

## RSA in der frühen klinischen Erprobung

Eine Stellungnahme des Clusters *Implantatverankerung und -sicherheit* des MSB-Net (Netzwerk muskuloskeletale Biomechanik der Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)

Beteiligte Autoren: C. Hurschler<sup>a</sup>, M. Schwarze<sup>a</sup>, S. Sesselmann<sup>b</sup>, F. Seehaus<sup>c</sup>, R. Sonntag<sup>d</sup>, J.P. Kretzer<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

<sup>b</sup> Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

<sup>c</sup> Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie, Orthopädische Universitätsklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

<sup>d</sup> Labor für Biomechanik und Implantatforschung, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

Die aseptische Implantatlockerung ist weiterhin die häufigste Ursache für Implantatrevisionen in der Endoprothetik. Auch weitere Ursachen des systembedingten Implantatversagens, wie zum Beispiel konstruktionsbedingter erhöhter Verschleiß, können sekundär zu einem Versagen der Implantatverankerung und zur Implantatlockerung führen. Seit über dreißig Jahren hat sich die Röntgenstereometrische Analyse (RSA) als Gold Standard für die *in vivo* Beurteilung der als Migration bezeichneten relativen Implantat-zu-Knochen Bewegung bewährt<sup>1</sup>. Zudem konnte anhand von Langzeitstudien wissenschaftlich nachgewiesen werden, dass eine erhöhte und in den ersten zwei postoperativen Jahren beobachtete stetige Implantatmigration mit einer späteren aseptischen Lockerung stark korreliert [1]. Somit ist die mit der RSA gemessene Implantatmigration als zuverlässiger Surrogatmarker für die spätere Implantatlockerung zu betrachten. In den letzten Jahren (2013) ist die Anwendung der RSA Methodik von einer internationalen Expertengruppe in eine ISO-Norm überführt worden, die Mindeststandards und Begrifflichkeiten für eine zuverlässige Durchführung der Methode festlegt<sup>2</sup>. Die RSA Methode wurde von der Niederländischen Orthopädischen Gesellschaft als verpflichtend für neue Hüftimplantate in der klinischen Erprobung empfohlen [2], und von dem britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) als vielversprechende neue Entwicklung für die Beurteilung der Sicherheit von Hüftimplantaten beschrieben [3]. Darüber hinaus sind zuletzt erste Studien erschienen, die Schwellenwerte für Beurteilung der Sicherheit von Implantaten anhand von Metadaten vorschlagen [4–6]. Obwohl die RSA-Untersuchung regulatorisch noch nicht verbindlich angewendet werden muss, hat mindestens ein großer Implantathersteller sie im Rahmen der evidenzbasierten Risikobewertung als Standard eingeführt.

Die im Mai 2017 mit einer Übergangszeit von drei Jahren in Kraft getretene neue EU-Medizinprodukte-Verordnung (MDR) stellt die Implantathersteller vor neue, ernstzunehmende Herausforderungen. Ein Mehraufwand bei der Zulassung und strengere Vorschriften werden von Unternehmen fast unisono als nicht überwindbar und generell stark innovationshemmend wahrgenommen [7]. Um dem entgegenzuwirken und das Lockerungs- und Versagensrisiko neuer Implantate mit möglichst geringem zeitlichem und finanziellem Aufwand einzuschätzen, wurde 2012 das Konzept der „Phased-Introduction“ vorgeschlagen [6]. Basierend auf einem Vorschlag von H. Malchau aus dem Jahr 2000 [8,9], sieht die *Phased-Introduction* eine gestaffelte klinische Erprobung von neuen Implantaten mit der Einbindung der RSA-basierten Migrationsbestimmung vor. Neue unerprobte Implantate

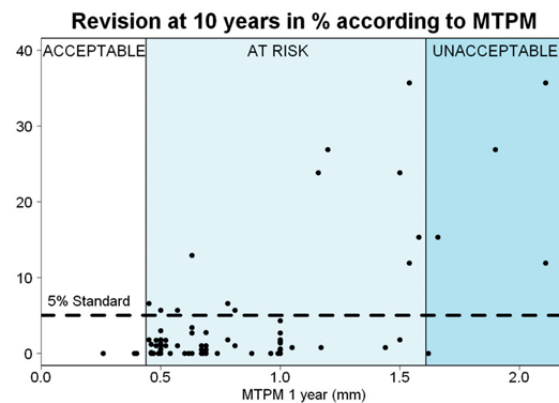
<sup>1</sup> Die Genauigkeit der RSA Methode beträgt zwischen 0,05 und 0,5 mm [Valstar et al. 2002].

<sup>2</sup> ISO 16087:2013 - Implants for surgery -- Roentgen stereophotogrammetric analysis for the assessment of migration of orthopaedic implants.

werden bei der *Phased-Introduction* anhand einer RSA-Studie an einer relativ geringen Anzahl von Patienten mit einer 2 jährigen Nachuntersuchungszeit untersucht. Die aus dieser Studie gemessene Migration wird als entweder „unbedenklich“ (Acceptable), „bedenklich“ (at Risk), oder „nicht zulässig“ (Unacceptable) kategorisiert. Schwellenwerte für die Migration werden anhand von anwendungsspezifischen Metaanalysen ermittelt (Beispiel Knieprothesen, Abb. 1) [4–6]. Implantate die als „nicht zulässig“ kategorisiert werden, werden nicht auf den Markt gebracht. „Unbedenklich“ kategorisierte Implantate werden in weitere zulassungsrelevante Studien mit größeren Patientenkohorten eingebunden, „bedenkliche“ Implantate werden vorerst für weitere zwei Jahre in der bisherigen RSA Studie nachuntersucht. Zu bemerken hierbei ist, dass sich die RSA vergleichsweise einfach in die Routine der klinischen Prüfung einbinden lässt, und neben weitere Surrogatmarker, wie zum Beispiel Fragebögen, mit wenig Aufwand erfasst werden kann [10].

