

**Die Klinische Effektivität  
und Kosteneffizienz  
des Hüftoberflächenersatzes Metall/Metall**

**Midland Medical Technologies Ltd.**

**NICE Bericht**

10. September 2001

## Einreichung einer Studie zur technischen Beurteilung

### **„Systematische Beurteilung der klinischen Effektivität und der Kosteneffizienz von Hüftoberflächenersatz Metall/Metall für die Behandlung von Hüfterkrankungen“**

Die folgende Studie wird von der Midland Medical Technologies Limited [MMT] eingereicht, um den Ansprüchen gerecht zu werden, die das „National Institute for Clinical Excellence“ [NICE] für eine technische Beurteilung **der klinischen Effektivität und der Kosteneffizienz von Metall/Metall Hüftoberflächenersatz („Arthroplasty“) zur Behandlung von Hüfterkrankungen** vorschreibt. Die Studie folgt den Empfehlungen, die in dem NICE Dokument „Technische Richtlinien für Hersteller und Sponsoren, die eine Submission zur technischen Beurteilung einreichen“, enthalten sind. Der Bericht beinhaltet Fakten, Nachweise, Referenzquellen für Informationen und Daten, sowie Erkenntnisse aus der MMT Forschung und Untersuchungen, und eine Erklärung, dass alle sich im Besitz des Unternehmens befindlichen Informationen darin enthalten sind.

# NHALTSVERZEICHNIS

SEITE

<b>ZUSAMMENFASSUNG („Executive Summary“)</b> .....	<b>7</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>12</b>
<b>1. EINFÜHRUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Epidemiologie</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2 Entwicklung der Technologie</b> .....	<b>15</b>
1.2.1 Konzept des Hüftoberflächenersatzes.....	19
1.2.2 Historischer Metall/Metall-Gelenkersatz.....	23
1.2.3 Midland Medial Technologies Ltd.: Erfahrungen mit Metall/Metall-Hüftoberflächenersatz.....	29
<b>1.3 Problembeschreibung</b> .....	<b>29</b>
1.3.1 Exzessive Entfernung von Knochensubstanz.....	31
1.3.2 Dislokation.....	31
1.3.3 Thrombembolische Komplikationen.....	32
1.3.4 Beinverlängerung nach einer Hüft-TEP.....	32
1.3.5 Propriozeption („Fremdkörpergefühl“) und Funktion.....	33
1.3.6 Lockerung und Osteolyse.....	33
1.3.7 Stress Shielding.....	35
1.3.8 Probleme mit Revision.....	36
<b>2. KLINISCHE EFFEKTIVITÄT</b> .....	<b>36</b>
<b>2.1 Oswestry- Ergebnisdaten</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2 Überlebensdaten</b> .....	<b>38</b>
<b>2.3 Erkrankungsspezifische „Outcome Instruments“</b> .....	<b>39</b>
<b>2.4 Peri- und postoperative Komplikationen</b> .....	<b>41</b>
<b>2.5 Zusammenfassung der klinischen Nachweise</b> .....	<b>46</b>
<b>3. KOSTENEFFIZIENZ</b> .....	<b>47</b>
<b>Auswahl der Komparatoren, Ergebnisauswertung („Outcome Measures“) und ökonomische Perspektive</b> .....	<b>48</b>
3.1.1 Komparator.....	48
3.1.2 Ergebnisauswertung („Outcome measures“ ).....	50
3.1.3 Ökonomische Perspektive und Methodik.....	50
<b>3.2 Argumentationsgrundlage für die Effektivität der BHR</b> .....	<b>50</b>
3.2.1 Wirtschaftlichkeit („opportunity costs“ ).....	51
<b>3.3 Schätzung des Nettoeffekts der BHR und der Standard-Behandlungsstrategien</b> .....	<b>51</b>
1.1.1 Kosten von Hüft-TEP, BHR und Standard-Behandlung („watchful waiting“ ).....	52
1.1.2 Ressourcen für die typischer Behandlung von OA / RA Patienten („Osteo Arthritis und Rheumatoid Arthritis“ ).....	

.....	53
3.3.3 Kosten.....	54
3.3.4 Für das Modelling verwendete Ergebnisdaten („Outcome Data“).	54
3.3.5 Schätzung des Nettokosteneffekts.....	55
3.3.6 Nutzwerteffekt („utility scores“) in schweren Fällen von OA und RA.....	56
3.3.7 Kalkulation der Kosteneffizienz-Quotienten.....	56
3.3.8 Sensitivitätsanalyse.....	56
<b>3.4 Ergebnisse.....</b>	<b>57</b>
<b>3.5 Schlussfolgerung.....</b>	<b>58</b>
<b>4. WEITERE IMPLIKATIONEN DER TECHNOLOGIE.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Einführung.....</b>	<b>60</b>
<b>4.2 Schätzung der Patientenzahlen.....</b>	<b>60</b>
<b>4.3 Einfache Direktkosten für BHR-Implantate.....</b>	<b>60</b>
<b>4.4 Nettokosteneffekt (Direktkosten abzüglich erzielter Einsparungen).....</b>	<b>60</b>
4.4.1 Nettokosteneffekt im Vergleich zu Hüft-TEP.....	60
2.2.2 Nettokosteneffekt im Vergleich zu „Watchful Waiting“ (Standard-Medikament-Behandlung).....	61
<b>4.5 Auswirkung auf NHS (National Health Service) Ressourcen..</b>	<b>61</b>
4.5.1 Vergleich zu „watchful waiting“.....	61
4.5.2 Vergleich zu Hüft-TEP.....	62
<b>4.6 Lebensqualitätsvergleiche („equity issues“).....</b>	<b>62</b>
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>62</b>
<b>REFERENZEN.....</b>	<b>65</b>
<b>ANLAGEN.....</b>	<b>72</b>

## Tabellen

TABELLE 1	ERGEBNISDATEN FÜR MR. JOURNEAUX'S TEAM.....	40
TABELLE 2	ERGEBNISDATEN FÜR MR. LATHAM'S TEAM.....	40
TABELLE 3	ERGEBNISDATEN FÜR DAS TEAM IM ROYAL ORTHOPAEDIC HOSPITAL.....	41
TABELLE 4	PERIOPERATIVE/30 TAGE KOMPLIKATIONEN	

	MR. MCMINN'S TEAM.....	41
TABELLE 5	PERIOPERATIVE/30TAGE KOMPLIKATIONEN MR. LATHAM'S TEAM.....	42
TABELLE 6	PERIOPERATIVE/30 TAGE KOMPLIKATIONEN MR. JOURNEAUX'S TEAM.....	42
TABELLE 7	PERIOPERATIVE/30 TAGE KOMPLIKATIONEN DR. DE SMET'S TEAM.....	42
TABELLE 8	PERIOPERATIVE/30 TAGE KOMPLIKATIONEN, ALLE TEAMS.....	43
TABELLE 9	EPIDEMIOLOGIE MR. MCMINN'S TEAM.....	43
TABELLE 10	EPIDEMIOLOGIE MR. JOURNEAUX'S TEAM.....	44
TABELLE 11	EPIDEMIOLOGIE MR. LATHAM'S TEAM.....	44
TABELLE 12	EPIDEMIOLOGIE DR. DE SMET'S TEAM.....	44
TABELLE 13	DIAGNOSE MR. MCMINN'S TEAM.....	45
TABELLE 14	DIAGNOSE MR. JOURNEAUX'S TEAM.....	45
TABELLE 15	DIAGNOSE MR. LATHAM'S TEAM.....	46
TABELLE 16	DIAGNOSE DR. DE SMET'S TEAM.....	46
TABELLE 17	KOSTENSCHÄTZUNG FÜR BHR.....	52
TABELLE 18	INANSPRUCHNAHME VON RESSOURCEN (UND VERWENDETE BEREICHE FÜR WAHRSCHEINLICHKEITSTHEORETISCHE MODELLE ) FÜR SCHMERZPATIENTEN .....	53
TABELLE 19	FÜR MODELLINGVERWENDETE KOSTEN.....	54
TABELLE 20	GELENK-LEBENSDAUER VERWENDET FÜR MODELLING....	55
TABELLE 21	NUTZWERTEFFEKT („UTILITY SCORES“) UND BESSERUNG ALS FOLGE VON CHIRURGIE UND MEDIKAMENTENBEHANDLUNG.....	61
TABELLE 22	KOSTEN UND NUTZWERTANALYSE FÜR BHR IM VERGLEICH MIT HÜFT-TEP UND „WATCHFUL WAITING“ (WW) - BERUHEND AUF BASISFALLZAHLEN VON 1000 PATIENTEN.....	57
TABELLE 23	KOSTEN UND EFFEKTIVITÄTSERGEBNISSE VON 10.000 FÄLLEN MIT VERGLEICH VON BHR UND TEP.....	57

## FIGURES (ABBILDUNGEN)

Fig. 1	CHARNLEY METALL/TEFLON HÜFT-TEP ZEIGT DEUTLICHE TEFLON ABNUTZUNGSERSCHEINUNGEN MIT OSTEOLYSE IM UMFELD.....	16
Fig. 2	DEUTLICHES LINEARES EINDRINGEN DES 22.25 MM-KOPFES	

	IN DIE TEFLONPFANNE.....	16
Fig. 3	WAGNER METALL+ KERAMIK AUF POLYÄTHYLEN, ÜBERLEBENSRATE DES OBERFLÄCHENERSATZES.....	20
Fig. 4	WAGNER IMPLANTAT MIT ZERFALL DES FEMURKOPFES.....	20
Fig. 5	WAGNER KERAMIK-IMPLANTAT.....	20
Fig. 6	QUERSCHNITT DURCH EIN WAGNER KERAMIK-IMPLANTAT.....	21
Fig. 7	SCHNITTE VON EINEM WAGNER KERAMIK-IMPLANTAT.....	21
Fig. 8	HISTOLOGIE DES PERI-PROSTHETISCHEN KNOCHENS.....	21
Fig. 9	GRANULOME DES PERI-PROSTHETISCHEN KNOCHENS.....	22
Fig. 10	MIKROSKOP-AUFNAHME VON GRANULOMEN UNTER POLARISIERTEM LICHT.....	22
Fig. 11	RÖNTGENAUFNAHMEN VON HISTORISCHEN METALL/METALL HÜFT-TEPS.....	23
Fig. 12	20 JAHRE + FOLLOW-UP-RÖNTGENAUFNAHMEN VON RING M/M TEP.....	24
Fig. 13	OFFENE INTERFACES AN DEN RING FEMUR UND ACETABULAR-KOMPONENTEN.....	24
Fig. 14	CALOWEAR-VERSCHLEISSTEST-ERGEBNISSE (mm <sup>3</sup> /Nm).....	26
Fig. 15	KARBID-PHASEN-PROPORTIONEN (%).....	27
Fig. 16	VORAUSSICHTLICHE TEP- HRSCHENLICHKEIT.....	29
Fig. 17	RÖNTGENAUFNAHME VON KNOCHENVERFALL IN ARTHROTISCHER HÜFTE.....	30
Fig. 18	LOCKERUNG EINER CHARNLEY TEP.....	34
Fig. 19	DISTALE OSTEOLYSE MIT UNZEMENTIERTEM HARRIS-GALANTE-SCHAFT.....	34
Fig. 20	SCHEMATISCHES MODELL EINER ERLÄUTERUNG DES HUISKENS STRESS SHIELDING .....	35
Fig. 21	LEBENSDAUERDATEN FÜR MR. MCMINN.....	39
Fig. 22	TYPISCHER BEHANDLUNGSVERLAUF („PATIENT PATHWAY“) DES PATIENTEN.....	49
Fig. 23	AKKUMULIERTE SONDERKOSTEN DER BHR, VERGlichen MIT TEP ÜBER 20 JAHRE (UNTER ANNAHME VON GLEICHER REVISIONSRATE) – OHNE DISKONTIERUNG.....	61

## Zusammenfassung

In vorausgegangenen NICE Richtlinien wird angegeben, dass für bestimmte Patienten, bei denen eine Standard Totalendoprothese [TEP] nicht zu empfehlen ist, Chirurgen die Freiheit in der Auswahl von alternativen Methoden verlangen. In den Richtlinien wird empfohlen, dass Methoden mit guten Revisionsraten nach einer Dauer von 3 Jahren oder mehr (extrapoliert entspricht das einer Überlebensrate von 90 % nach 10 Jahren) in Erwägung gezogen werden sollten. Kürzliche Empfehlungen stellen die Chirurgen vor eine schwierige Entscheidung bei der Auswahl der Behandlungsmethode für jüngere Patienten mit schwerwiegender Hüftbeschädigung. Gegenwärtig werden derartige Patienten vorwiegend medikamentös nach der „Watch and Wait“ (Abwarten und Beobachten)-Philosophie behandelt.

Die wesentliche Entscheidung für die Chirurgen und das NICE liegt darin, ob solche Patienten (aktiv und unter 65 Jahre mit nicht mehr zu beherrschenden Gelenkschmerzen) einer auf Medikamenten beruhenden Therapie unterzogen werden (für die es in dieser Patientengruppe keine veröffentlichten Ergebnisdaten über irgendwelche Zeiträume gibt) oder ob man einen chirurgischen Weg einschlägt. Es ist wichtig, dabei nicht zu vergessen, dass diese Patienten nur dann an die Chirurgen überwiesen werden, wenn die medikamentöse Behandlung nicht mehr angebracht ist. Es erscheint fast als zynisch, eine Behandlungsweise in Erwägung zu ziehen, die nichts erreicht und wofür es auch keine Hoffnung auf Wirksamkeit gibt.

Der Birmingham-Hüftersatz (Birmingham Hip Resurfacing – BHR) ist die einzige chirurgische Behandlungsmethode für diese Patienten, für die ein Volumen von klinisch nachgewiesenen Daten vorliegt. Im Vergleich zu einem medikamentösen Standard Regime erzielt die BHR Netto-Kosteneinsparungen für das Budget des NHS (National Health Service), verbunden mit deutlichen medizinischen Verbesserungen (dieses Ergebnis trifft auch dann noch zu, wenn die Revisionsraten genau so hoch angesetzt werden wie für die Hüft-TEP). Derzeitige Daten von Revisionsraten mit BHR bei 50 Jahre alten Patienten sind so gut wie mit TEP bei Patienten von über 65 Jahren.

Obwohl BHR keine Alternative zu Standard (Charnley Verfahren) TEP ist, kann ein Vergleich zwischen den beiden Methoden von Nutzen sein.

Mit diesem Bericht wird dargestellt, dass der Metall/Metall-Hüftersatz die einzige klinisch fundierte und kosteneffiziente Wahl für diese Bevölkerungszielgruppe ist, und sie sollte bevorzugt als die zu wählende Behandlung für diese Patienten erwogen werden.

Die Zielgruppe dieses Berichts sind Menschen mit Hüftschäden, die eine TEP benötigen, aber:

- Voraussichtlich länger leben als ihr Hüftersatz (z.B. alle unter 65).
- Die Nutzungsdauer ihrer Prothese nicht überleben würden (also die über 65) ,jedoch Aktivitäten nachgehen, die die Nutzungsdauer einer TEP voraussichtlich abkürzen.
- Nicht geeignet sind für eine TEP aus Gründen, die weder mit erwarteter Lebensdauer noch mit Aktivität zusammenhängen.

Patienten in dieser Zielgruppe haben einen dokumentierten Nutzwerteffekt (utility score) von nur 0.19

– eine der niedrigsten aufgezeichneten Gesundheitszustandswertes (health status scores). Dies reflektiert die Schmerzen und Immobilität, die diese Patienten erleiden und betont die Notwendigkeit für eine klinisch effektive Behandlung.

Diskussionen mit leitenden Chirurgen, die Erfahrung mit der BHR haben, deuten darauf hin, dass die BHR im United Kingdom für ungefähr 6000 Patienten in Frage käme.

Falls ein Patient mit einem Hüftschaden weiterhin ausschließlich mit Medikamenten versorgt wird (also ohne chirurgischen Eingriff), wird das Hauptgewicht der Behandlung auf Analgetika und entzündungshemmenden Mitteln liegen. Diese Medikationen haben bekanntlich eine Reihe von Nebenwirkungen, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen Zeitraum verabreicht werden, wie sie diese Patientenzielgruppe benötigt. Die häufigsten Komplikationen treten im Magen/Darmtrakt auf und reichen von Dyspepsia und Magengeschwüren bis hin zu starken inneren Blutungen. Zusätzlich zu der erhöhten Patienten-Sterblichkeitsrate bringt ein derartiges Behandlungsregime auch wesentliche finanzielle Belastungen mit sich. Kürzliche NICE Richtlinien zu dem Gebrauch von COX 2- Mitteln (die neuere Generation der sichereren aber auch teureren NSAID, [„Non steroid anti-inflammatory drugs“] verlangen, dass Patienten, die NSAID in hohen Dosen über längere Zeiträume brauchen, COX 2-Mittel gegeben werden sollen. Diese Patientengruppe würde daher die teuersten verfügbaren NSAID erhalten. Es existieren auch Nachweise darüber, dass der Gebrauch von diesen Medikamenten Knochensubstanzzerstörung in der arthritischen Hüfte hervorruft, wodurch die Integrität des Knochenmaterials in einem Ausmaß reduziert wird, das eine chirurgische Intervention in Zukunft erschweren könnte.

Eine Hüftoberflächenenerneuerung (z.B. mit der BHR) hat den Vorteil gegenüber der TEP für diese Zielgruppe:

- TEP ist nicht angebracht für diese Patientengruppe, aus der über 30 % eine komplizierte und teure Revision innerhalb 11 Jahren benötigen.
- Alle verfügbaren Nachweise deuten auf wesentlich verbesserte Nutzungsdauer mit BHR hin. Das bedeutet weniger chirurgische Eingriffe bei den individuellen Patienten, was zu Verbesserungen im Hinblick auf Krankheitsverlauf und Sterblichkeitsrate führt. Die Nutzungsdauer für BHR bei aktiven, jungen Patienten ist vergleichbar mit der von TEP bei älteren, weniger aktiven Patienten.
- Erhöhte Bewegungsfähigkeit und weniger schwere Mobilitätsrestriktionen durch eine konservativere Prozedur.
  - > Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, warum als Folge einer BHR weniger Komplikationen zu beobachten sind (Tiefe Venenthrombose, *DVT-deep vein thrombosis*), Lungenembolie, *PE-pulmonary embolism*, Dislokation und Infektion)
- Die Erhaltung der Knochensubstanz des Patienten.
- Revisionen, soweit sie erforderlich werden, sind unkomplizierte Standard-Prozeduren – anders als bei TEP. BHR Revisionen sind daher nicht so teuer wie THR Revisionen.
- Falls eine TEP zu einem späteren Datum erforderlich wird, ist die chirurgische Prozedur einfacher nach einer vorangegangenen BHR und hat auch eine geringere Fehlerquote als eine Voll-Revision nach einer TEP.
- Die BHR Operation beansprucht eine kürzere OP Benutzungszeit als eine TEP.
- Kürzerer Krankenhausaufenthalt nach BHR im Vergleich zu TEP.

Im Vergleich zu „Watchful Waiting“ (medikamentöse Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen bis der Patient alt genug ist für eine TEP) bietet die BHR wesentliche Vorteile, wie nachfolgend beschrieben:

- Mit BHR werden die häufigen nachteiligen Folgen, die bei der NSAID-Therapie auftreten (Dyspepsie

und Ulzeration), vermieden.

