

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/23022> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Pijls, Bart Godefridus Catharina Wilhelmus

Title: Evidence based introduction of orthopaedic implants : RSA, implant quality and patient safety

Issue Date: 2014-01-16

Nederlandse Samenvatting

Het doel van deze thesis is het onderzoeken van de klinische waarde van migratie van totale knie prothesen (TKP) en totale heup prothesen (THP) gemeten met Radiostereometrische Analyse (RSA). Het eerste doel is om de associatie te onderzoeken tussen vroege migratie en late revisie voor aseptische loslating in de context van een gefaseerde klinische introductie voor nieuwe TKP en THP. Het tweede doel is om de lange termijn migratie te bepalen van verschillende type TKP en verschillende fixaties in de context van post-markering surveillance met RSA.

Hoofdstuk 2 RSA en registers: de zoektocht naar gefaseerde introductie van nieuwe implantaten

In dit hoofdstuk werd de vroeg (2 jaar) voorspellende waarde van RSA voor revisie van gewrichtsimplantaten onderzocht. Hiervoor werd de associatie tussen migratie van de prothese, gemeten met RSA, en revisie percentages uit nationale implantaten registers bestudeerd. Het 5-jaar revisie percentage van RSA-geteste totale knie prothesen (TKP) werd vergeleken met dat van niet-RSA-geteste TKP. De gegevens werden geëxtraheerd uit de gepubliceerde resultaten van de nationale implantaten registers van Zweden, Australië en Nieuw Zeeland. Uit de gegevens van de nationale implantaten registers bleek een reductie van 22% tot 35% in het aantal revisies voor RSA-geteste TKP vergeleken met de niet-RSA-geteste TKP. Aangenomen dat in de Verenigde Staten de totale kosten voor een revisie van een TKP \$37,000 bedragen, kan een reductie in het aantal revisies van 22% tot 35% oplopen tot een besparing van \$400 miljoen per jaar in de zorg in de VS. De gefaseerde klinische introductie van nieuwe implantaten op basis van RSA studies met 2 jaar follow-up kan leiden tot betere patiëntzorg en tot een reductie van de kosten in de zorg ten gevolge van revisie van TKP. Follow-up in nationale implantaten registers is noodzakelijk om de resultaten van de implantaten te blijven vervolgen, nadat deze op de markt zijn gekomen.

Hoofdstuk 3 Voorspelling van hoog revisie percentage voor de ongecoate Interax TKP bevestigd door meta-analyse

Uit eerder gerandomiseerd onderzoek bleek dat 2 jaar post-operatief de ongecoate, ongecementeerde Interax tibiale componenten excessief veel migreerden vergeleken met de hydroxyapatite (HA)-gecoate en gecementeerde tibiale componenten. Op basis van dit resultaat werd een hoog revisie percentage voor de ongecoated Interax TKP voorspeld. Het doel van de systematische review en meta-analyse in hoofdstuk 3 is om te onderzoeken of deze RSA voorspelling klopt. Er werd een systematische review en meta-analyse gedaan naar het revisie percentage voor aseptische loslating van de ongecoate en gecementeerde Interax tibiale componenten. Drie studies werden geïncludeerd met in totaal 349 TKP van het Interax type. Er waren 30 revisies: 27 in de ongecoate groep en 3 in de gecementeerde groep. Dit resulteerde

in een 3 keer zo hoog revisie percentage voor de ongecoate Interax componenten vergeleken met de gecementeerde componenten (OR = 3; 95% CI: 1.4-7.2). Deze meta-analyse bevestigt de voorspelling van de RSA studie uit 1998: de ongecoate Interax componenten migreerden het meeste en hadden het hoogste revisie percentage voor aseptische loslating. Met RSA was het dus mogelijk om een inferieur type TKP vroeg post-operatief (2 jaar) te identificeren in een kleine groep patiënten.

Hoofdstuk 4 Het gunstige effect van hydroxyapatite (HA) persisteert: een gerandomiseerd radiostereometric onderzoek van HA-gecoate, ongecoate en gecementeerde tibiale componenten tot 16 jaar follow-up

In tegenstelling tot vroege migratie is de lange termijn migratie van HA-gecoate tibiale componenten van totale knie protheses nauwelijks gerapporteerd in de literatuur. Het doel van deze geblindeerde, gerandomiseerde studie was om te onderzoeken hoe drie verschillende type fixaties de lange termijn migratie van totale knie protheses beïnvloeden.

