed-Effect Versus Random-Effects Models. In: *Introduction to Meta-Analysis*, Chichester, UK, John Wiley and Sons; 2009. p60-86.
- [30] Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis:  $I^2$  is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods* 2017;8(1): 5-18.
- [31] IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(7):e010247.

- [32] Ramirez A, Cox C. Improving on the Range Rule of Thumb. *Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal* 2012;13(2): Article 1.
- [33] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5(13).
- [34] Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2018;18(1).
- [35] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11): 1539-1558.
- [36] Deeks JD, Higgins JPT, Altman DG. Cochrane Training. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses.  
Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10>.  
[Accessed 15 September 2021].
- [37] National Joint Registry. NJR 18th Annual Report 2021. Available: <https://reports.njrcentre.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2018th%20Annual%20Report%202021.pdf>. [Accessed 15 September 2021].
- [38] Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreno S, Martinez-Mendez D, Miralles-Munoz FA, Lopez-Prats FA. Minimal clinically important differences and substantial clinical benefits for Knee Society Scores. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28(5): 1473-1478.
- [39] Clement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the Minimum Clinically Important Difference for the WOMAC Index After TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(10): 2005-2014.
- [40] Ditton E, Johnson S, Hodyl N, Flynn T, Pollack M, Ribbons K, Walker FR, Nilsson M. Improving Patient Outcomes Following Total Knee Arthroplasty: Identifying Rehabilitation Pathways Based on Modifiable Psychological Risk and Resilience Factors. *Front Psychol* 2020;11: 1061.

- [41] Lan RH, Yu J, Samuel LT, Pappas MA, Brooks PJ, Kamath AF. How Are We Measuring Cost-Effectiveness in Total Joint Arthroplasty Studies? Systematic Review of the Literature. *J Arthroplasty* 2020;35(11): 3364-3374.
- [42] Makaram NS, Roberts SB, Macpherson GJ. Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty Is Associated With Shorter Length of Stay but Increased Mortality Compared With Staged Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2021;36(6): 2227-2238.
- [43] Massin P. How does total knee replacement technique influence polyethylene wear? *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(1S): S21-S27.
- [44] Naudie DD, Ammeen DJ, Engh GA, Rorabeck CH. Wear and osteolysis around total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15(1): 53-64.
- [45] Ellison P, Tipper JL, Jennings LM, Fisher J. Biological activity of polyethylene wear debris produced in the patellofemoral joint. *Proc Inst Mech Eng H* 2012;226(5): 377-383.
- [46] Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Aróstegui I, Lafuente I, Vidaurreta I. Responsiveness and clinically important differences for the WOMAC and SF-36 after total knee replacement. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(3): 273-280.
- [47] Na SE, Ha CW, Lee CH. A new high-flexion knee scoring system to eliminate the ceiling effect. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(2): 584-593.
- [48] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(557).
- [49] Gavaghan DJ, Moore AR, McQuay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analyses in pain using simulations of individual patient data. *Pain* 2000;85(3): 415-424.
- [50] Michler, M. & Dommann, A. Nanohardness measurements for industrial applications. *Zeitschrift fuer Metallkunde* 2001;92(9): 1035-1039.