- BHR ist wesentlich kostengünstiger als Betreuung auf Medikamentbasis (nach dem ersten Jahr).
- Der gesundheitliche Zugewinn durch BHR (ein Nutzwertzuwachs von 0,6 und über 90% berichtete Schmerzfreiheit).
- BHR zeigt gute mittelfristige Effektivitätsdaten.

Wenn man berücksichtigt, dass keine Nachweise über Erfolge mit medikamentösen Behandlungen vorliegen (bei Patienten mit schweren Hüftschäden, die eine Operation erfordern) und dazu noch die Tatsache, dass Patienten nur dann für Operationen berücksichtigt werden, wenn solche Behandlungsregime nicht mehr wirksam sind, dann könnte man es als gefühllos und zynisch ansehen, eine solche Vorgehensweise der BHR vorzuziehen.

### Klinische Effektivität der BHR

Die erste BHR wurde vor etwas über 4 Jahren durchgeführt. Alle klinischen Indikatoren bis dato sind sehr vielversprechend. Obwohl die BHR eine relativ neue Methode darstellt (mit zwischenzeitlichen Ergebnissen), beruht sie auf einer langen Entwicklung von erprobten Materialien und Methoden. Während Hüftoberflächenersatz schon lange als favorisiertes Konzept betrachtet wurde, litten die ursprünglichen Designs mit der Verwendung von Polymeren unter hohem Verschleiß. Dieser Nachteil konnte überwunden werden durch die Verwendung der Metall-auf-Metall Gleitpaarung.

Die Nachweise deuten darauf hin, dass eine BHR sehr wahrscheinlich klinisch effektiver ist als eine TEP. Die pessimistischste Annahme ist die einer Gleichwertigkeit von klinischer Effektivität mit der Totalendoprothese. Falls dies zutrifft, ist der gesundheitliche Fortschritt durch BHR in der Größenordnung von 0,6 aufgrund einer Schmerzfreiheit von 94 % der Patienten.

Patienten, die sich einer BHR unterziehen, sind in der Lage, wesentlich aktiver zu sein als sie es nach einer TEP oder nach medikamentöser Behandlung erreichen könnten. Revisionsraten sind geringer und der Krankenhausaufenthalt ist kürzer nach einer BHR, verglichen mit der TEP. Falls der Patient später eine volle Hüft-TEP benötigt, ist die Prozedur leichter und mit einer geringeren Versagenswahrscheinlichkeit zu revidieren als bei Patienten, die von vornherein eine primäre TEP bekommen hätten.

In den letzten 4 Jahren wurden im UK 5.000 BHR Prothesen implantiert und weltweit wurden weitere 2.000 durchgeführt mit ungefähr 99 % Überlebensdauer der Implantate. Verringerung der Schmerzen und der Versteifung, sowie die verbesserte Funktionsfähigkeit waren die hauptsächlichsten klinischen Erfolge (gemessen mit Standard Bemessungskriterien), mit weniger berichteten Komplikationen als mit einer TEP. Die sehr niedrigen Pfannenmigrationsraten, die mit BHR gemessen wurden unter Verwendung von RSA unterstützen deutlich eine prognostizierbare geringe 10 Jahres-Revisionsrate.

### Kosteneffektivität der BHR

BHR ist alternativen Methoden überlegen in allen außer den extremsten Annahmen von Revisionsraten.

Im Vergleich zur Medikament-Behandlung für die Zielbevölkerung ist die BHR die kostengünstigere Option. Standard-Medikament-Regime kosten geschätzt ca. £ 10.663 pro Person über einen Zeitraum von 20 Jahren (unter Berücksichtigung der Behandlungskosten für Komplikationen und Toxizität) verglichen mit nur £ 7.600 für eine BHR.

Während die Kosten für die Primär-Operation bei einer BHR höher sind als bei einer TEP, sind die Revisionen billiger und weniger oft erforderlich. Krankenhausaufenthalte nach einer BHR sind kürzer. BHR kostet daher weniger über einen Zeitraum von 20 Jahren. Sogar wenn die geringere Revisionsrate mit BHR nicht mit einkalkuliert wird (obwohl deutliche Nachweise für diese Raten vorliegen) kostet die BHR nur £ 200 mehr als die TEP über 20 Jahre.

### Weitere Implikationen und Auswirkungen auf den NHS (National Health Service)

Wählt man BHR als Alternative zu TEP, wird das zu einer Kosteneinsparung führen (aufgrund geringerer Revisionsraten als mit TEP). Falls die geringere Revisionsrate nicht berücksichtigt wird, sind die BHR Kosten über einen Zeitraum von 20 Jahren nur £ 200 höher pro Patient.

Falls BHR als Alternative zur Medikament-Behandlung gewählt wird, würde ein geringer Kostenanstieg im ersten Jahr eintreten, jedoch zu Netto-Einsparungen über einen Zeitraum von 20 Jahren führen (mit break-even nach 12 Jahren). Patienten, die eine BHR bekommen, würden auch bedeutende gesundheitliche Vorteile genießen.

Es wird geschätzt, dass 20.000 Krankenhausbett-Tage eingespart werden, falls BHR als Alternative zu TEP praktiziert wird (durch geringere Dauer von Krankenhausaufenthalten). Ein solches Szenario würde auch die Zahl der erforderlichen chirurgischen Revisionen um über 2.000 in den nächsten 20 Jahren reduzieren aufgrund der niedrigeren Revisionsraten mit BHR.

Die Mobilität wird wahrscheinlich mit BHR auch höher sein als sie es mit anderen Behandlungsmethoden wäre (TEP und medikamentöse Therapie). Man kann daher darauf schließen, dass Patienten, die eine BHR erhalten, mit größerer Wahrscheinlichkeit weiter ihrem Beruf nachgehen können und dadurch eine indirekte Kostenreduzierung erreicht wird.

### **Lebensqualitätsvergleich (Equity Issue)**

In derzeitigen Richtlinien wird empfohlen, dass aktive junge Menschen keine TEP bekommen sollen. BHR ist indiziert und wird auch vorzugsweise angewendet für aktive junge Patienten. Das NICE und die Ärzte sind aufgefordert, die Wahl zu treffen zwischen medikamentöser Therapie, die definitionsgemäß unzureichend ist und der BHR, für die gute mittelfristige Daten vorliegen über Effektivität, Sicherheit und Überlebensdauer. Andere unterstützende Behandlungen wie Physiotherapie erbringen auch keine Effektivitäts-Nachweise. Das BHR-Verfahren nicht zu unterstützen, kommt der implizierten Empfehlung gleich, Patienten weiterhin mit einem auf Medikamenten beruhendem Regime zu behandeln. Es gibt keine Evidenz für die Unterstützung einer solchen Entscheidung (ob sie nur impliziert oder ausdrücklich getroffen wird). Aufgrund derzeitiger Richtlinien sind Chirurgen angehalten, nur solche Verfahren zu verwenden, für die vorzugsweise 10 Jahre Nutzungsdauer-Daten vorliegen oder wenigstens Daten über 3 Jahre, die sich auf eine 90%ige Nutzungsdauer über 10 Jahren extrapolieren lassen. Für die BHR können derartige Daten für eine erhebliche Anzahl von Patienten vorgelegt werden. Nach den derzeitigen NICE-Richtlinien wäre die Anwendung der BHR durch die Chirurgen gerechtfertigt.

Die für diese Studie berücksichtigte Patientengruppe erleidet mit die stärksten Gesundheitseinbußen, die je mit den Bemessungsgrundlagen für die Lebensqualität ermittelt wurden. Diesen Patienten die wenn auch nur mittelfristig bestätigten Vorteile der BHR zu verweigern, würde eine schwierige Entscheidung bedeuten.

Die in dieser Entscheidung enthaltenen Fragen zur Lebensqualität sind potentiell von einer medizinischen Denkweise bedroht, die auf einer exzessiven Nachweisbasis besteht. Bisher wurde in diesem medizinischen Bereich die EBM Grenzlinie bei 10-Jahresdaten gezogen. (*EBM –evidence based medicine-auf Nachweisbasis beruhende Behandlungsentscheidung*). Falls dies strikt eingehalten wird, ist es nicht möglich, BHR zu empfehlen. In gleicher Weise gilt dies jedoch auch für medikamentöse Behandlung, Physiotherapie, ambulante Versorgung zu Hause oder sogar für Hilfsmittel wie Krückstöcke. Da es unmöglich ist, eine solche Beurteilung zu treffen, muss die Grenzlinie (the line in the sand) verschoben werden. Falls diese Grenzlinie auf einen 4-oder 5-Jahre-Datennachweis reduziert wird, dann wird die BHR-Implantation die bevorzugte Behandlungsmethode sein. Dieser Zeitraum entspricht auch der Schwere des Zustands. Benutzt man eine zeitbezogene Analyse, dann bedeutet der Nutzwerteffekt („utility score“) dieser Patienten (0,19), dass ihr Zustand so intolerabel ist, dass sie 5 Lebensjahre in diesem Zustand für nur ein Jahr Erleichterung eintauschen würden. Der nachgewiesene 5-Jahresnutzen der BHR ist austauschbar für 25 Lebensjahre, wenn man bedenkt, in welcher Verfassung die Patienten sich derzeit befinden. 25 Jahre bedeuten fast die restliche Lebenserwartung für einen 55jährigen Patienten.

Da alle derzeitigen Richtlinien vorgeben, dass aktive junge Patienten keine TEP erhalten sollen, wird die Mehrheit dieser Patienten einer euphemistisch als „Beobachtendes Abwarten (Watchful Waiting)“ bezeichneten Behandlungsmethode ausgesetzt. Dies bedeutet lediglich eine Betreuung plus

medikamentöser Behandlung, die in dieser Patientengruppe bislang keine erkennbaren Verbesserungen erbracht hat. Die Behandlung mit Medikamenten ist teuer, hat häufig nachteilige Auswirkungen wie Toxizität, an der jährlich 0,13 % der Patienten sterben und kann auch eine Prädisposition für Knochenverfall in der arthritischen Hüfte mit sich bringen. BHR ist eine gut etablierte, sichere und effektive Behandlung, bei der eine völlige Schmerzfreiheit bei 90 % aller Patienten erreicht wird. Verglichen mit TEP ist sie eine wesentlich weniger komplexe chirurgische Prozedur mit weniger post-operativen Beschwerden und beansprucht auch kürzere post-operative Krankenhausaufenthalte. Derzeitige Daten für die Überlebensdauer sind außergewöhnlich für die Patientengruppe, für die diese Prothese verwendet wurde. Zusätzlich zu den eindeutigen medizinischen Erfolgen kann man von der BHR auch geringere Kosten als für die medikamentöse Behandlung erwarten.

## Erklärung

### “NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE” (Nationales Institut für Klinische Exzellenz)

#### **Studie zur Technischen Beurteilung**

Die folgende Studie wird von der Midland Medical Technologies Limited [MMT] durchgeführt um den Ansprüchen, die das „National Institute for Clinical Excellence“ [NICE] an eine technische Beurteilung **der klinischen Effektivität und der Kosteneffizienz von Metall/Metall Hüftersatz (Arthroplasty) zur Behandlung von Hüftschäden** stellt, gerecht zu werden. Diese Studie folgt den Richtlinien, die in dem NICE- Dokument „Technische Richtlinien für Hersteller und Sponsoren, die eine Studie zur technischen Beurteilung einreichen“, vorgegeben sind.

Diese Studie beinhaltet alle sich im Besitz von Midland Medical Technologies Limited“ befindlichen relevanten Nachweise im Zusammenhang mit der Beurteilung der klinischen Effektivität und der Kosteneffizienz von Metall/Metall-Hüftersatz (Arthroplasty) für die Behandlung von Hüftschäden. Teile dieser zur Verfügung gestellten Information sind streng vertraulich und nur für die NICE-Technische Beurteilung vorgesehen. Nur dem Personal, das mit dieser Beurteilung befasst ist, ist es erlaubt, diesen Bericht einzusehen. Ohne die ausdrückliche Erlaubnis des Unterzeichners ist die Offenlegung dieser Information oder Teilen davon gegenüber dritten Personen nicht gestattet.

Im Auftrag von Midland Medical Technologies Limited  
John L. Hatton, Managing Director  
T.J. Band, Technical Director

## 1. Einführung

Zur Zeit sind im United Kingdom vier Verfahren für Metall/Metall-Hüftoberflächenersatz bekannt. Diese sind die Birmingham Hip Resurfacing [BHR]-, Cormet 2000-, Conserve Plus- und die Wagner-Prothesen. Es werden hier keine Vermutungen über die Wettbewerbsprodukte angestellt. Um das Design-Rational für die MMT-Prothese zu beschreiben, muss man auf die Entwicklung der Prothesen aus Kobalt-Chrom-Molybdän Legierung eingehen. Dieser Rückblick auf die "Historie" der aus dieser Legierung hergestellten orthopädischen Prothesen ermöglicht dem Empfänger dieser Studie zu verstehen, dass – obwohl noch eine neue Prothese – die BHR auf empirischen, klinisch erprobten Materialien und Technologien beruht. In dem folgenden Abschnitt **1.2 Entwicklung der Technologie** wird diese Aussage erweitert durch die Bestätigung, dass die Metall/Metall-Gleitpaarung der BHR, die auf der 'Ersten Generation' der Metall/Metall-Prothesen wie zum Beispiel Ring und McKee Farrar beruht, in der Lage ist, über das Ausmaß und die Zeitspanne hinaus zu überleben, die für die Einreichung dieser Studie gefordert wird<sup>2)</sup>.

Über diesen Aspekt wird in dem nachfolgenden Abschnitt **5. Diskussion** berichtet. Darüber hinaus war das Konzept des Hüftoberflächenersatzes immer eine attraktive Alternative für Orthopädische Chirurgen, darunter viele bedeutende Pioniere der Hüftchirurgie, die mit diesem Verfahren experimentiert haben. Dies ist ebenfalls im Abschnitt **1.2 Entwicklung der Technologie** beschrieben. Das prinzipielle Versagen aller früheren Versuche mit dem Hüftoberflächenersatz beruhte auf dem Gleitpaarungsverschleiß („bearing wear“). Rückblickend kann man sagen, dass die Metall/Metall-Paarung eine bessere Alternative für den Hüftoberflächenersatz gewesen wäre. Die BHR bietet alle Vorteile, die ein Oberflächenersatz mit sich bringt und wird aus einem Material hergestellt, das sich über einen Zeitraum von über 40 Jahren bewährt hat.

### 1.1 Epidemiologie

Während einer Durchsicht der Projektliteratur konnte kein nationaler Bericht gefunden werden, der eine Patientenkategorie identifiziert, die die Ansprüche dieser Technologiebeurteilung erfüllt. Deshalb wurden alle relevanten Informationsquellen angegeben, die als Datenbasis für die Beurteilung dienen. Unter Verwendung dieser Daten und gewisser Erkenntnisse der Industrie wurde es möglich, die Epidemiologie zu bestimmen, wie für diese Technologiebeurteilung am Ende dieses Abschnittes beschrieben.

Das Protokoll für einen kurzen Überblick dieser Beurteilung beschreibt die Patientengruppe für die Auswertung („population for evaluation“) als Personen mit Hüftleiden, die:

- wahrscheinlich die Lebensdauer eines totalen Hüftersatzes überleben (z.B. die unter 65),
- aufgrund ihres Alters nicht erwarten, die Lebensdauer ihrer Prothese zu überleben (z.B. die über 65), aber die an Aktivitäten teilnehmen, die vorhersehbar die Lebensdauer eines totalen Hüftersatzes verkürzen,
- aus anderen Gründen nicht für einen totalen Hüftersatz in Frage kommen<sup>(3)</sup>.

Die dieser Studie zugrundeliegende Epidemiologie beruht auf Patienten, für die ein Hüftoberflächenersatz indiziert ist. Darunter sind jüngere Patienten (unter 65) mit einem Hüftleiden und einige ältere Patienten, die an Aktivitäten teilnehmen, die zu einer Verkürzung der Lebensdauer einer Totalendoprothese [TEP] führen können. Diese Technologie kann ebenso für Patienten angewendet werden, die für eine TEP als nicht geeignet eingestuft werden. Die ursprünglichen Erkrankungen, die zu einem destruktiven Hüftleiden führen, sind unter anderem Osteoarthritis, Rheumatische Arthritis, Trauma-Arthritis und Avaskuläre Nekrose. Wo immer diese Erkrankungen nicht in Referenzberichten definiert sind, ist eine Aufteilung nach Art und Diagnose des Hüftleidens nach dem Schwedischen Nationalen Hüftregister vorzunehmen<sup>(4)</sup>.

In diesem „Swedish National Hip Arthroplasty Register“ [1978 - 1998] wurde berichtet, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit einem primären Hüftersatz 70 Jahre war. Es zeigte sich ein Trend zu einem Anstieg des Durchschnittsalters bei Frauen und eines geringeren Durchschnittsalters bei Männern. In der Patientengruppe gab es eine Mehrheit von weiblichen Patienten, 60 %, mit einem Anstieg dieser

Proportion mit zunehmendem Alter. Die pre-operative Diagnose war 75,8 % primäre Osteoarthritis, 11,3 % Traumafälle und 6 % [entzündliche] Arthritis. Es wurde berichtet, dass das Diagnosespektrum stark vom Alter abhängig war und dass in der jüngeren Patientengruppe rheumatische und sekundäre Arthritis häufiger in Erscheinung traten<sup>(4)</sup>.

Die exakte Zahl der Patienten, die dieser Gruppe angehören, kann nicht genau bestimmt werden und daher muss eine Schätzung dieser Patientengruppe durchgeführt werden. Eine Anzahl von Quellen wurde im Lauf der Literaturstudien identifiziert und durch Referenzen belegt.

Schätzungsweise 37.700 TEPs (davon 7.100 Revisionen) wurden 1989/90 in England und Wales durchgeführt. Ungefähr 28 % davon waren für Patienten unter 65 und 2 % für Patienten unter 40 Jahre<sup>(3)</sup>.

Nach der Medizin-Technologie- Beurteilung – **'Auswahl der Prothesen für primären Totalhüftersatz'**, berichtete NICE, dass im Jahr 2000 ungefähr 35.000 TEPs in England und 2.800 in Wales vorgenommen wurden. Davon waren ungefähr 60 % Frauen und zwei Drittel dieser Operationen wurden an Patienten im Alter von über 65 Jahren vorgenommen<sup>(5)</sup>.

In England gab es 46.000 TEPs in 1998/90. Ungefähr 2 % (900) wurden an Patienten unter 40 durchgeführt, 28 % (13.100) an Patienten im Alter von 40 bis 64, und 70 % (32.000) an Patienten von 65 Jahren und darüber<sup>(6)</sup>.

Es wurde berichtet, dass Mitte 1999 die Bevölkerungsziffer für das United Kingdom 59,4 Millionen betrug, davon 19 % [11,3 Mio.] unter 15 Jahre und 16 % [9,5 Mio.] über 64 Jahre. Es wurde weiterhin geschätzt, dass die Bevölkerungszahl im UK bis 2025 auf 63 Mio. ansteigen wird.

In der Krankenhaus-Fallstatistik von 1999/2000 des Department of Health (England) wurde berichtet, dass die Gesamtzahl von Hüftoperationen 48.520 war mit einem Durchschnittsalter der Patientengruppe von 63 bis 70 Jahren [18.201 waren männliche Patienten – 37.5 %]. Für diese Hüftoperationen wurden zementierte, zementfreie und andere Implantate verwendet

Die Patientengruppe unter 60 Jahre zählte 8.507 und die Gruppe zwischen 60 und 74 Jahre 22.584<sup>(8)</sup>.