68 knieën werden gerandomiseerd tot hydroxyapatite (HA) gecoate, ongecoate of gecementeerde componenten en prospectief gevolgd voor 11-16 jaar, of tot revisie van de prothese of dood van de patiënt. Met behulp van Radiostereometrische Analyse (RSA) werd jaarlijks de migratie bepaald. Klinische en radiologische evaluatie vond plaats volgens het systeem van The Knee Society. Een lineair mixed effect model (GLMM) werd gebruikt voor de statistische analyse vanwege de herhaalde metingen en om voor leeftijd, geslacht, diagnose, revisies en BMI te corrigeren. In totaal werden er 759 RSA analyses verricht. De gemiddelde migratie op 10 jaar was 1.66mm voor HA-gecoate, 2.25mm voor ongecoate en 0.79mm voor de gecementeerde groep ($p < 0.001$). De afname in migratie door HA, vergeleken met de ongecoate componenten, was het meest uitgesproken voor inzakking en exorotatie van de componenten. Drie tibiale componenten waren gereviseerd voor aseptische loslating (2 ongecoate en 1 gecementeerde), 3 voor septische loslating (2 ongecoate en 1 gecementeerde) en 1 voor instabiliteit (HA-gecoate). Twee van deze componenten werden gereviseerd voor secundaire loslating na een periode van stabiliteit: 1 geval van osteolyse en 1 geval van late infectie. Wat betreft klinische en radiologische uitkomstmaten waren er geen klinisch relevante of statistisch significante verschillen tussen de fixatie groepen. HA bewerkstelligde een significante reductie op de migratie en dit gunstige effect was op 10 jaar nog steeds aanwezig. Gecementeerde componenten migreerden het minste. Het is mogelijk om secundaire loslating vroeg te detecteren met longitudinale follow-up van TKP met RSA

Hoofdstuk 5 Verschillen in lange termijn fixatie tussen totale knie prothesen met beweegbaar lager en vast lager 10 tot 12 jaar post-operatief: een enkel geblindeerd gerandomiseerd radiostereometrisch onderzoek

Het doel van dit hoofdstuk was om te onderzoeken of een bepaald type TKP met beweegbaar lager voordelen heeft ten opzichte van een vast lager wat betreft de lange termijn fixatie als gemeten met RSA. De mate van slijtage aan de onderkant van het beweegbaar lager werd ook gemeten. Een serie van 42 knieën werd gerandomiseerd tot een TKP met beweegbaar of vast lager en gevolgd voor 10-12 jaar of tot revisie van de prothese of dood van de patiënt. Het polyethylene van de beweegbare lagers (gamma-bestraald in inert gas en vrij van calcium-stearaat) was superior aan dat van de vaste lagers (gamma-bestraald in lucht en bevat calcium-stearaat). Dit zou theoretisch in het voordeel zijn voor de beweegbare lagers. Bij de laatste follow-up was de gemiddelde migratie 0.75mm (sd 0.76) voor de beweegbare lagers en 0.66mm (sd 0.4) voor de vaste lagers. Er was meer posterieure tilt bij de vaste lagers en meer interne rotatie bij de beweegbare lagers. In de vaste lager groep vond 1 revisie plaats voor aseptische loslating versus geen revisie voor aseptische loslating in de beweegbare lager groep. Wat betreft klinische en radiologische uitkomstmaten waren er geen klinisch relevante of statistisch significante verschillen tussen de groepen. De gemiddelde lineaire slijtage aan de onderkant van de beweegbare lager was 0,026mm per jaar (sd 0,014). Dit was significant kleiner dan de slijtage van 0,11mm per jaar (sd 0,06) aan de bovenkant van de beweegbare later ($p < 0.001$). Zelfs met superior PE van de beweegbare lagers hadden deze geen evidente voordeel ten opzichte van de vaste lagers wat betreft lange termijn fixatie. De slijtage aan de onderkant van de beweegbare lagers was minimaal en waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Hoofdstuk 6 AQUILA: assessment of quality in lower limb arthroplasty. Een Delphi consensus van experts van totale knie en totale heup protheses

In dit hoofdstuk werd door middel van een Delphi proces een checklist ontwikkeld voor rapportage kwaliteit, methodologische kwaliteit en generaliseerbaarheid van case series en cohorten in totale knie (TKP) en totale heup prothesiologie (THP) met focus op aseptische loslating.

De web-based Delphi bestond uit twee interne rondes en drie externe rondes. Tijdens de interne rondes werd een master lijst gecreëerd, welke de basis vormde voor de externe rondes. De eerste externe ronde werd voltooid door 44 externe experts, van wie 35 ook de tweede en 33 ook de derde rondes voltooiden. Er werd consensus bereikt op een 8-item rapportage kwaliteit checklist, een 6-item methodologische kwaliteit checklist en een 22-item checklist voor generaliseerbaarheid. Deze checklists dragen bij aan de verbetering van de nauwkeurigheid, volledigheid en kwaliteit van rapportage en methodologie van case series en cohorten in THK en THP.

Hoofdstuk 7 Vroege migratie van tibiale componenten is geassocieerd met late revisie.

Een systematische review en meta-analyse van 21.000 totale knie prothesen

In dit hoofdstuk werden de resultaten gepresenteerd van twee parallelle systematische reviews en meta-analyses naar de associatie tussen vroege migratie van tibiale componenten en late revisie. Een review omvatte vroege migratie waardes van RSA studies, terwijl de andere review revisie percentages aseptische loslating uit lange termijn survival studies betrof.