Bei einer beispielhaften konventionellen klinischen Studie schätzen wir den Mehraufwand und die durch die RSA entstehenden zusätzlichen Kosten auf etwa 10-20% ein. Eine geeignete Ausstattung (zwei Röntgengeräte im Untersuchungsraum, eine Kalibrier- vorrichtung, Auswertesoftware, geschultes Personal) ist für die RSA erforderlich, die zurzeit nur in wenigen Kliniken vorliegt (aktuell 3 aktive Arbeitsgruppen in Deutschland, schätzungsweise 25 europaweit<sup>3</sup>). Des Weiteren müssen kleine Tantalkugeln (1 mm Durchmesser) in den das Implantat umgebenden Knochen injiziert werden, was die Operationszeit um ca. 5 Minuten verlängert.

Im Forschungsnetzwerk Muskeloskelettale Biomechanik (MSB-NET) der Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie haben sich im Mai 2017 drei Arbeitsgruppen zusammengeschlossen, um zum oben erwähnten Themenkomplex einerseits als Bindeglied zwischen Grundlagenforschern, klinischen Forschern und medizinischen Anwendern zu fungieren und andererseits die universitären Kompetenzen auf diesem Gebiet zu repräsentieren. Zum Themenkomplex RSA steht das MSB-Net-Cluster *Implantatverankerung und -sicherheit* sowohl regulatorischen Stellen als auch der medizin-technische Industrie gerne für Fragen und Anwendungen beratend zur Verfügung. Ansprechpartner sind die Koordinatoren des MSB-Net-Clusters: Dr. Michael Schwarze (schwarze.michael@mh-hannover.de) und Dr. Alexander Jahnke (Alexander.Jahnke@ortho.med.uni-giessen.de).



**Abbildung 1:** Phased-Introduction: Schwellenwerte für die zulässige Migration von Knieprothesen nach 2 Jahren: ACCEPTABLE (<0,45 mm; keine Implantate mit mehr als 5 % Revision nach 10 Jahren), AT RISK (0,45-1,6 mm; überwiegend keine Implantate mit mehr als 5 % Revisionen nach 10 Jahren), UNACCEPTABLE (>1,6 mm; überwiegend Implantate mit mehr als 5 % Revisionen nach 10 Jahren, entspricht nicht den geforderten Standard) [6].

<sup>3</sup> Einschätzung aus den DIMDI und Clinical Trials Datenbanken.

## Literatur

- [1] Pijls BG, Nelissen RGHH. The era of phased introduction of new implants. *Bone Jt Res* 2016;5:215–7. doi:10.1302/2046-3758.56.2000653.
- [2] Pijls BGCW. Evidence based introduction of orthopaedic implants: RSA, implant quality and patient safety. Biomechanics and Imaging Group, Department of Orthopaedics, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University, 2014.
- [3] NICE. Guidance on the Selection of Prostheses for Primary Total Hip Replacement (NICE) 2010.
- [4] van der Voort P, Pijls BG, Nieuwenhuijse MJ, Jasper J, Fiocco M, Plevier JWM, et al. Early subsidence of shape-closed hip arthroplasty stems is associated with late revision. A systematic review and meta-analysis of 24 RSA studies and 56 survival studies. *Acta Orthop* 2015;86:575–85. doi:10.3109/17453674.2015.1043832.
- [5] Pijls BG, Nieuwenhuijse MJ, Fiocco M, Plevier JW, Middeldorp S, Nelissen RG, et al. Early proximal migration of cups is associated with late revision in THA. *Acta Orthop* 2012;83:583–91. doi:10.3109/17453674.2012.745353.
- [6] Pijls BG, Valstar ER, Nouta K-A, Plevier JWM, Fiocco M, Middeldorp S, et al. Early migration of tibial components is associated with late revision. *Acta Orthop* 2012;83:614–24. doi:10.3109/17453674.2012.747052.
- [7] BVMed. Schwerpunkt: EU-Medizinprodukte-Verordnung. *MedTech Radar* 2017;#2/2017.
- [8] Malchau H. Introducing new technology: a stepwise algorithm. *Spine* 2000;25:285.
- [9] Malchau H. On the importance of stepwise introduction of new hip implant technology : assessment of total hip replacement using clinical evaluation, radiostereometry, digitised radiography and a national hip registry. Goteborg University, 1995.
- [10] Malak TT, Broomfield J a. J, Palmer AJR, Hopewell S, Carr A, Brown C, et al. Surrogate markers of long-term outcome in primary total hip arthroplasty: A systematic review. *Bone Jt Res* 2016;5:206–14. doi:10.1302/2046-3758.56.2000568.