In Statistiken, die auf NHS-Trust Veröffentlichungen beruhen, wird berichtet, dass es eine geschätzte Zahl von 295.000 Patienten gibt, die einen Orthopädischen Facharzt in England konsultierten oder noch auf einen Termin warten [Zeitraum 2000/01]. Von den 95.000 aus dieser Gruppe, die noch keinen Termin bei Facharzt erhielten, müssen 37 % wahrscheinlich länger als 26 Wochen auf einen Termin warten. Der Umsetzungsfaktor für überwiesene Patienten in chirurgische Fälle [normalerweise Implantate] ist 1:7,5, demzufolge würden nahezu 40.000 aus dieser Gruppe Implantat-Chirurgie benötigen<sup>(9)</sup>. Dies wird in den nachfolgenden Kapiteln **4. Weitere Implikationen der Technologie** und **5. Diskussion** behandelt.

## **1.2 Entwicklung der Technologie**

Um die technologische Entwicklung des Hüftoberflächenersatzes zu beschreiben, ist es nötig, auf die Vorgeschichte der Orthopädie einzugehen, die das „Beschichten von Hüftoberflächen“ in dem ihm gerechterweise zustehenden Kontext gebracht haben. In den folgenden Abschnitten wird das im Einzelnen behandelt.

In den 1930er Jahren hat Phillip Wiles vom Middlesex Hospital die ersten Hüftersatz- Prothesen entwickelt und eingesetzt. Vor dieser Zeit wurde prothetische Ersatzchirurgie als eine Art Hemiprothese mit dem Austausch von nur einer arthritischen Oberfläche durchgeführt. Die Ergebnisse waren nicht zufriedenstellend. Die Patienten-Protokolle von Wiles gingen im Krieg verloren, jedoch wurde von einem Patienten berichtet, der nach 35 Jahren noch sein Implantat hatte<sup>(10)</sup>.

GK McKee wurde von Wiles ausgebildet. Nach seiner Anstellung als Orthopädischer Chirurg in Norwich, England begann die Entwicklung des totalen Hüftersatzdesigns. In den 1940er und 1950er Jahren entwickelte er verschiedene unzementierte Hüftersatz-Prototypen. McKee stellte seine Ergebnisse auf dem BOA (British Orthopaedic Association) Meeting in Cambridge in 1951 vor. Die Ergebnisse in diesen

frühen Tagen waren anfänglich Schmerzlinderung mit später einsetzender Lockerung und mechanischem Versagen.

Haboush<sup>(11)</sup> führte Polymethylmethacrylat für die Befestigung von Hüftendoprothesen ein, und Charnley machte diese Verwendung von Knochenzement populär.

McKee's zementierte McKee-Farrar-TEP von 1960 war die erste auf breiter Basis benutzte und erfolgreiche TEP. Diese TEP hatte einen Thompson-Schaft, eine Chrom-Kobalt Metall auf Metall-Bewegung und sowohl die Acetabulum- als auch Femurkomponenten wurden mit Zement befestigt.

Professor Sir John Charnley war überzeugt, dass die Metall/Metall-Gleitpaarung des McKee Gelenks nicht zufriedenstellend war. Er führte Experimente durch, um zu demonstrieren, dass das McKee Gelenk ein hohes Reibungsmoment im Testlaboratorium hatte und er sagte voraus, dass dieses Reibungsmoment am Ende die Fixierung der McKee Komponenten in ihrer Knocheneinbettung lösen würde. Er war überzeugt, dass die natürliche elastische hydrodynamische Schmierung („elastohydrodynamic lubrication“) mit Gelenkflüssigkeit nicht für die Reduzierung des Reibungsmomentes der Metall/Metall- Bewegung benützt werden kann. Er begann mit seiner Suche nach selbstschmierenden Gleitpaarungen.

Diese Suche führte ihn in das Feld der Polymere, und sein erster Versuch mit einem Hüftersatz in den frühen 1950er Jahren war eine Teflon/Teflon-Paarung, die er als Oberflächenerneuerung für den arthritischen Femurkopf und das Acetabulum einsetzte. Unglücklicherweise war die Teflon/Teflon-Gleitpaarung innerhalb von zwei Jahren verschlissen.

Charnley's nächster Versuch auf dem Gebiet des Hüftersatzes erstreckte sich über die Jahre 1958 – 1962. Er folgte der McKee Idee, den Femurkopf zu entfernen und einen Schaft in den oberen Teil des Femur einzuzementieren. Der Metallkopf dieser Komponente bewegte sich gegen einen Teflonsockel, der in das Acetabulum eingesetzt wurde<sup>(12)</sup>. Mehrere hundert Patienten wurden nach diesem Verfahren operiert, aber unglücklicherweise zeigte sich ein hoher Verschleiß, der zu schwerer Osteolyse und Lockerung im umgebenden Knochenbereich führte, was eine große Zahl von Revisionsoperationen erforderte (Fig. 1 & 2).



Figure 1 Charnley Metal/Teflon THR Showing Marked Teflon Wear with Surrounding Osteolysis

#### **Charnley Metall/Teflon TEP, die deutlichen Verschleiß mit umgebender Osteolyse zeigt**

Für diese Patientenserie verwendete Charnley vier verschiedene Kopfgrößen und beobachtete, dass die größeren Femurköpfe einen höheren volumetrischen Verschleiß aufzeigten. Für seine weiteren Designs entschied er sich daher für die Anwendung der Paarung eines kleinen Kopfes (22,25 mm) gegen Polymer, um den Verschleiß des Kunststoffmaterials zu verringern. Dies hatte allerdings zwei unerwünschte Nebeneffekte. Das lineare Eindringen in die Polymerpfanne war größer mit dem kleinen Kopf und die Stabilität war in Frage gestellt.

Charnley's dritter Anlauf auf dem Gebiet des Hüftersatzes begann 1962 mit der Verwendung einer eingepassten femoralen Komponente, eines 22,25 mm-Kopfes und einer in das Acetabulum eingesetzten, hochverdichteten Polymerpfanne.

**Figure 2 Marked Linear Penetration of 22.25 mm Head into Teflon Cup**



#### **Deutliches lineares Eindringen des 22,25 mm-Kopfes in die Teflonpfanne**

Natürlich war dieses Implantat erfolgreich für die damit behandelte ältere, weniger aktive Patientengruppe und ist die Grundlage aller seitdem entwickelten Hüftprothesen.

Charnley erkannte, dass der Erfolg dieses Hüftprothesentyps weitgehend von dem Ausmaß und den Auswirkungen des Polyäthylen-Verschleisses abhängig ist. Er warnte vor der Anwendung dieser TEP in jüngeren Patienten. Seine Empfehlungen für TEP in jüngeren, potentiell aktiveren Patienten ist nachfolgend beschrieben:

*„Unter dem Alter von 65 ist die Situation sehr unterschiedlich. Je jünger der Patient, desto mehr muss der Chirurg aufpassen, dass die subjektiven Symptome des Patienten seine Beurteilung nicht beeinflussen. Die Entscheidung zu operieren, sollte nahezu ausschließlich von der objektiven Beurteilung des Chirurgen abhängen. Er darf sich nicht von den übertriebenen Adjektiven leiten lassen, die für die Beschreibung der untolerierbaren Schmerzen verwendet werden“.*

*„Naturgemäß werden nur wenige Patienten zwischen 35 und 45 Jahren dem Ratschlag folgen, eine Operation für eine mehr oder weniger unbestimmte Zeit zu vertagen (sagen wir mal 5 Jahre) wenn nicht die Art und Weise, mit der dieser Ratschlag unterbreitet wird, auf die besondere Psyche des Patienten Rücksicht nimmt. Eine gute Vorgehensweise ist es, niemals während der ersten Konsultation von sehr jungen Patienten mit nur relativ geringen physischen Anzeichen einer Operation zuzustimmen. Es ist zwingend erforderlich, den Patienten mehrmals zu sehen, zunächst vielleicht in Abständen von 6 Monaten“.*

*„In dieser Altersgruppe suchen wir nach Faktoren, die vorhandene physische Limitierungen („built-in-restraint“) darstellen, die auch nach der Operation noch gegeben sind, wie z.B. defekte Knie- und Fußgelenke, und wir verordnen eine generelle physische Zurückhaltung von Seiten des Patienten. Ein „built-in-restraint“ ist jeder Faktor, der auch noch nach der TEP eine – im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen - geringere physische Aktivität vom Patienten verlangt“.*

Charnley verstand sehr wohl, dass jüngere Patienten mit einem hohen Aktivitätsgrad die Problemgruppe für diese Art des Hüftersatzes darstellen, aber er akzeptierte junge Patienten für eine Operation, die durch ihre generelle Verfassung so stark behindert waren, dass sie keine Aktivitäten wieder aufnehmen konnten, die das Gelenk verschleißen würden.

Die Beschränkung von Operationen auf die ältere Bevölkerung oder auf junge Behinderte wurde weitgehend von Charnley praktiziert und gelehrt.

Dies ist erkennbar in der Fallauswahl und den veröffentlichten Ergebnissen von Wrightington und anderen Zentren, die nach der Charnley Methode operierten. Diese Art der Patientenauswahl muss klar von denen verstanden werden, die Effektivitätsnachweise in der veröffentlichten Literatur über junge Patienten mit arthritischen Hüften suchen. Die veröffentlichten Ergebnisse beziehen sich nicht auf Patienten mit einer arthritischen Hüfte, sondern auf junge Patienten mit einer zusätzlichen Behinderung („built-in restraint“), die ihnen nur das Aktivitätsniveau eines älteren Patienten erlaubt.

Charnley benützte das McKee Metall/Metall-Gelenk in seiner klinischen Praxis und er räumte ein, dass das McKee-Gelenk genauso gut in Patienten funktionierte wie sein eigenes, und bemerkte: „*Es ist gut zu wissen, dass beide britisch sind*“.

Peter Ring in Redhill, Surrey stellte die nächste Entwicklung im Hüftersatz vor. Er misstraute dem Knochenzement und entwickelte eine selbsthaftende TEP für unzementierte Fixierung.

Dieses Design basierte ebenfalls auf einer Metall/Metall-Gleitpaarung. Somit fanden in den 1970er Jahren drei TEP-Typen allgemeine Verwendung, die McKee-, die Charnley- und Ring-Modelle.

Chirurgen auf der ganzen Welt hatten anfängliche Erfolge mit allen Varianten zu verzeichnen. Danach richtete sich die Aufmerksamkeit darauf, welche die am längsten haltbare war. Charnley's Intervention zu diesem Zeitpunkt stellte sich als entscheidend heraus. Er kam zurück auf sein Lieblingsthema des Reibungsmoments, baute ein Pendel-Test-Gerät, um einen Vergleich der Reibungskräfte am McKee Metall/Metall-Gelenk mit dem Charnley Metall/Polyäthylen-Gelenk durchzuführen. Im Verlauf dieses Tests kam die McKee Metall/Metall-Paarung zu einem abrupten Halt, während die Charnley Metall/Polyäthylen Ausführung weiter schwang. Dies deutete darauf hin, dass das hörbar größere Reibungsmoment der Metall/Metall-Paarung einen schnelleren Oberflächenverschleiß einleiten würde als die leisere Metall/Polyäthylen-Ausführung. Tatsächlich aber war es so, dass die leisere Metall/Polyäthylen-Paarung einen wesentlich höheren Verschleiß zeigte, der mit bis zum 100fachen Linearverschleiß im Vergleich zur Metall/Metall-Paarung gemessen wurde<sup>(13)</sup>.

Tausende von Chirurgen, die Wrightington besuchten, waren sofort von der Überlegenheit des Charnley-Gelenks überzeugt und das Metall/Metall-Gelenk wurde letztlich in den späten 1970er Jahren aufgegeben, als auch McKee und Ring auf die Metall/Polyäthylen-Paarung für ihre eigenen Hüftersatz-Modelle umstiegen.

### **Das Ende einer Ära**

Charnley starb in dem Glauben an die absolute Bestätigung seines Metall/Polyäthylen Gelenks. Mc Kee starb in dem Glauben, dass sein Metall/Metall-Gelenk zu Recht von der Metall/Polyäthylen-Paarung abgelöst wurde.

Der noch lebende Peter Ring war anfangs optimistisch hinsichtlich seines neuen Polyäthylen-Gelenks, sah aber im Lauf der Zeit seine Resultate zunichte gemacht durch von Polyäthylenabrieb verursachter Osteolysen, eine Komplikation, die mit seinen früheren Metall/Metall Gelenken kein Thema waren. Ring bedauerte sehr, dass er jemals die Metall/Metall-Paarung aufgab.

Zufriedenstellende Ergebnisse wurden veröffentlicht für die McKee Metall/Metall<sup>(14,15)</sup>, die Charnley<sup>(16)</sup> und die besten für die Ring Metall/Metall mit 5 % Revision nach 17 Jahren<sup>(17)</sup>.

### **Die Moderne Ära**

Es wird heutzutage akzeptiert, dass mit einer Charnley TEP völlig zufriedenstellende Erfolge bei älteren, inaktiven Patienten erzielt werden.

Die veröffentlichten Ergebnisse reflektieren die Qualität chirurgischer Operationstechniken mit guten Resultaten in Fachzentren (Fehlerquote von unter 1 % pro Jahr)<sup>(16,18,19,20)</sup>.

Von weniger guten Ergebnissen wird in Allgemeinen Krankenhäusern mit 9 % Revisionen nach 5 Jahren berichtet. Bei 27 % der Patienten in diesen Krankenhäusern wurden unzureichende Ergebnisse verzeichnet<sup>(21)</sup>.

(Trent Regional Arthroplasty Study)

### 1.2.1 Das Konzept des Hüftoberflächenersatzes

Bei einem Hüftoberflächenersatz werden die erkrankten/beschädigten Oberflächen des proximalen Femurs und des Acetabulums entfernt. Die Knochenoberflächen werden abgedeckt [Femurkopf] und ausgekleidet [Acetabulum] mit einer Metall/Metall-Gleitpaarung, die eine Mobilität des Hüftgelenks ermöglicht.

Aufgrund dieser konservativen OP-Technik [Oberflächenerneuerung anstatt Resektion des Knochens, wie bei der TEP] haben eine Reihe führender Orthopädischer Chirurgen sich dem Hüftoberflächenersatz zugewandt. Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben die Vorteile dieses Verfahrens und nennen die Orthopädischen Pioniere, deren Arbeit zu dem erfolgreichen Design der zur Zeit verwendeten Komponenten und Techniken beigetragen hat.

**Hüftoberflächenersatz war schon immer ein attraktives Konzept und die theoretischen Vorteile dieses Verfahrens sind:**

**Minimale Knochenresektion**

**Normale femurale Belastung**

**Vermeidung von „stress shielding“**

**Maximales natürliches Empfinden („maximum proprioceptive feedback“)**

**Wiederherstellung der ursprünglichen Anatomie:**

- **Offset**
- **Beinlänge**
- **Anteversion**

**Minimales Dislokationsrisiko**

**Einfache**

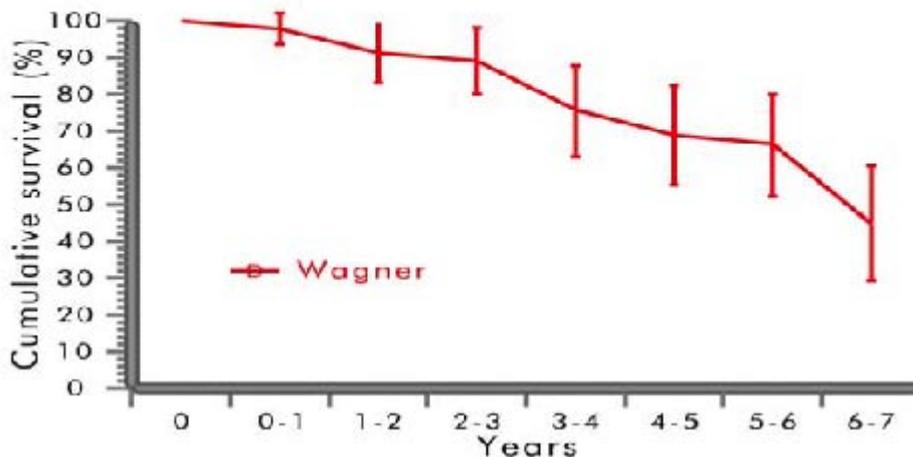
**Revisionen**

Sir John Charnley führte seinen ersten Hüftoberflächenersatz mit Teflon/Teflon-Gleitpaarung in den 1950er Jahren durch. Unglücklicherweise verschlissen die Teflon-Gleitflächen innerhalb von zwei Jahren. Das Problem mit solchen an den Hüftoberflächen auftretenden Materialfehlern verfolgte die Chirurgen und Ingenieure über die nächsten dreißig Jahre. Die 1970er Jahre brachten dann die nächste wesentliche Entwicklung auf dem Gebiet des Hüftoberflächenersatzes durch die Verwendung von Materialien, die für die TEP in dieser Zeit zur Verfügung standen.

Freeman<sup>(22)</sup> und Furuya<sup>(23)</sup> führten Hüftoberflächenersatz-Operationen mit Polyäthylen-Femur- und Metall-Acetabular-Komponenten durch und machten die Erfahrung mit nicht akzeptierbarem hohem Polyäthylenverschleiß. Aufgrund dieses extrem schlechten Verschleißverhaltens gingen Wagner<sup>(24)</sup> und Amstutz<sup>(25)</sup> zu Metallköpfen gegen Polyäthylen-Acetabular-Komponenten über, alle Komponenten fixiert durch Polymethylmethacrylat- („poly-methylmethacrylate“) Zement.

Der Wagner Metall/Polyäthylene-Oberflächenersatz wurde in Birmingham in den beiden Paarungen Metall/Polyäthylen und Keramik/Polyäthylen verwendet. Die Resultate waren sehr enttäuschend, mit Fehlerquoten von 55 % über 6 - 7 Jahre. Abb. 3 zeigt einen stetigen Abwärtstrend in der akkumulierten Überlebenskurve, die den Anstieg des Komponentenversagens durch den mit der Zeit zunehmenden Polyäthylenverschleiß durch Abriebpartikel anzeigt.

**Figure 3 Wagner Metal + Ceramic on Polyethylene Resurfacing Survival Rate**



**Überlebensrate von Wagner Metall+Keramik auf Polyäthylen-Oberflächenersatz**

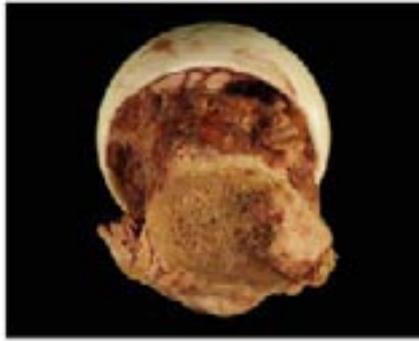
Die besonderen Probleme mit dem Wagner-Oberflächenersatz waren die Lockerung der Implantate und der Kollaps des Femurkopfes. Konfrontiert mit diesen extrem enttäuschenden Ergebnissen kamen viele Chirurgen zu der Ansicht, dass das Konzept des Hüftoberflächenersatzes versagensanfällig ist. Genauere Untersuchungen der Erscheinungsformen der Versager zeigten jedoch, dass es sich um Materialfehler und nicht um ein falsches Konzept handelte<sup>(26)</sup>.



**Figure 4 Wagner Device with Collapse of Femoral Head**

**Wagner Prothese mit Kollaps des Femurkopfes**

Das auf diesem Bild gezeigte Keramik-Femorale Wagner- Implantat stammt von einem Patienten, dessen Pfanne sich nach 9 Jahren lockerte, während das femurale Implantat noch einen soliden Festsitz zeigte.