Uitgaande van verscheidene nationale implantaten registers waren revisie percentages van 5% op 10 jaar als standaard gekozen. Na de inclusie procedure bleven er 56 survival studies (20.559 TKPs) over en 50 RSA studies (847 TKPs). Er bleek een significante associatie tussen vroege migratie en late revisie percentage: voor elke millimeter migratie nam het revisie percentage toe met 8%, hetgeen significant bleef na correctie voor leeftijd, geslacht, diagnose, type ziekenhuis, continent en studie kwaliteit. Migratie van minder dan 0,5mm op 1 jaar was acceptabel. Een overschrijding van 1,6mm op 1 jaar was onacceptabel. Als de migratie tussen de 0,5 en 1,6mm lag was het type prothese "at risk" voor revisie hoger dan de 5% 10-jaars revisiestandaard. Concluderend, met de voorgestelde migratie drempelwaardes was het mogelijk om onveilige TKP vroeg te identificeren in een kleine groep patiënten. TKP surveillance met de drempelwaardes kan passen in een gefaseerde klinische introductie voor nieuwe totale knie prothesen.

Hoofdstuk 8 Vroege proximale migratie van cups is geassocieerd met late revisie in THP.

Een systematische review en meta-analyse van 26 RSA studies en 49 survival studies

In dit hoofdstuk werden de resultaten gepresenteerd van twee parallelle systematische reviews en meta-analyses naar de associatie tussen vroege proximale migratie van acetabulaire cups en late revisie. Een review omvatte vroege migratie waardes van RSA studies, terwijl de andere review revisie percentages aseptische loslating uit lange termijn survival studies betrof. Uitgaande van het verscheidene nationale implantaten registers waren revisie percentages van 5% op 10 jaar als standaard gekozen. Na de inclusie procedure bleven er 49 survival studies met totaal 38.013 cups over en 26 RSA studies met totaal 700 cups. Er was een significante associatie tussen proximale migratie en revisie percentage: voor elke millimeter proximale migratie nam het revisie percentage toe met 10%, hetgeen significant bleef na correctie voor leeftijd, geslacht, diagnose, type ziekenhuis, continent en studie kwaliteit. Dit leidde tot de volgende drempelwaardes. Proximale migratie van minder dan 0,2mm op 2 jaar was acceptabel. Een overschrijding van 1,0mm op 2 jaar was onacceptabel. Als de migratie tussen de 0,2 en 1,0mm lag was het type prothese "at risk" voor revisie hoger dan de 5% 10-jaars revisiestandaard. Concluderend, met de voorgestelde migratie drempelwaardes was het mogelijk om onveilige cups vroeg te identificeren in een kleine groep patiënten. Cup surveillance met de drempelwaardes kan passen in een gefaseerde klinische introductie voor nieuwe totale heup prothesen.

Discussie and Conclusie

Via de “501(k) pathway” in de Verenigde Staten en via “notified bodies” in Europa (Directive 93/42/EEC) worden nieuwe TKP en THP nu toegelaten op de vrije markt en verder gedistribueerd zonder uitgebreide veiligheid- en effectiviteitonderzoeken.^{1,2} Deze gang van zaken heeft een reguleringsklimaat gecreëerd waarin onveilige TKP en THP op de markt kunnen komen.³

De noodzaak van een gefaseerde klinische introductie voor nieuwe TKP en THP wordt steeds duidelijker. Zo’n gefaseerde klinische introductie bestaat al geruime tijd voor medicijnen en zou het mogelijk maken om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe TKP en THP te monitoren om zo letsel aan patiënten te voorkomen en kosten voor de maatschappij te beperken (anders gezegd de revisie last in de toekomst te reduceren).

De studies van deze thesis laten zien dat onveilige (hoog revisie percentage voor loslating) TKP en THP met RSA studies kunnen worden geïdentificeerd in slechts 2 jaar follow-up. Vroege identificatie met RSA van deze onveilige TKP en THP voorkomt wijdverbreide gebruik.

De gefaseerde klinische introductie van nieuwe implantaten op basis van RSA studies met 2 jaar follow-up kan leiden tot betere en veiligere patiëntzorg en tot een reductie van de kosten in de zorg ten gevolge van revisie van TKP en THP. Follow-up in nationale implantaten registers is noodzakelijk om de resultaten van de implantaten te blijven vervolgen, nadat deze op de markt zijn gekomen.

References

1. **EU.** <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:en:PDF>. 1993.
2. **Sheth U, Nguyen NA, Gaines S, Bhandari M, Mehlman CT, Klein G.** New orthopedic devices and the FDA. *J Long Term Eff Med Implants* 2009;19-3:173-84.
3. **Sedrakyan A.** Metal-on-metal failures--in science, regulation, and policy. *Lancet* 2012;379-9822:1174-6.