**Figure 5 Wagner Ceramic Component**

**Wagner Keramikimplantat**

Dies wurde von Professor Archie Malcolm's Labor in Newcastle upon Tyne präpariert. Röntgenbildvergrößerungen der einzelnen Schnitte die vom Zement ausstrahlenden Trabekel („trabeculae streaming“), aber es sind besorgniserregende Löcher in der Femurkopfschubstanz zu erkennen.

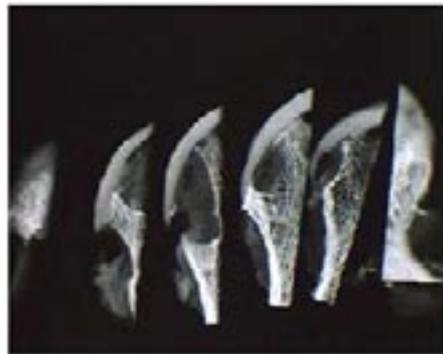
**Figure 6 Cross Section of Wagner Ceramic Component**



**Schnitt durch eine Wagner Keramik-Prothese**

Auf anderen Schnitten kommen ausgedehnte zystische Defekte zur Darstellung (Fig. 7)

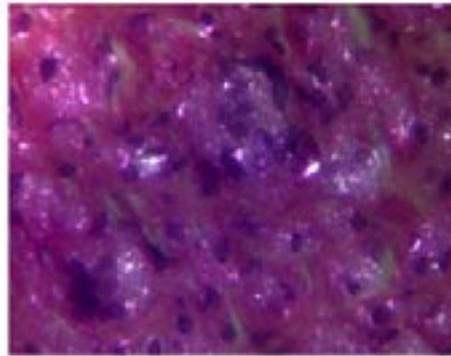
**Figure 7 Slices of Wagner Ceramic Component**



**Schnitte von Wagner-Keramik-Prothesen**

Die Histologie im Bereich des Knochenverlustes zeigt Makrophagen mit Polyäthylen-Ablagerungen. (Fig. 8)

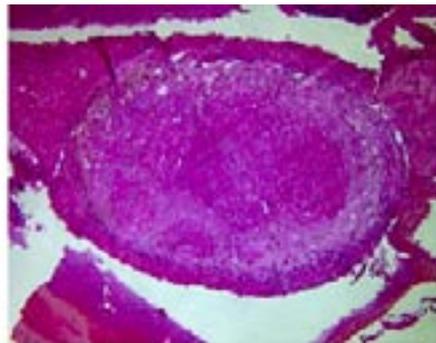
**Figure 8 Histology of Peri-Prosthetic Bone**



**Histologie des peri-prothetischen Knochens**

Granulome finden sich auf allen Schnitten des Femurkopfes. (Fig. 9)

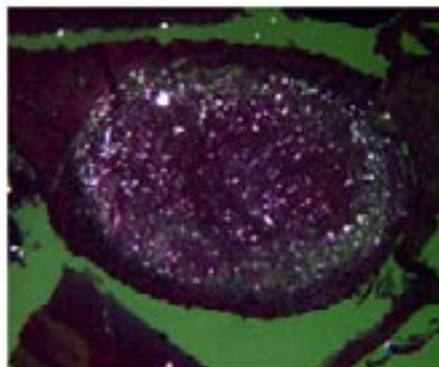
**Figure 9 Granulomata of Peri-Prosthetic Bone**



**Granulome des peri-prothetischen Knochens**

Unter dem Mikroskop mit polarisiertem Licht sind die Granulome mit Ablagerungen von zahlreichen Polyäthylen-Abriebpartikeln zu erkennen (Fig. 10). Dies zeigt klar, dass der Erosionsprozess im Femurkopf das Ergebnis der Osteolyse durch Polyäthylenabrieb ist.

**Figure 10 Polarised Light Microscopy of Granulomata**



**Granulome unter dem Polarisierungsmikroskop**

Wenn wir die Situation bei einem Hemi-Oberflächenersatz betrachten, der bei Patienten mit avaskularen Nekrosen mit intakter acetabularer Knorpelschicht durchgeführt wird, dann können wir das normale Erscheinungsbild eines zementfixierten femuralen Oberflächenersatzes ohne Polyäthylenabrieb sehen.

Langzeitergebnisse zeigen, dass diese Hemi-Oberflächenersatz-Implantate nicht durch Zerfall des Femurkopfes versagen. Grecula et al. berichten über eine Null-Lockerungsrate nach 15 Jahren mit der Hemi-Oberflächenersatzprothese.

### ***Das Ende der ersten Ära des Oberflächenersatzes***

Der Rückschluss aus den Experimenten mit Hüftoberflächenersatz in den 1970er und 1980er Jahren war der, dass die schlechten Resultate ihre Ursache in dem minderwertigen Material hatten, das für die Oberflächen-Implantate verwendet wurde.

Unter diesen für die frühen Implantate ausgewählten Materialien fanden sich keine Metall/Metall-Paarungen, und die Werkstoffe wie Polyäthylen und Teflon hatten eine exzessive Verschleißrate, die osteolytische Lockerung der Implantate einleitete.

Es war klar, dass man Polyäthylen nicht als Gleitmaterial für Hüftoberflächenersatz verwenden konnte, da die unausweichliche Anwendung von großen Femurköpfen für den Oberflächenersatz zu übermäßigem Polyäthylen-Verschleiß, Osteolyse, Lockerung und Kollaps des Femurkopfes führen würde.

Es musste ein Gleitmaterial gefunden werden, das sich als dauerhaft in der Anwendung für junge Patienten und auch für Gelenk-Implantate mit großem Durchmesser erweisen würde. Darüber hinaus war es wichtig, dass dieses Material sich für die Herstellung einer dünnwandigen Komponente eignet, um exzessive Resektion der wertvollen Knochensubstanz bei jungen Patienten zu vermeiden. Ironischerweise war derartiges Material erfolgreich für klinische Anwendungen über die letzten 30 Jahre eingesetzt worden, doch liegen keine umfangreichen Studien über die Anwendung für Oberflächenersatz vor.

### **2.2.2 Historische Metall/Metall-Gelenke**

Zwischen 1966 und 1987 führten sieben Chirurgen im Birmingham Royal Orthopaedic Hospital Metall/Metall-TEPs der Typen McKee, Stanmore und Ring durch (Fig. 11). Man konnte während der Praxis-Nachuntersuchungen nicht übersehen, dass die Hüften dieser Patienten sich außergewöhnlich gut bewährten, und insbesondere das Nichtauftreten von Osteolysen, wie sie gewöhnlich mit solchen Implantaten vorkommen. Es wurde festgestellt, dass bei jungen, aktiven Patienten, deren Implantate in Ordnung waren, keine Osteolysen auftraten.

Beispiele von Röntgenaufnahmen zeigen gut sitzende, lange überlebende Metall/Metall-Implantate von historischen Metall/Metall-TEPs.

**Figure 11 Radiographs of Historical Metal/Metal THR's**



**Röntgenaufnahmen von historischen Metall/Metall-TEPs**

Bei Patienten, deren Implantate sich lockerten, zeigten sich jedoch Zement-Abriebpartikel, und in diesen Hüften erzeugte der Zement-Abrieb genauso starke Osteolysen wie vom Polyäthylen-Abrieb bekannt.

Die interessantesten Patienten waren jedoch die mit einer unzementierten Metall/Metall – Ring–TEP. Es gab in Birmingham keinen einzigen Fall von Osteolyse, der auf diesen Implantat-Typ zurückgeführt werden konnte.

Fig. 12 zeigt Positionierungen von Implantaten, die heutzutage nicht mehr akzeptabel wären, aber die wichtigste Feststellung dazu ist die Tatsache, dass, obwohl diese Implantate eine Lebensdauer von mindestens zwanzig Jahren hatten, bei keinem der Patienten Osteolysen auftraten.



**Figure 12 20 Year + Follow-up Radiographs of Ring M/M THR**

Dies ist um so bemerkenswerter, da bei diesen glatten Chrom/Kobalt-Implantaten Weichteilgewebe am Knochen/Implantat-Interface präsent war. Es ist bekannt, dass sich bei Patienten offene Interface-Osteolysen als Ergebnis des Eindringens von Polyäthylen-Abrieb entwickeln, aber trotz der offenen Interfaces, die sich bei allen diesen Aufnahmen zeigen, entwickelte sich bei keinem einzigen dieser Patienten eine Osteolyse.



**Figure 13. Open Interfaces Ring Femoral and Acetabular Components**

**Offenes Interface bei Ring-Femur- und Acetabulum-Implantat**

Dadurch kam die Birmingham Chirurgengruppe zu dem Schluss, dass ohne das Auftreten von Abriebpartikeln anderen Ursprungs bei einer Metall/Metall-Gleitpaarung über einen Zeitraum von zwanzig Jahren keine Osteolysen auftreten.

Es wurde ihnen klar, dass alle theoretischen Vorteile des Hüftoberflächenersatz-Konzepts realisiert werden könnten, wenn dünne Metallschalen als Gelenkflächen verwendet werden. Dies würde jedoch eine Fertigungspräzision für die Metall/Metall-Gleitflächen erfordern, für die das Fachwissen nach der Einstellung der Metall/Metall-TEPs in den 1970er Jahren praktisch abhanden kam und damit eine hochqualitative Fixierung, die dauerhaft für junge Patienten wäre. Es wurde als unverzichtbar erachtet, dass die bewährten Metall/Metall-Gleitpaarungen mit einer gutartigen klinischen Krankengeschichte der Schlüssel zu der Spezifikation für den Metall/Metall-Hüftoberflächenersatz ist.

### **1.2.3 Midland Medical Technologies Ltd:**

#### **Erfahrungen mit dem Metall/Metall-Hüftoberflächenersatz**

Um die optimalen Bedingungen für die Metallgleitflächen der Birmingham Hüftoberflächen-Komponenten zu bestimmen, wurde eine Anzahl von Materialuntersuchungen durchgeführt. Neben einer ausführlichen Literaturreview beinhaltete diese Studie auch forensische Untersuchungen von langzeitüberlebenden, „klinisch bewährten“ Erste-Generation-Metall/Metall-Gelenkkomponenten und Laboruntersuchungen der tribologischen Eigenschaften von verschiedenen Metallzuständen. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über diese umfangreichen Untersuchungen.

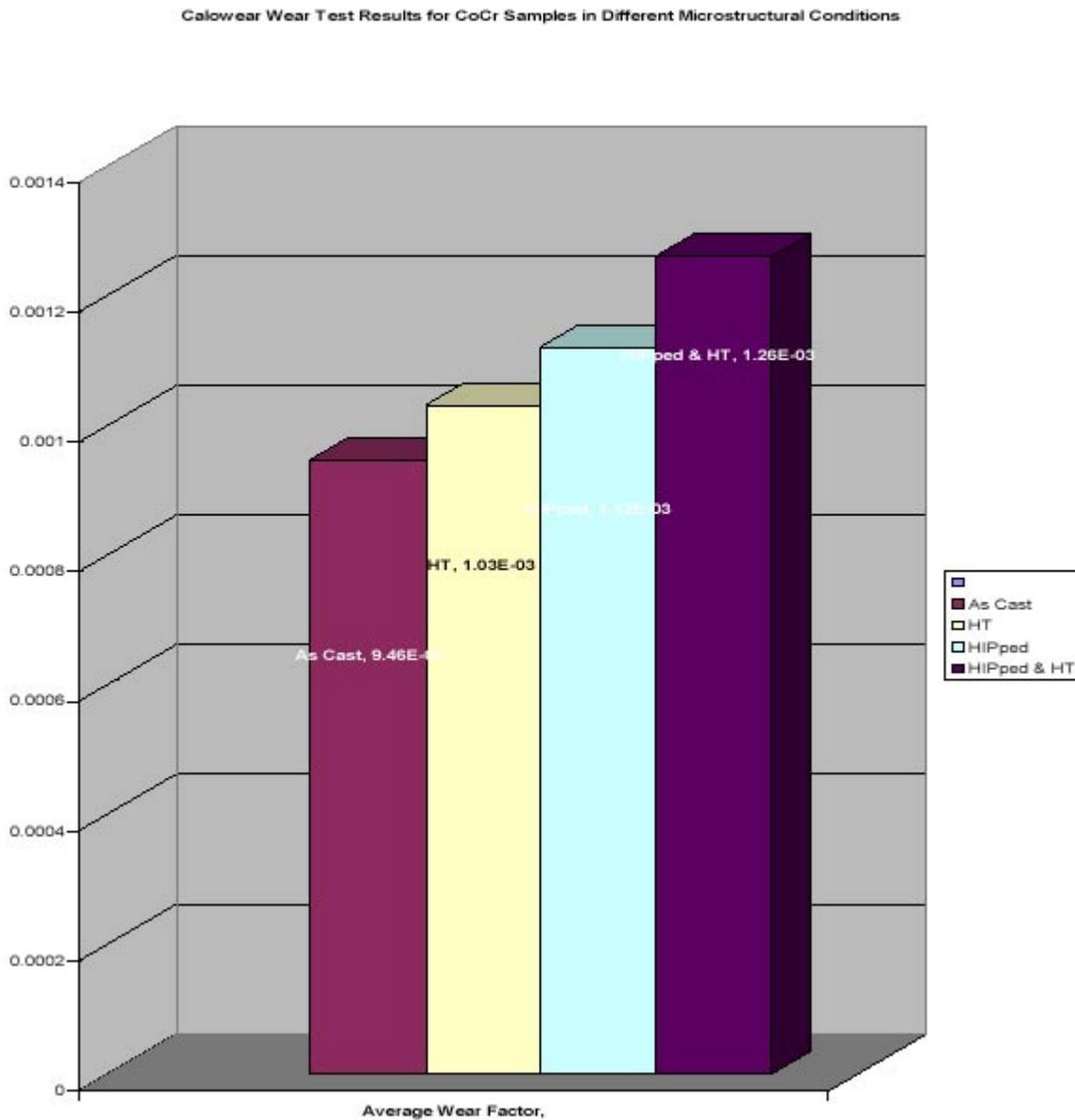
Materialwissenschaftler des Materials Research Institute der Sheffield Hallam University führten eine forensische Auswertung von langzeitüberlebenden, „klinisch bewährten“ Erste-Generation-Metall/Metall-Gleitpaarungen der Ring- und McKee-Produkte durch. Wie vorstehend beschrieben, erzielten diese Komponenten wahrscheinlich die längste Überlebensdauer von allen in der Restauration des Hüftgelenkes verwendeten Metall/Metall- Paarungen [d.h. über dreißig Jahre]. Sie

werden allgemein aufgrund ihrer Gebrauchstauglichkeit („functional acceptance“) als klinisch erprobt akzeptiert, und zeigen sehr niedrige Verschleißwerte und eine geringe Belastung des pathologischen Systems. Die Charakteristiken, die zu diesem Gleitpaarungserfolg beigetragen haben, wurden untersucht unter Verwendung von optischer Mikroskopie, Raster-Elektronen-Mikroskopie [REM] („Electron Scan Microscopy [SEM]“), Transmissions-Elektronenmikroskopie („Transmission Electron Microscopy [TEM]“) und durch Chemische Analysen. Diese Techniken wurden angewandt, um die Charakteristiken der BHR zu bestimmen. Man kam zu der Schlussfolgerung, dass „die beste Chance, die guten Ergebnisse der ursprünglichen Metall/Metall-Produkte der McKee und Ring Komponenten zu replizieren, die Verwendung von hochkohlenstoffhaltigen Stahls [über 0,25 % Kohlenstoff], („high carbon alloy“), hergestellt in der unbehandelten „As-Cast“-Form wäre. Dadurch wird eine Mikrostruktur mit groben Primärkarbid über die ganze Matrix erreicht“<sup>(28)</sup>. Diese Beobachtungen wurden durch eine ähnliche Studie an einer größeren Gruppe von Erste-Generation-Prothesen bestätigt<sup>(2)</sup>.

Als weiterer Nachweis der Gleitpaarungs-Spezifikation wurde eine ausführliche Untersuchung des Verschleißverhaltens und der tribologischen Eigenschaften von Kobalt-Chrom-Legierungen durchgeführt. Unterstützt durch 54 Referenz-Publikationen ergab die Tribologie-Untersuchung von Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen, dass „ein statistischer Unterschied (bei 90 % Aussagewahrscheinlichkeit) in dem Verschleißverhalten von unterschiedlichen Materialien entdeckt werden konnte. In diesem Test zeigte das unbehandelte Material einen deutlich geringeren Verschleiß als die vergüteten - HT [heat treated], heiß-isostatisch gepressten – HIPped [hot isostatically pressed] und die vergüteten & heiß-isostatisch gepressten – HIP&HT [hot isostatically pressed & heat treated] Materialien“<sup>(29)</sup>.

Die Ergebnisse sind in Figure 14 beschrieben [Calowear Verschleißtestergebnisse für CoCr-Muster in verschiedenen mikrostrukturellen Zuständen]. Im gleichen Bericht zeigten „pin on disc“ Tests, dass im „As-Cast“- Zustand die niedrigsten Verschleißraten erreicht werden. Statistisch signifikante Werte wurden jedoch nicht bestätigt.

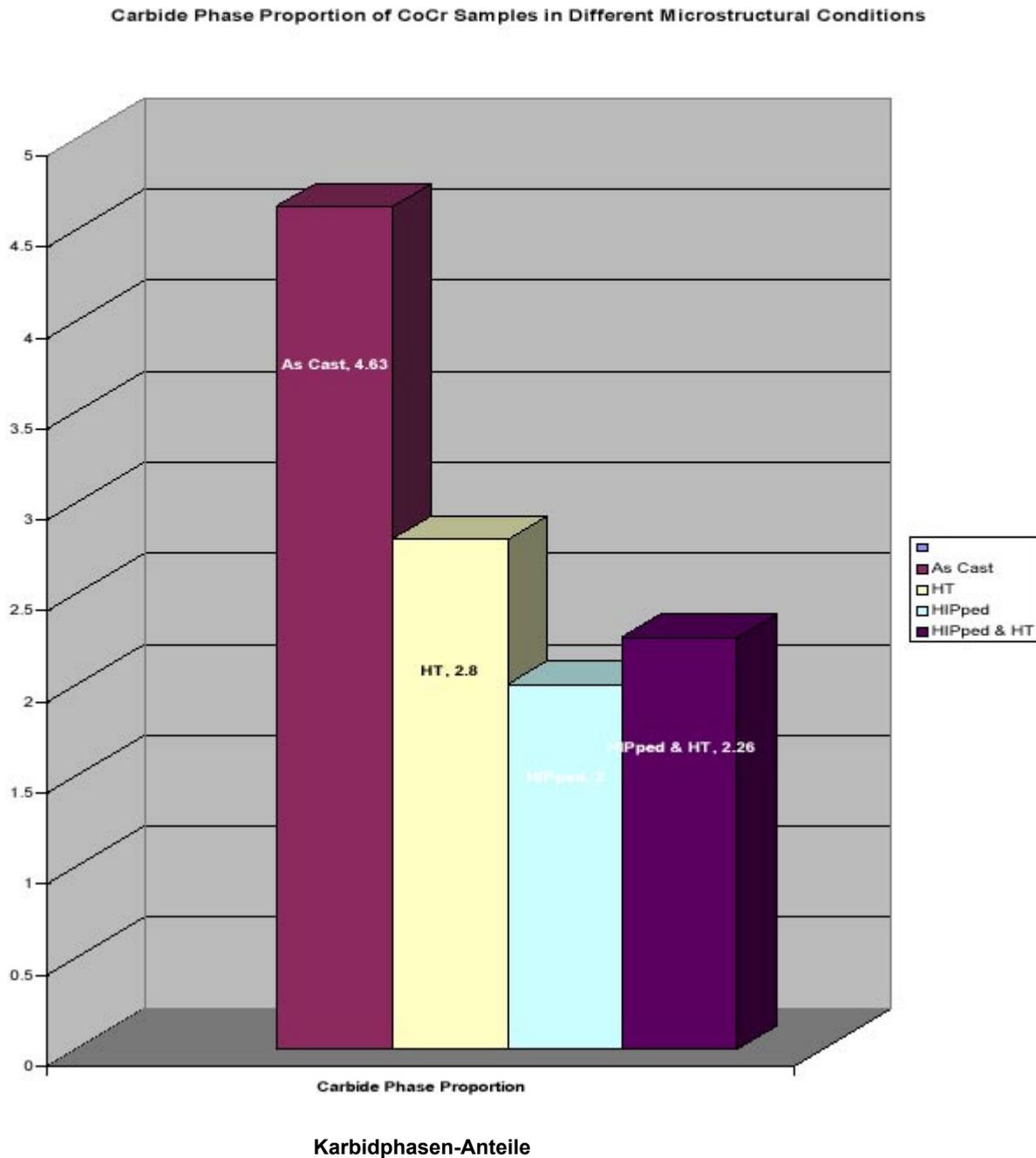
**Figure 14. Calowear Wear Test Results ( $\text{mm}^3/\text{Nm}$ )**



**Calowear Verschleißtestergebnisse ( $\text{mm}^3/\text{Nm}$ )**

Wenn die ermittelten Verschleißraten  $k_{\text{calowear}}$  [ $\text{mm}^3/\text{N}^{-1}\text{m}^{-1}$ ] der Testproben mit ihrem respektiven Karbidvolumenanteilen [„phase proportions“] verglichen wurden, dann zeigte sich eine lineare Relation, die den Zusammenhang zwischen der Mikrostruktur und der Verschleißfestigkeit bestätigte. Figure 15 zeigt die mit „image pro-plus“ gemessenen Karbidphasenanteile [Karbidphasenanteile von CoCr-Proben in verschiedenen Mikrostrukturzuständen].

Figure 15. Carbide Phase Proportions (%)



Mit diesen Studien wurde nachgewiesen, dass die Verschleißfestigkeit der „As-Cast“-Mikrostruktur von CoCrMo-Legierungen ein überlegenes Verschleißverhalten im Vergleich zu den durch Nach-Guss („Post-Cast“)-Wärmebehandlung gebildeten, untersuchten Mikrostrukturen. Der „As-Cast“ mikrostrukturelle Zustand ist zweiphasisch mit einer harten Karbidphasen-Schicht auf der Matrixmaterialmasse. Es ist ausführlich darüber berichtet worden, dass die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, wie Zugfestigkeit oder Ermüdungsfestigkeit durch Wärmebehandlung dieser Legierung erreicht werden kann. Es zeigte sich, dass durch die Wärmebehandlung die Mikrostruktur der Legierung durch eine erhebliche Modifizierung der Karbidphasen-Morphologie verändert wurde. Die Modifikationen variieren mit einer Tendenz zur Verfeinerung der Karbidgröße durch Auflösung der Chrom- und Molybdänanteile durch eine Mischkristallbildung („refinement of the carbide size through dissolution of the chromium and molybdenum through solid state solution“).

Durch die Untersuchung der Verschleißbilder an explantierten Komponenten und Verschleißtestverfahren an diesen Werkstoffen in ihren verschiedenen mikrostrukturellen Zuständen wurde nachgewiesen, dass Veränderungen der Karbid-Morphologie zur Erzielung von verbesserten mechanischen Eigenschaften die bio-tribologischen Eigenschaften reduziert, was zu einer geringeren Verschleißfestigkeit führt. Die „As-Cast“-Karbid-Morphologie ist der mechanisch stabilste Zustand und verringert mit seinem Volumen-Anteil den Adhäsionsverschleiß des Matrix auf Matrix-Kontakts der zwei gegeneinander gleitenden Oberflächen. Es wurde berichtet, dass der abrasive Verschleiß den typischen Mechanismus für die Metall/Metall-Gleitpaarung darstellt, aufgrund der Erzeugung von ‚Drittkörper-Partikeln‘, die von den scharfen Karbidspitzen während der ‚Einlaufphase‘ abbrechen [typisch 500.000 bis 1.000.000 Zyklen]. Nach dieser Phase wird das Karbid fast bündig mit dem umgebenden weicheren Matrixmaterial mit dominanten ‚Fremdkörper‘-Markierungen der Oberflächentopographie.

Die Ergebnisse der unabhängigen Verschleißstudien an der Sheffield Hallam University wurden unterstützt durch die Ergebnisse von Untersuchungen von Clemow und Daniel [1979], Park, McKellop, Chan & Chiesa [1999], Wang, Yue, Bobyn, Chan & Medley [1999] und bestätigt durch die Berichte von Schmidt, Weber & Schon [1996], Chan, Medley, Bobyn, Krygier, Yue & Tanzer [1997], Que [1998], Del Corso (Carpenter Technology Corp.) [1998], Scott [1998] und Rieker, Kottig, Schon, Windler & Wyss [1998], die alle als geachtete Autoren auf diesem Gebiet gelten.

*(Individuelle Referenzen für diese Autoren wurden nicht genannt).*

Das Design der modernen Hüftoberflächenersatz-Typen begann in 1989, und die erste Implantation wurde im Februar 1991 durchgeführt. Über die folgenden drei Jahre wurden drei Befestigungsmethoden sowohl für die Acetabulum- als auch die Femurseite eingesetzt, um die optimale Fixierungstechnik zu ermitteln. Am Ende dieser Test-Studie wurde klar, dass hydroxylapatitbeschichtete Pfannen und zementierte Femurkomponenten die besten Ergebnisse zeigten<sup>(30)</sup>.

Hydroxylapatit auf glatten Komponentenoberflächen ist eine bewährte Fertigungsmethode für eine Reihe von orthopädischen Erzeugnissen, aber derzeitige Erfahrungen deuten darauf hin, dass Hydroxylapatit auf einer glatten Oberfläche sich möglicherweise über einen längeren Zeitraum als nicht beständig herausstellt, da das Hydroxylapatit resorbiert wird<sup>(31)</sup>. Hydroxylapatit auf einer porösen Oberfläche bringt den Vorteil eines beschleunigten Einwachsens der Knochensubstanz. Nach der Resorption des Hydroxylapatits ergibt sich eine dauerhafte biologische Fixierung durch das fortschreitende Einwachsen des Knochenmaterials in die poröse Oberflächenstruktur. Die Verbindung einer integriert gegossenen, porösen Oberfläche mit einer HA-Beschichtung der BHR Prothese gewährleistet eine exzellente Pfannen-Befestigungstechnik.

Es war klar, dass einige der frühen McKee/Farrar Fehlschläge auf unzureichender Fertigungstechnik beruhten, was zu unterschiedlichen Graden von Kongruenz führte, die in einigen Fällen exzessiv hohen Reibungsverschleiß und Lockerung der Implantate verursachte.

In der modernen Ära der Metall/Metall-Gelenke kommt die bestmögliche Technologie zur Anwendung, um nahezu perfekte Gleitpaarungen zu erreichen, wie sie in den Ring-Prothesen zu finden waren, wo Rundheits- und sphärische Formtreue im unteren einzahligen Mikron-Bereich erreicht werden. Bei der BHR wird eine Rundheitstoleranz innerhalb von  $2\mu$  erreicht, ein Wert, der um Größenordnungen besser ist als bei der konventionellen TEP. Die Oberflächenrauigkeit liegt deutlich innerhalb des ISO-Standards für konventionelle TEPs.

Die Spezifikation der Gleitpaarung, nach der die Fertigung der BHR-Prothese erfolgt, steht im direkten Zusammenhang mit den „First Generation“ Implantat-Paarungen, die eine nachgewiesene klinische Erprobung aufweisen<sup>(32)</sup>. Deshalb wird die BHR direkt aus hochkohlenstoffhaltigem Stahl im „As-Cast“-Zustand gefertigt. Klinische Erfahrung hat gezeigt, dass konventionelle Fertigungsmethoden von porösen Oberflächen [plasmagesprühtes Titanium und gesinterte Kügelchen] nur eine schwache mechanische Anbindung an das Substrat-Material erzeugen<sup>(33)</sup> und Partikelablösung hervorrufen können. Das acetabulare BHR-Implantat bringt auch Vorteile für die Pfannenfixierung durch eine kugelförmig-(beaded)poröse, konvexe Oberfläche<sup>(34)</sup>. Die in einem Stück („integral“) gegossene Oberfläche macht eine Wärmebehandlung [wie typischerweise bei Plasma- und gesinterten Oberflächen-Sprühprozessen

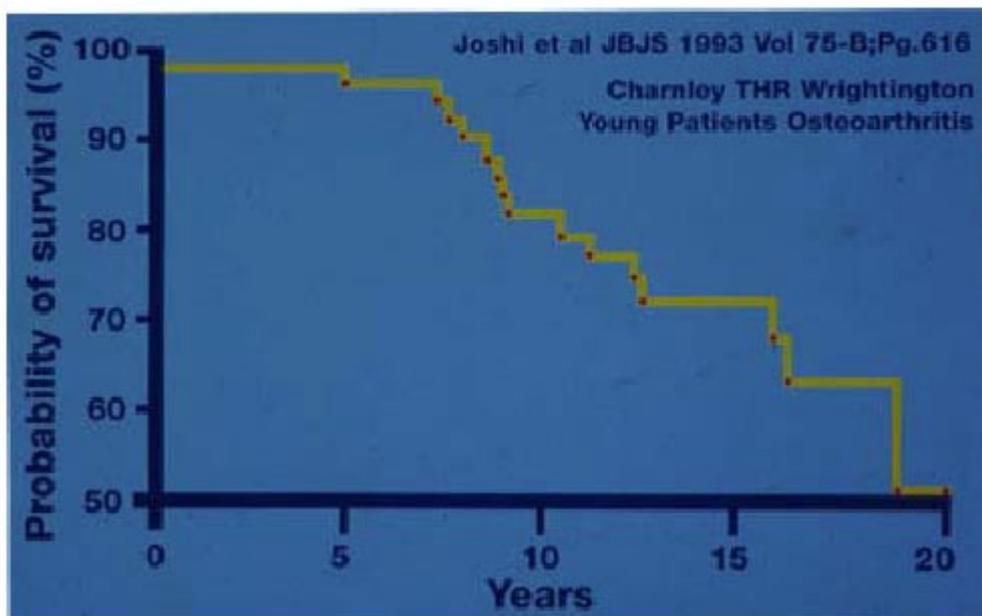
verwendet] überflüssig, wodurch eine Veränderung der „As-Cast“-Mikrostruktur vermieden wird. Wie vorhergehend beschrieben, beeinträchtigt die Wärmebehandlung dieses Materials seine tribologischen Eigenschaften, was zu einer Verminderung der Verschleißfestigkeit führt.

### 3.3 Problembeschreibung

Äußerst problematisch sind junge Patienten mit arthritischer Hüfte, mehr noch männliche Patienten (höhere Lockerungsrate mit TEP)<sup>(4)</sup>, die einer körperlichen Arbeit nachgehen und Sport treiben oder andere physische Aktivitäten ausüben wollen, um gesund zu bleiben. Das 20 - 30%ige Versagen innerhalb 10 Jahren nach der Operation von Patienten unter 55, das im Schwedischen Hüftregister erfasst ist, erfordert Revisionsoperationen. Es ist klar erkennbar, dass diese Prozedur nicht für diese epidemiologische Gruppe geeignet ist. Es wurde festgestellt, dass die Überlebensrate des Birmingham Hip Resurfacing nach 4 Jahren im Vergleich zu den im Schwedischen Hüftregister aufgeführten Hüftendoprothesen überlegen ist. Diese Beobachtungen über die Erfordernisse von Revisionsoperationen [sozial-ökonomisch] werden im **Abschnitt 3. Kosteneffizienz** behandelt.

Die besten Hüftersatzergebnisse mit einer vergleichbar jungen Patientengruppe sind vom Wrightington Hospital veröffentlicht worden<sup>(35)</sup>. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Prozedur zeigt die Grafik in Figure 16.

Figure 16 THR Probability of Survival



Hüft-TEP-Überlebenswahrscheinlichkeit

Falls die am schwersten behinderten Patienten mit Rheumatoider Arthritis und anderen Behinderungszuständen für die Analyse nicht berücksichtigt werden und nur Patienten mit Osteoarthritis erfassen, dann zeigen die Ergebnisse an dem Zentrum der Exzellenz („premier centre of excellence“) eine 50%ige Revisionsrate nach 19 Jahren. Mehrere Berichte enthalten jedoch schlechtere Resultate bei jungen Patienten, und die jungen, aktiven Patienten mit einer arthritischen Hüfte werden von den Chirurgen weltweit als das Problem erkannt.

## Was machen die Chirurgen mit dem jungen, aktiven Patienten?

Dem Beispiel Charnley's folgend und die Probleme des Hüftersatzes in dieser Gruppe erkennend, ist die erste Option die, solange wie möglich abzuwarten. Es wird den Patienten geraten, ihre berufliche Beschäftigung in eine weniger körperlich beanspruchende zu ändern. Dies ist jedoch nicht immer so einfach, und daher die allgemeine Erfahrung, dass junge Patienten mit arthritischen Hüften nicht mehr länger arbeiten können. Die sozialen Konsequenzen für ihre Familien sind erheblich, mit tiefgreifenden wirtschaftlichen Folgen für den Staat.

Als Versuch, den Schmerz zu unterdrücken, wird Patienten empfohlen, entzündungshemmende Medikamente einzunehmen. Diese Medikamente kosten Geld, und sie führen zu einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen. Die üblichen Probleme sind gastrointestinale Komplikationen, die von Verdauungsschwierigkeiten bis hin zu Geschwüren, Blutungen, Magenwand- oder Perforation des Zwölffingerdarms und Strikturen des Dünndarms führen. Es kommt häufig vor, dass Patienten unter entzündungshemmender Medikation für Hüftarthritis mit einer oberen GI-Blutung als Notfälle in das Krankenhaus eingeliefert werden. Andere Komplikationen sind Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz und Nierenschäden.

Die lokalen Auswirkungen der Langzeiteinnahme von entzündungshemmenden Medikamenten auf die osteoarthritische Hüfte sind schwerwiegend,<sup>(36), (37), (38), (39)</sup> mit destruktiver Arthritis, die ein erhebliches Problem für diese jungen Patienten bedeuten (Fig. 17). Es gibt auch Hinweise dafür, dass die Langzeitverabreichung dieser Medikamenten Knochenzerstörung an der arthritischen Hüfte verursachen kann, die die Knochenintegrität soweit verschlechtert, dass ein künftiger chirurgischer Eingriff sich als problematisch erweisen könnte. Die Konsequenzen des peri-artikulären Knochenschadens bei diesen Patienten, die eine Fixierung der Hüftprothese brauchen, sind offenkundig.

**Figure 17 Radiograph Showing Bone Destruction in the Arthritic Hip**



**Röntgenaufnahme einer Knochenbeschädigung in der arthritischen Hüfte**

Als abschließende Komplikation ist zu erwähnen, dass Patienten unter entzündungshemmender Medikation starke Wundblutungen während der Hüftersatzoperation zeigen. Die entstehenden Hämatome erhöhen das Risiko von tiefen Infektionen. Die am Ende nicht mehr zu ertragenden Schmerzen und die Behinderung veranlassen den Chirurgen, TEP für junge Patienten einzusetzen. Um die Lebensdauer der Prothese zu verlängern, werden die Patienten angehalten, keinen Sport zu treiben und keine manuellen Arbeiten zu verrichten. Die damit verbundenen Kosten der Versorgung und Behandlung dieser Patienten werden im Abschnitt **3. Kosteneffizienz** behandelt.

Nicht ohne Grund haben Chirurgen und Entwicklungsingenieure versucht, den konventionellen Hüftersatz

für den Einsatz in aktiveren Patienten zu verbessern. Man konzentrierte sich bei diesen Designänderungen darauf, die Befestigung der Komponenten und das Verschleißverhalten der beweglichen Teile zu verbessern.

Die Attraktivität der Metall/Metall-Hüftoberflächenenerneuerungstechnologie ist darin zu sehen, dass sie konservative Chirurgie mit etablierten, klinisch erprobten Materialien verbindet.

Andere mit dem Operieren an jüngeren Patienten verbundene Probleme werden weiter in den folgenden Abschnitten diskutiert.

### **1.1.1 Exzessive Entfernung von Knochensubstanz**

Eine Tatsache, von der ein Chirurg überzeugt sein kann, wenn er an einem jungen aktiven Patienten eine TEP durchführt, ist die frühere oder spätere Notwendigkeit einer Revisionsoperation. Wenn diese Revision dann durchgeführt wird, hat man es mit Knochensubstanzverlust (shortage of bone) zu tun, wodurch eine Knochen transplantation erforderlich wird. Dafür werden typischerweise 3 bis 6 Femurköpfe benötigt, mit einem Kostenaufwand von £ 250 pro Femurkopf.

Revisionskomponenten für komplizierte Fixierung bei erheblichem Knochenverlust sind mitunter erforderlich und verursachen einen erheblichen Kostenanstieg im Vergleich zur primären TEP. Es erscheint daher als Fehler in der Gesamtkonzeption, wenn bereits bei der Primär-TEP, insbesondere bei jungen Patienten, so viel Knochensubstanz entfernt wird.

### **1.1.2 Dislokation**

Dislokationsraten von 3 – 4 % werden in der Literatur als üblich nach TEP-Operationen genannt<sup>(10,11)</sup>. Diese Dislokationsraten verdeutlichen das Problem mit der Wiederherstellung der Anatomie des Patienten unter Verwendung einer begrenzten Anzahl von kommerziell erhältlichen Standard-Hüftersatz-Prothesen. Dies betreffend ist es besonders schwierig, das „offset“ bei großen männlichen Patienten wiederherzustellen. Verringerte Prothesen-Kopfgrößen stellen nach der Ansicht der Birmingham-Chirurgengruppe ein nicht vermeidbares Problem mit Dislokationen bei der TEP dar. Dies ist jedoch umstritten<sup>(40)</sup>, und wenn Kopfgrößen im Bereich von 22 bis 30 mm in Betracht kommen, sind keine Unterschiede in der Dislokationsrate festzustellen. Ersetzt man jedoch den Femurkopf des Patienten durch eine Prothese der gleichen Größe (38 - 58 mm), worauf nachfolgend noch eingegangen wird, ist eine sehr niedrige Dislokationsrate festzustellen. Nach über 7.200 BHR-Implantationen wurde bis dato nur von einer Dislokation berichtet, was einer Quote von 0,01 % entspricht.

Wenn Dislokation nach einer TEP auftritt, erfordert das einen erneuten stationären Krankenhausaufenthalt, eine erneute Narkose, eine unbestimmte Zeit unter Traktion im Bett (bis zu drei Wochen), eine Versorgung mit einer Orthese zur Verhinderung einer Hüftgelenksluxation („hinged orthosis“) und eine ambulante Physiotherapie-Behandlung zur Kräftigung der Muskulatur. Für eine kleinere Zahl von Patienten, bei denen erneute Dislokationen auftreten, ist eine erneute stationäre Behandlung erforderlich, und am Ende wird dann eine Revisionsoperation - oftmals mit fraglichem Erfolg - durchgeführt. All dies führt zu Kosten für das Staatliche Gesundheitswesen und zu unvermeidbaren ökonomischen und sozialen Belastungen für den Patienten.

### **1.1.3 Thrombembolische Komplikationen**

Die TEP-Implantation hat die höchste thrombembolische Komplikationsrate von allen chirurgischen Eingriffen. In der bis dato ausführlichsten Studie hat Gardecki täglich Fibrinogentests an Patienten nach TEP sowie eine Venendarstellung durchgeführt, um positive Resultate zu bestätigen. Bei 92 % der Patienten trat nach der TEP eine tiefe Venenthrombose auf<sup>(41)</sup>.

Eine tiefe Venenthrombose verlängert die stationäre Behandlung um durchschnittlich 5 Tage, während eine Lungenembolie einen zusätzlichen Krankenhausaufenthalt von 7 Tagen erfordert<sup>(42)</sup>. Glücklicherweise entwickeln nur wenige TEP-Patienten eine Lungenembolie mit Todesfolge, aber stationäre Wiederaufnahme von Patienten mit nicht-fatalen Lungenembolien und geschwollenen Beinen infolge tiefer Venenthrombose [„Deep Vein Thrombosis“ - DVD] ist nicht ungewöhnlich. In einer Analyse von 7.547 TEPs bestätigten Seagroatt et al., dass 208 Patienten innerhalb von 28 Tagen nach ihrer Operation als Notfälle wieder in das Krankenhaus eingewiesen werden mussten. Von diesen 208 wurden 54 wegen DVD oder Lungenembolie aufgenommen<sup>(43)</sup>. Das postthrombotische Syndrom und Geschwüre an Beinen und Füßen werden als Spätkomplikationen betrachtet. Diese Komplikationen treten oftmals nicht vor Ablauf von 5 bis 10 Jahren nach dem akuten Ereignis auf, aber wenn sie auftreten, bleiben sie über eine unbestimmte Zeit<sup>(44)</sup> akut. Diese Komplikationen verursachen ganz offensichtlich Kosten für das Staatliche Gesundheitswesen.

#### **1.1.4 Beinverlängerung nach einer Hüft-TEP**

Die Beinverlängerung ist eine Folge des Bestrebens der Chirurgen, durch eine Muskelstraffung eine postoperative Dislokation zu vermeiden. Love & Wright<sup>(45)</sup> berichteten über Beinverlängerungen von 15 mm in 18 % der Fälle, Williams und Reckling<sup>(46)</sup> 16 mm und Turula<sup>(47)</sup> 9 mm. 27 % aus den beiden letzten Studien benötigten einen Schuhausgleich am anderen Bein.

In der Vergangenheit akzeptierten die Patienten das Tragen eines solchen Schuhausgleichs, aber in den letzten Jahren haben sie sich dem von den USA bekannten Trend, Schadenersatz zu fordern, angeschlossen und oftmals Prozesse angestrengt. Dies führt zu unausweichlichen finanziellen Belastungen für das Gesundheitswesen.

Wie nachfolgend beschrieben ist es geradezu unmöglich, dass eine Beinverlängerung durch einen Hüftoberflächenersatz entsteht.

#### **1.1.5 Propriozeption („Fremdkörpergefühl“) und Funktion**

Patienten sind dankbar für die durch den Hüftersatz gewonnene Schmerzfreiheit, empfinden jedoch, dass die implantierte Hüfte sich weder wie eine normale Hüfte anfühlt noch wie eine solche funktioniert. Bemerkungen wie „Das ist nicht ein Teil meines Körpers“ sind durchaus an der Tagesordnung. Obwohl diese Beobachtungen selbstverständlich subjektiv sind, war die Birmingham Chirurgengruppe davon beeindruckt, dass Patienten nach einem Hüftoberflächenersatz nicht von solchen Gefühlen berichteten und dass viele Patienten wieder zum Freizeitsport, manche sogar zum Leistungssport zurückkehrten.

Patienten mit Hüftoberflächenersatz haben an Sportveranstaltungen teilgenommen, wie die Fußball-Weltmeisterschaft 1998, den London Marathon, Judo, Badminton und Senioren-Squash-Weltmeisterschaften. Der wohl interessanteste Vergleich ist der zwischen Patientengruppen mit Hüftoberflächenersatz und TEP. In fast allen Fällen ist den Angaben der Patienten zu entnehmen, dass die mit Oberflächenersatz sich „normaler und stärker“ fühlen als die mit TEP.

#### **1.1.6 Lockerung und Osteolyse**

Die Lockerung der Komponenten hat sowohl eine mechanische als auch biologische Ursache. Die Resektion des Femurkopfes und eines Teils des Femurhalses bei der traditionellen Hüftprothese hat unausweichlich zur Folge, dass der Belastungspunkt und der Befestigungspunkt des Schaftes nicht übereinstimmen, was zu hohen Biege- und Torsionsmomenten der Femurkomponente führt. Bei dem Oberflächenersatz stimmt der Belastungspunkt mit dem Befestigungspunkt auf der femuralen Seite überein. Von der acetabularen Seite ist bekannt, dass das Acetabulum eine bewegliche Struktur hat. Bei zementierten Pfannen ist es möglich, dass eine solche Mikrobewegung unausweichlich zur Bildung einer Pseudomembrane an der Zement-Knochen-Schnittstelle führt.

In einer Autopsiestudie der Charnley-Hüft-TEP fand Malcolm<sup>(31)</sup> heraus, dass jede einzelne zementierte acetabuläre Komponente histologisch gesehen gelockert war, mit einer Pseudomembrane an der Zement-Knochen-Schnittstelle. Unzementierte poröse durch Einwachsen fixierte Acetabulum-Komponenten könnten mit Sicherheit als eine Lösung dieses Befestigungsproblems angesehen werden. Zwei Autopsiestudien haben ein Einwachsen des Knochens und eine solide Fixierung der unzementierten Pfannenkomponente bewiesen. Auf der anderen Seite bringt unzementierte TEP jedoch erhebliche Probleme mit sich. Es zeigte sich, dass die Verwendung von unzementierten Pfannen den Polyäthylenabrieb der Auskleidung verdoppelt<sup>(50)</sup>. Während sich die Osteolyse bei dem zementierten Acetabulum etwa linear zu der Komponentenlockerung verhält, stellt sich die Osteolyse bei unzementierten Pfannen spät ein, verbunden mit erheblichem Knochensubstanzverlust an der acetabulären Basis.

Während dies in den USA weitgehend erkannt wurde<sup>(51,52)</sup>, ist die Erscheinung von Osteolyse in Großbritannien jetzt erst gerade mal zu verzeichnen, und sie wirft erhebliche Revisionsprobleme für die Zukunft auf. Durch die Verwendung von unzementierten „Einwachs-Pfannen“ stellt die Fixierung kein Problem dar. In Zukunft werden keine Osteolysen erwartet, da kein Polyäthylen verwendet wird und die Metall/Metall-Paarung auf über 40jährige problemlose klinische Resultate zurückblicken kann.

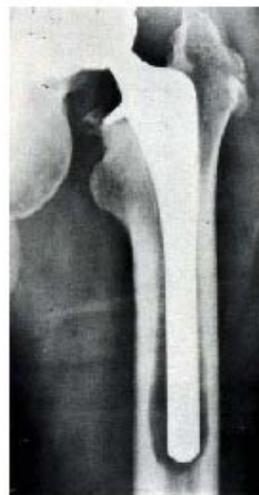
Osteolysen am Femur können sowohl linear als auch fokal auftreten.

Bei zementierten femoralen Implantaten dominiert das lineare Erscheinungsbild, das sich klinisch und im Röntgenbild als Lockerung darstellt. Prothesenlockerung ist die hauptsächliche Versagensursache der Charnley TEP bei jungen Patienten<sup>(4)</sup>. (Fig.18)



**Figure 18 Loose Charnley THR**

**Lockerung der Charnley TEP**



**Figure 19 Distal Osteolysis with Uncemented Harris Galante Stem**

**Distale Osteolyse bei unzementiertem Harris Galante-Schaft**

Bei unzementierten Femur-Komponenten dominiert das fokale Erscheinungsbild der Osteolyse (Fig.19). Es wurden von 10jähriger Lebensdauer für 68 % bei der PCA- und 69 % beim Harris/Galante-Typ berichtet, wobei das klinische oder das röntgenologische Versagen den Endpunkt bestimmte.<sup>(53)</sup>

Polyäthylenpartikel, die meisten von einer submikronen Größe und in der Makrophage eingebettet, wurden als die Hauptursache für die Osteolyse identifiziert. Sie lösen eine komplexe zelluläre Antwort aus, unter anderem in der Freisetzung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren und führen

letztendlich zur Resorption von Knochen, hauptsächlich durch Osteoklasten<sup>(54)</sup>.

Röntgenologische Nachweise von Implantatlockerung sind ein weiterer Hinweis auf ein bevorstehendes Versagen. Es wurde berichtet, dass die Erkennung und Messung der postoperativen Migration der Implantate auch als Frühwarnzeichen für ein sich anzeigendes Versagen dienen kann. Freemann berichtete<sup>(55)</sup>, dass distale Migrationen am femoralen Implantat von 1,2 mm/Jahr oder mehr in den ersten beiden Jahren zu einer Versagerquote bei diesen TEPs mit einer Spezifität von 86 % und einer Sensitivität von 78 % führten. Dies würde eine Revision erforderlich machen. Eine Migrations-Studie für die BHR unter Verwendung einer RSA (Röntgenstereometrische Analyse) wurde von Arne Lundberg in Schweden durchgeführt. Die ersten Kontrollergebnisse nach einem Jahr zeigten eine durchschnittliche Migrationsrate von unter 0,03 mm [SD 0,146]<sup>(56)</sup>. Diese geringen Anzeichen von Migration im Frühstadium lassen darauf schließen, dass bei der BHR keine Lockerung durch distale Migration auftreten wird, so, wie sie von TEPs berichtet werden, und damit verringert sich auch das Risiko einer aseptischen Spätlockerung nach Primärimplantation. Die Migrationsrate von 0,05 mm [SD 0,096] beim acetabularen BHR-Implantat deutet auch auf eine gute Langzeitfixierung hin.

Die RSA-Studieninitiative für die Früherkennung steht im Einklang mit den Empfehlungen der NICE-Richtlinien für die weitere Forschung über die Auswahl von Hüftprothesen, wie sie in dem im März 2000 herausgegebenen Dokument über primäre TEP veröffentlicht wurden<sup>(5)</sup>.

### **7.7.7 Stress Shielding**

Stress Shielding des proximalen Femurs tritt auf, wenn der Metallschaft einer konventionellen Hüft-TEP implantiert wird. Es liegen neuerdings Berichte vor, die von einem 30 – 40%igen Knochenverlust nach einer TEP mit Schaft<sup>(57,58)</sup> sprechen.

Es ist nicht bekannt, ob dieser femurale Knochenverlust zu Lockerungen der femoralen Komponente einer TEP beiträgt, aber wenn die Revisionsoperation erforderlich wird, dann addiert sich der von der Primäroperation und von der Osteolyse und Lockerung verursachte Knochenverlust noch zu dem durch Stress Shielding hervorgerufenen Knochenverlust.

Mit dem Oberflächenersatz entsteht eine Belastung des natürlichen Femurkopfes. Es ist kein Stress Shielding im proximalen Femur festzustellen.

Eine wissenschaftliche Erklärung des Stress Shieldings nach TEP, von Rik Huiskes, ist enthalten, um das potentielle Problem mit TEPs zu erläutern.

Nach einer TEP übernimmt der Schaft einen Teil der Belastung der Kortizes. (Mittel-frontaler Schnitt durch 3-D F.E.-Modell) (Fig. 20)

**Figure 20 Schematic Model of Huiskes Stress Shielding Explanation**



**Schematisches Modell zur Erklärung des Huiskes Stress Shieldings**

Osteopenie infolge Stress-Shielding im proximalen Femur.

Die Verteilung der elastischen Energie im intakten Femur transferiert die Belastung hauptsächlich über die Kortizes. Dies wird nicht festgestellt, wenn eine TEP, wie in Fig. 18 dargestellt, implantiert ist.

Eine in Japan durchgeführte Studie der Knochendichte (Mineralsalzgehalt) („*BMD - bone mineral density*“) des proximalen Femurs nach TEP und BHR bestätigte, dass Hüftoberflächenersatz die proximale Femurknochensubstanz erhält und Stress-Shielding verhindert<sup>(59)</sup>. Die THA Gruppen-Studie (THA - Total Hip Arthroplasty) berichtete von einer Reduzierung der Knochendichte als eine Folge von Stress-Shielding, was zu einer späten Lockerung der Prothese beitragen könnte.

**7.7.8 Probleme mit Revisionen**

Die Revision einer konventionellen Hüft-TEP, ob zementiert oder zementlos, ist eine beschwerliche Aufgabe und weitaus schwieriger als die Primärimplantation. Die Revision eines konventionellen Gelenkersatzes verlangt Spezial-Techniken und Lösungen und verursacht hohe Kosten für den NHS (National Health Service). Es werden eine Reihe von Techniken verwendet, um dieses Problem in den Griff zu bekommen, aber der allen Methoden gemeinsame Faktor sind die hohen Kosten und der Zeitaufwand.

Bei den wenigen Revisionen, die für Hüftoberflächenimplantate durchgeführt wurden, kam die Revisionsprozedur einer Primärimplantation gleich, mit ähnlicher Technologie, Kosten und post-operativer Rehabilitation wie von der Primär-TEP bekannt. Dies kommt auch zum Ausdruck in der nachfolgenden Kostenaufstellung, die vom Royal Orthopaedic Hospital erstellt wurde.

**Revision einer Hüft-TEP.....£ 8.450**

**Revision eines Hüftoberflächenersatzes  
Preis wie für eine Primär-TEP.....£ 4.383**

Dies ist im Detail beschrieben im Abschnitt **3. Kosteneffizienz**

**2. Klinische Effektivität**

Die erste Metall/Metall-BHR wurde am 30. Juli 1997 in Birmingham von Mr. Derek McMinn, einer der an der Entwicklung beteiligten Chirurgen, implantiert. Midland Medical Technologies Ltd hat bis zum heutigen Tag wahrscheinlich die größte Zahl von Hüftoberflächenimplantaten zu verzeichnen und zeigt ein aktives Interesse am „real status“, also dem heutigen Zustand dieser Implantate und damit auch dem der Patienten aufrechtzuerhalten. Während der 4jährigen Periode bis Ende Juli 2001 wurden 5.209 Prothesen im UK implantiert. Von dieser Zahl wurden 37 Fehler berichtet [Implantate, die eine Revision erforderlich machten], was einer Überlebensrate von 99,3 % nach 4 Jahren entspricht. Außerhalb des UK wurden mehr als 2.000 weitere Implantationen durchgeführt mit 23 berichteten Fehlern, was einer 98,85 % Überlebensrate nach dem gleichen Zeitablauf entspricht. Diese Resultate sind vorzüglich im Vergleich mit TEP-Erfahrungen. Aus allen im UK implantierten Hüftprothesen haben sich eine Anzahl von bedeutenden Chirurgen für die BHR-Oberflächenersatz-Prothese als ihr bevorzugtes Verfahren entschieden. Dies war im Wesentlichen auf die hervorragende operativ erzielte Schmerzlinderung, das gute funktionelle Ergebnis und die generelle Verbesserung der Lebensqualität ihrer Patienten zurückzuführen.

Die nachfolgende Methodik wurde verwendet, um die klinische Effektivität der BHR-Metall/Metall-Implantate zu bestimmen.

Es wurde ein Bericht über Kurz- und Langzeitergebnisse nach den Operationen erstellt. Die Kurzzeit-Ergebnisparameter beinhalten den Zeitpunkt, die Operationsdauer [„skin to skin“], ernsthafte Komplikationen [wie z. B. Fraktur des Femurhalses, Infektion, Nervlähmung, Dislokation, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie], stationären Krankenhausaufenthalt und die Zeit, die der Patient für die Rückkehr zu normalen Tätigkeiten benötigt. Die Langzeit-Ergebnisparameter beinhalten die Revisions-Operationsrate, die Zeit zwischen Primär-Operation und Revision, die post-operativen funktionalen Ergebnisse [„WOMAC“, Oxford and Harris Hip Scores], den Prozentsatz schmerzfreier Patienten, die Lebensqualität und die Sterblichkeitsrate.

Dr. Paul Pynsent PhD [Forschungsdirektor (Director of Research) am Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham], ein Experte für orthopädische Ergebnis-Statistik, analysierte die vom MMT-Personal gesammelten Daten. Es konnten ausführliche Analysen für den Nachweis der klinischen Effektivität der BHR-Implantate vorgelegt werden. Die für die Analyse verwendeten Daten wurden von Patienten gesammelt, die eine ausreichend große Gruppe aus verschiedenen geographischen Bereichen repräsentieren. Diese Gruppen können unterteilt werden in leitende Chirurgen-Gruppen einschließlich Mr. McMinn [Birmingham-UK], Mr. Latham [Southampton-UK], Mr. Journeaux [Liverpool-UK] und Dr. DeSmet [Gent-Belgien], die 24 % der gesamten Gruppe repräsentieren. Es wurde über eine weitere Patientengruppe vom Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham berichtet mit ihren „Oxford Hip Scores“, die jedoch nicht für diese Überlebensdaten berücksichtigt wurden.

Resultate mit der BHR wurden in dreifacher Weise bewertet. Erstens wurden die Überlebensdaten mit bekannten, alternativen Prothesen verglichen, wie sie in vergleichbaren klinischen Situationen verwendet wurden und zweitens durch die Anwendung von krankheitsspezifischen Resultatsbemessungsmethoden. Die so gewonnenen Resultate werden als Effekt-Größenindex ausgedrückt, dieser Index wurde von Cohen mit  $\geq 0,5 < 0,8$  als mittelmäßig und  $\geq 0,8$  als hoch eingestuft<sup>(60)</sup>. Als Letztes wurde das Auftreten von peri- und unmittelbaren post-operativen Komplikationen aufgezeichnet. Die Untersuchungsergebnisse sind in den folgenden Unterabschnitten beschrieben. Wo Variabilität in der Anzahl von Hüften für die Analyse existiert, ist dies auf fehlende Daten zurückzuführen.

## 2.1 Oswestry-Ergebnisdaten

Nach der ersten BHR-Operation im Jahr 1997 wurde vom „Oswestry Outcome Centre“ eine unabhängige Studien-Datenbank in Auftrag gegeben. Es war ein verantwortungsbewusster Schritt von MMT, die Patientengruppen, die eine BHR erhielten, zu beobachten. Die Information von der Datenbank liefert nützliche Informationen über die Funktion und die Überlebensrate, jedoch sind nach 4 Jahren nur 4.512 Patientendaten für eine Analyse verfügbar aus einer kombinierten Gesamtzahl von 7.209. Aus diesem Grund wurde die Information auch nicht als Referenz-Datenquelle für die Überlebensrate verwendet. Es

stehen jedoch genügend Informationen zur Verfügung, um post-operative Vergleiche von Resultaten zwischen McMinn's Patientengruppe und TEP-Implantaten aus sich über 3 Jahre erstreckenden post-operativen Studien anzustellen. Diese Patientengruppen sind vergleichbar im Hinblick auf ihre Altersgruppen, die unterteilt wurden in Patienten mit Alter unter 55 Jahren und allen anderen [d.h. über 55 Jahren].

Das Ergebnis der BHR-post-operativen Dreijahresstudie „Harris Hip Score (Oswestry type)“ für die unter 55 Jahre-Gruppen ist 97, verglichen mit 67.8 für die TEP-Gruppe, und 96,3, verglichen mit 68.8 für alle Altersgruppen. Dies weist auf eine erhebliche Verbesserung im Hinblick auf post-operative Schmerzen und Mobilität bei Verwendung von BHR-Implantaten hin.

Ebenso wurden die Merle- und Patienten-Zufriedenheitswerte („Merle and patient satisfaction scores“) gemessen und für die gleichen Patientengruppen verglichen, was im Vergleich mit TEP ebenfalls deutliche Vorteile der BHR zeigt <sup>(61)</sup>. Die Datenbank steht im Einklang mit anderen NICE-Empfehlungen, die die Einrichtung eines Hüft-Registers nach ihrer Beurteilung des Totalen Hüftersatzes anregt.

## 2.2 Überlebensdaten

### Einführung

Überlebensdaten liefern den Maßstab, an dem jede Prothese letztendlich gemessen wird. Diese statistische Technik ergibt die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass eine Hüfte ohne Vorkommnisse überleben wird. Obwohl es unterschiedliche Meinungen darüber gibt, was als ein „Vorkommnis“ in Bezug auf Überlebensanalyse anzusehen ist<sup>(62,63)</sup>, ist in Wirklichkeit der Zeitpunkt einer Revision der einzig pragmatische Anhaltspunkt. Es ist jedoch festzuhalten, dass einige erhebliche Komplikationen, über die berichtet wurde, nicht zu Implantat-Revisions-Operationen geführt haben.

### Resultate

Die Überlebensraten der vorher beschriebenen Patientengruppen von leitenden Chirurgen werden nachfolgend dargestellt:

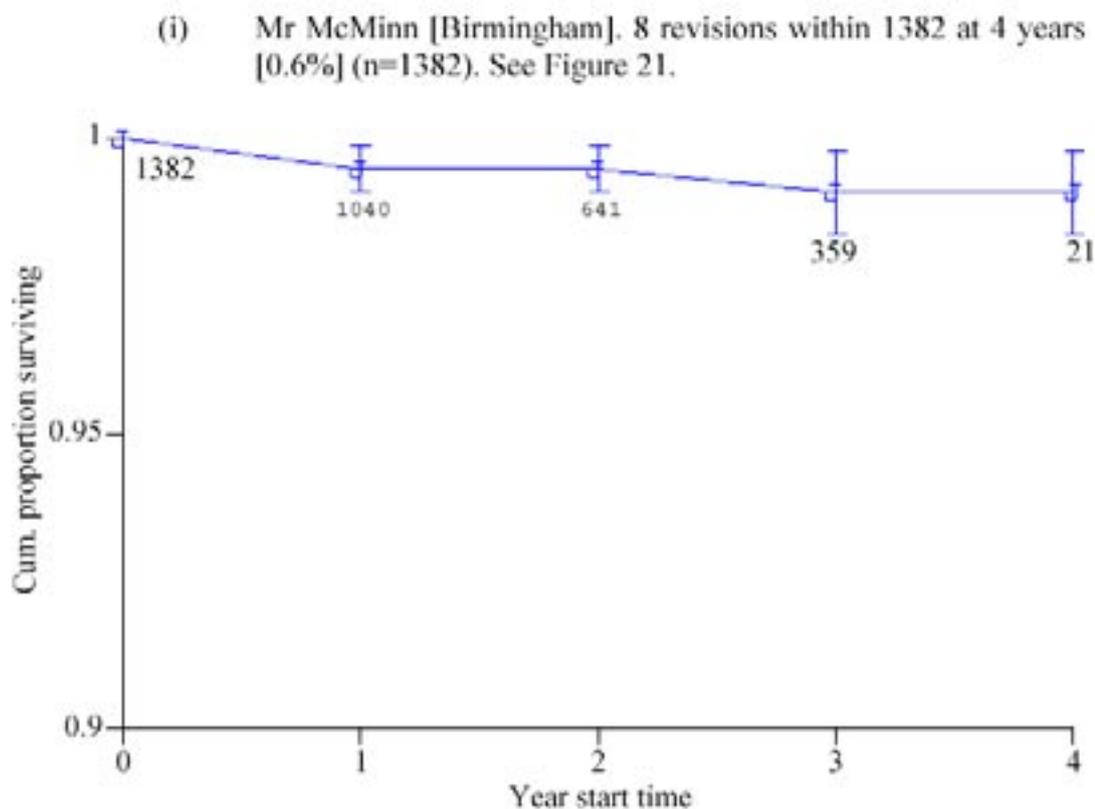


Figure 21: Survival Data for Mr McMinn

- (ii) Mr Latham [Southampton]. 100% survival over 10.5 months (n=87).
- (iii) Mr Journeaux [Liverpool] 100% survival over 1 year (n=100).
- (iv) Dr De Smet [Gent] 99.2% cumulative survival over 2 year period (n=124) this is as a result of one failure occurring in the first month.

### Überlebensdaten Mr. Mc Minn

- (ii) Mr. Latham [Southampton] 100 % Überleben nach 10,5 Monaten (n=87).
- (iii) Mr. Journeaux [Liverpool] 100 % Überleben nach 1 Jahr (n=100).
- (iv) Dr. De Smet [Gent] 99,2 % kumulatives Überleben nach 2 jähriger Periode (n=124), dies ist als ein Resultat von einem im ersten Monat eingetretenen Versagen.

## 2.3 Erkrankungsspezifische Ergebnismessungsmethoden („Outcome Instruments“)

### „WOMAC Osteoarthritis Measure“

#### Einführung

Die „Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis measure“<sup>(46)</sup> beinhaltet drei Bereiche: Bemessung von Schmerzen, Versteifung und physischer Funktion. Es kommen zwei Bemessungsmethoden zur Anwendung: eine „Likert“ oder eine visuelle Analog-Skala, die zu einem unterschiedlichen „Score“ für die drei Komponenten führen. Verschiedene Strategien werden vom Autor dieser Methodik für die Zusammenfassung dieser „Scores“ zu einem einzelnen Index empfohlen<sup>(64)</sup>. In dem Bericht werden Daten aus dem Likert-Fragebogen benützt, und der Index wird als simple Summation kalkuliert und somit durch die Länge der Skala (5:2:17) gewichtet. Je höher der „Score“, desto schlechter ist der Zustand des Patienten.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse stammen aus den Daten von Mr. Journeaux und sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Table 1 Outcome Data for Mr Journeaux Cohort**

		<b>Mean</b>	<b>S.D.</b>	<b>n</b>
<b>Pre-op</b>	Pain	13.260	10.427	100
	Stiffness	5.280	1.753	100
	Function	45.370	10.985	100
<b>6 months</b>	Pain	2.552	3.404	58
	Stiffness	1.845	1.705	58
	Function	13.534	12.813	58
<b>1 year</b>	Pain	1.556	2.223	36
	Stiffness	1.667	1.352	36
	Function	10.722	9.576	36
<b>2 years</b>	Pain	2.800	4.658	5
	Stiffness	2.200	4.658	5
	Function	13.400	16.861	5

Outcome at 1 year is given by effect size indices of:-

Pain	2.65
Stiffness	1.785
Function	2.31
Index	2.54

### Oxford Hip Score

Der Oxford Hip Score<sup>(65)</sup> umfasst einen Bogen mit 12 Fragen, mit denen Auskünfte über Schmerzen und Behinderung eingeholt werden. Jede der Fragen besteht aus einer Stammfrage mit 5 möglichen alternativen Antworten, die zwischen 1 und 5 bewertet werden, wobei ein höherer „Score“ einen schlechteren Zustand anzeigt. Der niedrigste mögliche „Score“ ist 12 und der höchste ist 60. Diese

„Scores“ drücken den Prozentsatz vom Maximum aus. Eine durch Mr. Latham operierte BHR-Patientengruppe brachte die folgenden Ergebnis-Daten [Tabelle2].

**Table 2 Outcome Data for Mr Latham Cohort**

	<b>Mean</b>	<b>S.D.</b>	<b>n</b>
<b>Pre-op</b>	58.9	15.7	87
<b>Follow up</b>	34.3	12.1	83

Die mittlere Differenz dieser Ergebnisse ist 25.3 von 78 Hüften mit einem Effektivitätsindex (effect size index) von 3.1 nach einer durchschnittlichen Follow-up-Zeitspanne von 10,5 (s.d.+5,5) Monaten nach der Operation. Eine Patientengruppe des Royal Orthopaedic Hospital, die BHR-Hüften erhielt, lieferte die folgenden Daten:

**Table 3 Outcome Data for the Cohort at the Royal Orthopaedic Hospital**

	<b>Mean time in days (s.d.)</b>	<b>Mean score (s.d.)</b>	<b>n</b>
<b>Pre-op</b>	22.1 (16.1)	65.4 (17.1)	134
<b>6mth follow up</b>	64.8 (36.9)	35.2 (19.7)	135
<b>1yr follow up</b>	313.3 (45.8)	24.1 (26.0)	40

**Ergebnisdaten für die Gruppe im Royal Orthopaedic Hospital**

Nach 6monatigem Follow-up zeigen die Ergebnisse eine durchschnittliche Differenz von 30,3 von 100 Hüften mit einem Effektivitätsindex von 1,3. Ein Jahr nach der Operation ist dieser Index 2,0 von 31 Hüften.

#### **4.4 Peri- und postoperative Komplikationen**

Der folgende Abschnitt beschreibt die peri- und post-operativen Komplikationen, die aus diesen Gruppen berichtet wurden [tables 4-8]. Die aus diesen Gruppen berichteten 9 Versager [Implantate, die eine Revisionsoperation erforderten] repräsentieren eine Revisionsrate von 0,5 %.

#### **Perioperative / 30 Tage-Komplikationen**

Mr. McMinn [Birmingham]

**Table 4 Perioperative/30 Day Complications Mr McMinn Cohort**

	McMinn (n=1382)	Comments
Neck #	4	1 at 3 months
Infection deep/superficial	2*	Both deep * 18 & 36 months
Nerve palsy	0	
Dislocation	1	2 years post-op (traumatic)
D.V.T.	1	Confirmed on u/s
P.E.	0	
Death due to surgery	0	

**Perioperative/30 Tage-Komplikationen Mr. Mc Minn's Team**

(i)

Mr. Latham [Southampton]

**Table 5 Perioperative/30 Day Complications Mr Latham Cohort**

	Latham (n=87)	Comments
Neck #	0	
Infection deep/superficial	0	
Nerve palsy	0	
Dislocation	0	
D.V.T.	0	
P.E.	1	
Death due to surgery	0	

**Perioperative /30 Tage-Komplikationen Mr. Latham's Team**

(iii) Mr. Journeaux [Liverpool]

**Table 6 Perioperative/30 Day Complications Mr Journeaux Cohort**

	Journeaux (n=100)	Comments
Neck #	0	
Infection deep/superficial	0	
Nerve palsy	1	
Dislocation	0	
D.V.T.	0	
P.E.	0	
Death due to surgery	0	

**Perioperative/30 Tage-Komplikationen Mr. Journeaux's Team**

(iv) Dr. De Smet [Gent]

**Table 7 Perioperative/30 Day Complications Dr De Smet Cohort**

	De Smet (n=192)	Comments
Neck #	1	
Infection deep/superficial	0	
Nerve palsy	0	
Dislocation	0	
D.V.T.	1	Same pt. as PE
P.E.	1	Same pt. as DVT
Death due to surgery	0	

**Perioperative/30 Tage-Komplikationen Dr. De Smet's Team[Gent]**

**(v) Zusammenfassung aller Teams [(i) – (iv)]**

**(v) Summary of all cohorts [(i) – (iv)]**

**Table 8 Perioperative/30 Day Complications All Cohorts**

	ALL (n=1761)	Comments
Neck #	6	
Infection deep/superficial	2	
Nerve palsy	1	
Dislocation	1	2yr post op
D.V.T.	2	
P.E.	2	
Death due to surgery	0	

**Perioperative/30 Tage-Komplikationen aller Teams**

## **Epidemiologie**

Die Epidemiologie der Patientengruppen für jeden der leitenden Chirurgen werden in den nachfolgenden Tabellen [Tabellen 9 -12] beschrieben. Generell kann man sagen, dass innerhalb dieser Gruppen die männlichen Patienten überwiegen [typisch 60 % der gesamten Patientenzahl] ohne einen erkennbaren Trend für das Auftreten der Erkrankung entweder im rechten oder im linken Bein. Bei 10 % in jeder dieser Gruppen wurden bilaterale Operationen durchgeführt. Das typische Alter für diese Gruppen liegt unter 65 Jahren, mit einem mittleren Alter von 49,2 Jahren. Diese Patienten eignen sich ganz eindeutig für die NICE-Technische Bewertungsklassifizierung als „wahrscheinlich die Implantatlebensdauer überlebend (z.B. jene im Alter unter 65 Jahren)“<sup>(66)</sup>. Es wurden keine weiteren statistischen Analysen mit diesen Daten erstellt.

**Table 9 Epidemiology Mr McMinn Cohort**

	McMinn (n=1382)	
Age	53.1 (15 – 86)	
Sex	Male = 71%	Female = 29%
Side		
Left	35%	
Right	40%	
Bilateral	25%	

**Epidemiologie Mr. Mc Minn's Team**

**Table 10 Epidemiology Mr Journeaux Cohort**

	Journeaux (n=100)	
Age	Mean = 50.6	
Sex	Male = 61%	Female = 39%
Side		
Left	45%	
Right	39%	
Bilateral	16%	

**Epidemiologie Mr. Journeaux's Team**

**Table 11 Epidemiology Mr Latham Cohort**

	Latham (n=91)	
Age	55.4 (26 – 70)	
Sex	Male = 60%	Female = 40%
Side		
Left	49%	
Right	40%	
Bilateral	11%	

**Epidemiologie Mr. Latham's Team**

**Table 12 Epidemiology Dr De Smet Cohort**

	DeSmet (n=185)	
Age	49.7 (16-75)	
Sex	Male = 61%	Female = 39%
Side		
Left	45%	
Right	39%	
Bilateral	16%	

**Epidemiologie Dr. De Smet's Team**

## Diagnose

Die pre-operative Diagnose der Patienten dieser Teams ist in den folgenden Tabellen beschrieben [tables13-16]. Die häufigste Diagnose war Osteoarthritis [74 – 95 %], die zweithäufigste Diagnose war dysplastische Hüften [0 – 10 %]. Primär chronische Polyarthritits Rheumatoide Arthritis (pcP) wurde in 1 - 4 % der Patientengruppe diagnostiziert. Es wurden keine weiteren statistischen Analysen erstellt.

**Table 13 Diagnosis Mr McMinn Cohort**

**Table 14 Diagnosis Mr Journeaux Cohort**

	Journeaux (n=100)
O.A.	78%
R.A.	4%
AVN	1%

**Table 15 Diagnosis Mr Latham Cohort**

	Latham (n=87)
--	---------------

**Table 16 Diagnosis Dr De Smet Cohort**

	DeSmet (n=192)
O.A.	78%
R.A.	2%
AVN	7%
DDH	5%
Post trauma	1%
Others	7%

**Diagnose Dr. De Smet's Team**

## **Zusammenfassung der klinischen Nachweise**

Ergebnisse („Outcomes“)

Das Hauptproblem bei der Analyse der BHR-Überlebensrate liegt darin, dass sie kürzer als 10 Jahre ist. Obwohl die Überlebensraten über 4 Jahre vielversprechend aussehen, ist es unmöglich, das zukünftige Verhalten im Voraus zu bestimmen. Es gibt allerdings eine Reihe von Anzeichen, die darauf hindeuten, dass die BHR-Prothese klinisch effektiver ist, oder sich im ungünstigsten Fall wie die TEP verhält. Dies ist ermutigend, da die post-operative Bewertung des klinischen Erfolgs („outcome measures“) bei der TEP sich ausschließlich auf die funktionalen Erwartungen beschränkt.

Die Kurzzeiteffektivität der Behandlung im Hinblick auf Schmerzen und Behinderung kann durch verlässliche und aussagefähige „Hip-Scores“ bewertet werden. Diese Bewertungen müssen vor, und in Intervallen nach der Behandlung durchgeführt werden. Als Methode für diesen Bericht wurde der Vergleich von verschiedenen „Hip-Scores“ unter Verwendung des „Effektivitätsindex's“ (effective size index) gewählt. Die hier erwähnten Ergebnisse („scores“) deuten auf eine sehr effektive Behandlungsmethode hin. Diese Zahlen, im Vergleich zu denen der TEP, zum Beispiel Dawson *et al*<sup>(65)</sup>, drücken eine Effektivität von 2,75 aus.

Andere Vorteile des BHR-Designs im Vergleich zur TEP-Chirurgie wurden im Abschnitt **1.3 Problemdefinierung** diskutiert. Es wird davon ausgegangen, dass „Nichtstun“ keine realistische Option darstellt, da die betroffene Patientengruppe unter erheblichen Schmerzen und Behinderungen leidet und daher - nach sorgfältiger Aufklärung - einer Operation als beste Lösung zustimmt. Die Kosten des Nichtstuns („watchful waiting“) bei diesen Patienten werden im Abschnitt **3. Kosteneffizienz** behandelt.

Die BHR erhält den Femurhals und dadurch eine maximale Knochensubstanz, was nicht der Fall ist, wenn TEP angewandt wird. Da die Oberflächenerneuerung eine konservativere Prozedur ist, kann man den Anspruch geltend machen, dass thrombembolische Komplikationen weniger wahrscheinlich sind, da bei der BHR-Methode nicht in den Femurkanal eingedrungen wird, also weder ein Schaft noch Zement in den Kanalraum eingetrieben werden. Bei 4 Testgruppen aus den Referenzgruppen wurde von insgesamt zwei DVTs („Deep Vein Thrombosis) (0,12 % Vorfaltrate) berichtet. Es ergaben sich zwei PEs („Pulmonary Embolism“) (0,12 Vorfaltrate) und keine fatalen PEs. Diese Daten sind zu vergleichen mit den berichteten respektiven Ergebnissen von Bristol aus einer 6monatigen Beobachtung von bis zu 1.162 Patienten, mit 1,89 %, 1,2 % und 0,34 % für DVT, PE und fatale PE<sup>(67)</sup>.

Die tiefe Infektionsrate von 0,12 % bei diesen Gruppen wird als niedrig angesehen. Hill und Droller<sup>(68)</sup> z.B. berichten von einer septischen Revisionsrate von 0,42 % von 719 primären TEPs. Das Schwedische Register<sup>(69)</sup> erwähnt 690 Revisionen von primären tiefen Infektionen nach 148.359 primären Operationen (0,47 %).

Die typische Operationszeit für diese Prozedur ist 2 Stunden („skin to skin“) mit kurzem stationären Krankenhausaufenthalt des Patienten. Diese Faktoren werden näher im Abschnitt **3. Kosteneffizienz** behandelt.

Diese vielversprechenden Resultate dienen dazu, quantitative Daten für den Abschnitt über Kosteneffizienz in dieser Berichtseinreichung vorzustellen.

### **3. KOSTENEFFIZIENZ**

#### **Zusammenfassung**

Patienten, die als geeignet für die BHR erachtet werden, sind gewöhnlich zwischen 45 und 55 Jahre alt und leiden unter starken Schmerzen und einem Immobilitätsgrad, dem nicht ausreichend mit Standard-Behandlungsmethoden beizukommen ist. Patienten in diesem Zustand haben einen typischen Nutzwertfaktor von 0,19, was sie zu den am stärksten medizinisch benachteiligten Gruppen macht. Solche Patienten sind aufgrund der hohen Fehlerquote mit TEPs zu jung, um für eine TEP infrage zu kommen und werden daher in der Regel mit symptom erleichternden Medikamenten behandelt (obwohl solche Behandlungsstrategien die Symptome der Patienten nicht in den Griff bekommen). Andere chirurgische Lösungen existieren, finden jedoch keine weite Anwendung, und es existieren auch keine eindeutigen Nachweise für ihre Wirksamkeit. Die meisten chirurgischen Alternativen gefährden auch den späteren Erfolg einer TEP, eine Prozedur, die mit großer Wahrscheinlichkeit mit höherem Alter des Patienten

erforderlich wird.

Die Basis der Kosteneffizienz-Argumentation für die BHR liegt darin, dass, obwohl die Primäroperation teurer ist als TEP, Revisionen weniger kostenaufwendig und seltener erforderlich sind. Extrapoliert man die für den Zeitraum von 4 Jahren vorliegenden Daten, dann sind über einen Zeitraum von 20 Jahren für die BHR geringere Kosten als für eine TEP zu erwarten.

Sogar wenn eine gleich hohe Revisionsrate angenommen wird, würde die BHR pro Patient nur £ 200 mehr über den gleichen Zeitraum kosten. Desweiteren wurden In-vitro-Untersuchungen durchgeführt und die physischen Qualitäten der Materialien, die in der BHR und TEP verwendet werden, lassen darauf schließen, dass die Lebensdauer der BHR die der TEP weit übertreffen wird.

Die BHR ist jedoch keine Alternative zur TEP. Sie ist nur angezeigt für solche Patienten, die keine TEP erhalten können (üblicherweise, weil sie zu jung sind und/oder einen aktiven Lebensstil haben). Die Mehrheit solcher Patienten erhält eine auf Medikamenten basierende Standardbehandlung. BHR ist weniger kostenaufwendig als eine medikamentöse Behandlung, dies aufgrund der Medikamentkosten und der Behandlung von Nebenwirkungen und Toxizität. Die Kosten für die Behandlung eines Patienten mit einem schweren Hüftschaden unter Verwendung eines medikamentösen Regimes wird auf £ 10.663 (£ 6.437 diskontiert) geschätzt über 20 Jahre. Im Vergleich dazu würden die Kosten für einen BHR-Patienten £ 7.060 (£ 5.992 diskontiert) betragen.

Das Ausmaß der Verbesserung des Gesundheitszustands nach allen Hüftersatzoperationen ist außergewöhnlich, mit Verbesserungen des Nutzwertfaktors in der Größenordnung von 0,6, da der Schmerz bei 94 % aller Patienten beseitigt wird. Demzufolge sind BHR und TEP dem Standardbehandlungsregime vorzuziehen, da sie bessere Gesundheitszustände zu geringeren Kosten erzielen.

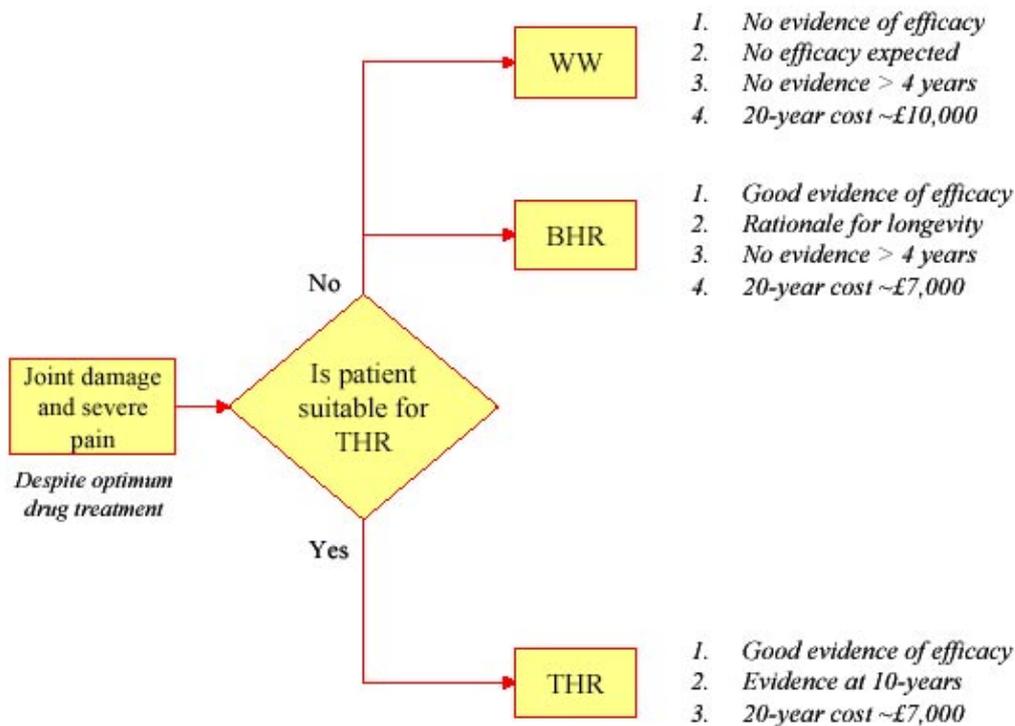
Die Mehrheit der jüngeren Patienten mit starken Hüftgelenkschmerzen oder –schäden sind zwischen 45 und 50 Jahre alt und befinden sich im Zenith ihrer Arbeitskarriere. Patienten, die einem physisch anstrengenden Beruf nachgehen, sind ganz besonders von dem Risiko betroffen, arbeitsunfähig zu werden, da sie möglicherweise nicht für weniger körperlich anstrengende Jobs qualifiziert sind. Die Auswirkungen auf diese Patienten und deren Familien sind sehr schwerwiegend. Die Mehrheit der BHR-Patienten verbleiben in aktiven Arbeitsverhältnissen und treiben auch weiterhin Sport, sogar auf nationalem Wettbewerbsniveau.

## ***Auswahl des Komparators, Ergebnismessungen („Outcome Measures“) und ökonomische Perspektive***

### **1.1.1 Komparator**

Unsere Wahl des Komparators beruht auf der Berücksichtigung des typischen Behandlungsverlaufs und der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen. Abbildung 22 beschreibt einen typischen Behandlungsverlauf in dem Fall, dass der Gelenkschaden ein Ausmaß erreicht hat, für das ein Hüftgelenkersatz erwogen wird. Wenn zu diesem Zeitpunkt der Patient unter 65 Jahre alt oder sehr aktiv ist, dann sind die Behandlungsoptionen stark reduziert.

Figure 22: Typical Patient Pathway



**Typischer Patienten-Behandlungsverlauf**

Bis zum Zeitpunkt, zu dem Patienten für eine Operation berücksichtigt werden, hat sich deren Zustand so weit verschlechtert, dass sie nicht mehr für Standard-Medikamentbehandlungen in Frage kommen. Dadurch, dass TEP nicht für Patienten unter 65 empfohlen wird und dass andere chirurgische Eingriffe eine spätere TEP erschweren können, werden diese Patienten weiter mit auf Medikamenten abgestellten Strategien behandelt. Bei diesen Patienten zeigt sich ganz klar, dass solche Regime keine wesentliche Besserung verschaffen.

Demzufolge ist, im Ganzen gesehen, der angemessenste (da am meisten verwendete) Komparator zur BHR die auf Standard-Pharmakologie beruhende Behandlung mit unterstützenden Aktivitäten bei Patienten mit schwerer OA oder RA an der(den) Hüfte(n). Zur Vollständigkeit haben wir auch einen Vergleich der inkrementalen Kosteneffizienz der BHR zur TEP bei jüngeren Patienten (Durchschnittsalter 49 Jahre) angestellt. Es wird nicht erwartet, dass die Patientenauswahl für die BHR sich auf ältere Patienten erstrecken wird (zumindest nicht für die nächsten 5 Jahre, bis mehr klinische Daten vorliegen), da diese Gruppe zur Zeit gut mit TEP versorgt werden kann.

Da eine eng auf Nachweis beruhende Beurteilung der Überlebenszeit das Argument für die BHR mit einem Vorurteil belasten kann (obwohl die BHR ausgezeichnete 4 Jahres- „Outcome“-Daten vorzuweisen hat) ist es wichtig, die gleichen strengen Maßstäbe für die Beurteilung der Behandlung mit Medikamenten anzulegen. Falls man nach Daten für die Langzeiteffektivität von Medikamentenbehandlungsregimen bei Patienten mit schweren, hartnäckigen Hüftbeschwerden forscht, wird man feststellen, dass es keine gibt, obwohl diese Patienten mit den neuesten Mitteln behandelt werden. Für eine korrekte wissenschaftliche Bewertung der Vorteile der BHR im Vergleich zur Standardversorgung sollte man gleiche Bewertungskriterien heranziehen.

Es gibt in einigen Gruppen die Tendenz, die BHR mit der TEP zu vergleichen. Dies ist für das praktizierende medizinische Personal belanglos, da es keine Patienten gibt, für die sich die Wahl zwischen einer TEP oder einer BHR anbietet. Falls die Patienten für eine TEP geeignet sind, erhalten sie eine TEP, falls sie nicht dafür geeignet sind, werden sie eine BHR bekommen oder mit Standard-Medikamentbehandlung versorgt.

### **2.2.2 Ergebnisbemessungen (“outcome measures”)**

Wir haben ein Kalkulationsmodell benützt, um die Kosten-Nutzen-Analyse und einen einfachen Netto- und Gesamtkostenvergleich durchzuführen. Unter der Annahme von Basisfällen dominiert jedoch die BHR beide Komparatoren. Für die Lebensdauer jeder Patientengruppe werden jährlich kumulative Resultate präsentiert.

### **2.2.3 Ökonomische Perspektive und Methodik**

Die ökonomische Perspektive ist die der NHS (National Health Service)-Budgets über einen Zeitraum von 20 Jahren mit Diskontierung, die sowohl für Kosten (0 % und 6 %) als auch für Resultate (0 % und 1,5 %) angewandt wird. Auch auf indirekte Kosten wird Bezug genommen. In die Computermodelle (in Excel aufgebaut) für die Auswertung dieser Analyse werden Patientenhinweise eingegeben, die es NICE oder deren Beratern ermöglichen, neue Szenarien ablaufen zu lassen. Diese Analyse wird die zunehmende Kosteneffizienz der BHR im Vergleich mit Medikamentenbehandlung und TEP nachweisen. Ebenso wird die absolute Kostenauswirkung und die Kosteneffizienz von jeder Modalität aufgezeigt. Die Modelle sind auf dem Fitzpatrick-Modell aufgebaut, können aber erweitert werden, um die Verwendung von Analgetika und NSAID, sowie deren Nebeneffekte zu berücksichtigen. Wie bei dem Fitzpatrick-Modell lieferten die Modelle einen Ausblick auf die Nettokosteneinsparungen mit einer Prothese, die das dreifache der Charnley-TEP kostet, aber die Revisionsrate halbiert.

## **3.2 Die Grundlage für das Kosteneffizienz-Argument für die BHR**

Das Argument für die BHR stützt sich auf folgende Tatsachen:

Die Kosten der medikamentösen Behandlung sind höher als erwartet aufgrund der Zusatzkosten für das Vermeiden und die Behandlung von Nebeneffekten und Toxizitäten. Medikamentenbehandlungsregime erzielen nur geringe Verbesserungen für die Patienten (ansonsten würden man keine Operationen in Erwägung ziehen).

Die Entscheidung für BHR anstatt TEP beruht auf folgenden Kriterien:

Während die Kosten für eine primäre BHR höher sind als die für eine primäre TEP, sind die Revisionskosten niedriger, so dass über eine Zeitspanne von 20 Jahren die BHR mit Sicherheit weniger kosten wird als die TEP (im ungünstigsten Fall nur £ 200 mehr pro Patient).

Die Lebensdauerwerte für TEP bei jüngeren Patienten sind gering im Vergleich zu denen für ältere Patienten, während alle verfügbaren Daten zeigen, dass die Lebensdauerwerte der BHR in jüngeren Patienten gut sind. Die geringere Revisionsrate bringt auch Einsparungen und gesundheitliche Erfolge mit sich.

## **Wirtschaftlichkeit („Opportunity costs“)**

Einige Schätzungen sollen hier über die Wirtschaftlichkeit der verschiedenen Behandlungen angestellt werden. Diese beruhen auf der erwarteten geringeren Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen nach einer erfolgreichen BHR. Wir haben nicht die tatsächlichen Einsparungen geschätzt, die sich aus dieser geringeren Inanspruchnahme von Leistungen ergeben, sondern einfach nur den Umfang der Leistungen, die nicht beansprucht werden.

### **3.3. *Ausblick auf die Auswirkung von BHR und Standard-Behandlungsstrategien***

Für die Schätzung der Kosten der verschiedenen Behandlungsmodalitäten haben wir angenommen, dass sich für die Mehrheit der Patienten eine Verbesserung einstellt und dadurch eine geringere Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens erzielt wird. Unsere Analyse beruht auf Patienten, die starke Hüftgelenkschmerzen und vernachlässigbare Probleme mit anderen Gelenken haben. Solche Patienten werden nach der Hüftoperation oft völlig schmerzfrei und nehmen daher erheblich weniger Leistungen in Anspruch. Patienten mit mehrfachen Gelenkproblemen (zusätzlich zu dem ersetzten Gelenk) werden erwartungsgemäß die gleiche Schmerzreduzierung an der operierten Stelle, aber weniger allgemeine Schmerzreduzierung verspüren. Solche Patienten werden die Inanspruchnahme von Leistungen weniger stark reduzieren können, da sie nach wie vor Probleme mit ihrer Gesundheit haben.

Bei der Anwendung von Nutzwertvorhersagen für Patienten mit mehrfachen Gelenkschäden wird die Gesundheitsverbesserung gewöhnlich unterschätzt, da der Unterschied des Nutzwertfaktors vor und nach der Operation geringer sein wird als bei Patienten, die ausschließlich Hüftprobleme haben.

Wir vermuten, dass Vorsicht geboten ist, wenn man die Kosteneffizienzquotienten bei Patienten mit Einzel- und Mehrfach-Gelenkproblemen vergleichen will, da dieser Quotient bei Patienten mit Mehrfach-Gelenkproblemen höher sein wird. Diese Beobachtung kann jedoch von der Tatsache ablenken, dass die Patienten aus beiden Gruppen die gleiche Besserung an ihren beschädigten Gelenken empfinden. Es ist einfach so, dass der Gesundheitszustand der Patienten mit Mehrfach-Gelenkproblemen nach der Hüftersatzoperation durch anhaltende Probleme in einigen anderen Gelenken schlechter bleibt. Es wäre pervers zu sagen, dass die BHR (oder TEP) kosteneffizient ist bei Patienten mit Hüftschäden aber nicht bei Patienten mit Mehrfachschäden.

### 1.1.1 Kosten für TEP, BHR und Standard-Behandlung („watchful waiting“)

Die für diese Analyse benutzten Kosten für die TEP (primäre und Revisionen) beruhen auf im Internet vom DOH (Department of Health) veröffentlichten Referenzkosten. Während die echten Kosten für die BHR-Prothese höher sind als die für eine Charnley (£ 580), ist sowohl die Operationsdauer als auch der Aufenthalt im Krankenhaus (LOS – „length of stay“) kürzer. Bei dieser Analyse konnten wir nur die Reduzierung der LOS (eine Einsparung von 2,6 Tagen) quantitativ bestimmen. Demzufolge fallen unsere Schätzungen eher konservativ aus und begünstigen wahrscheinlich die TEP (siehe Tabelle 17).

**Table 17: Estimating the Cost of BHR**

DOH reference costs for primary THR (a revision costs £5,688)	£3,678 (A)
Cost of typical Charnley device	£580 (B)
Therefore cost of surgery and LOS	£3,098 (C) = A – B
Cost of BHR device	£1,730 (D)
Estimated cost of BHR device and surgery	£4,828 (E) = C + D
Savings in LOS compared to THR (2.6 days) (based on hospital bed day of £170 – ref PSSRU)	£442 (F)
Estimated total cost of BHR (device, surgery and LOS)	£4,386 (G) = E – F (this is very similar to the NHSC 2000 figure - £4,380)

#### Kostenschätzung für BHR

Dies bedeutet, dass die gesamten Kosten für die Versorgung eines Patienten mit einer primären BHR £ 708 über den Kosten für eine primäre TEP liegen (£ 4.386 - £ 3.678), aber auch, dass eine BHR-Revision £ 1.300 weniger kostet als die einer TEP. Das bedeutet, dass, selbst wenn die Revisionsraten für die BHR und die TEP etwa gleich hoch wären, die tatsächlichen Mehrkosten pro Patient über einen Zeitraum von 20 Jahren unter £ 200 betragen (siehe Modell 1 und Anhang 2). Über einen Zeitraum von 20 Jahren kostet die BHR weniger als die TEP, solange die Revisionsrate unter 88 % der TEP-Rate liegt. Derzeitige vergleichbare Daten (auf 4jähriger Beobachtung beruhend) deuten darauf hin, dass die tatsächliche Revisionsrate nur etwa die Hälfte von der TEP-Revisionsrate ist (bei Patienten über 55)

Im Normalfall gingen wir davon aus, dass nach einer BHR (und TEP) 94 % der Patienten völlig schmerzfrei sind<sup>(70)</sup>. Es kann angenommen werden, dass daraus eine geringere Inanspruchnahme der Ressourcen des Gesundheitswesens resultiert. Sensitivitätsanalysen (unter Benutzung eines Wahrscheinlichkeits-Modellings für die Datenbereiche) werden nachfolgend näher erläutert.

### 1.1.2 Ressourcen für die typische Behandlung von OA- und RA-Patienten.

Unsere wesentlichen Annahmen im Bezug auf die Ressourcen sind in der Tabelle 18 beschrieben.

**Table 18: Levels of Resource use (and Ranges used in Probabilistic Modelling) in Patients with Pain.**

Resource	Level of use	Reference / source / comment
NSAID	Assumed 270 days of therapy per year - higher than average patient.	NICE review of COX 2 agents 2001 <sup>(71)</sup>
Co Rx of GPA	Assumed to occur in 26% of patients. Range 17 % – 34%	NICE COX 2 review 2001 <sup>(71)</sup>
Co Rx of analgesic	Assumed to occur in 28% of patients	Duggan, Brit Journal Med Econ 1995:9:99-106 <sup>(72)</sup>
Laxative with analgesic	40%	Duggan, Brit Journal Med Econ 1995:9:99-106 <sup>(72)</sup>
GP contacts per year	Range 1 to 3	Assumption
% referred	15% Range 10% - 20%	Scott 1998 <sup>(73)</sup>
% referred for endoscopy	21%	Knill-Jones R et al PGMJ 1990 <sup>(74)</sup>
% of ulcer patients admitted	6%	De Pourville, G. Brit Journal Med Econ 1992; 5: 45-50 <sup>(75)</sup>
LOS when admitted	Range 7.3 – 10.7	DOH Hospital Stats 99 <sup>(8)</sup> <a href="http://www.doh.gov.uk/hes">www.doh.gov.uk/hes</a> Table 3 peptic ulcer Table 3 duodenal ulcer
% die	0.13%	Jacyna, M. Brit Journal Med Econ 1992; 5: 15-21 <sup>(76)</sup>

**Ressourcen (und die für das Wahrscheinlichkeits-Modelling verwendeten Bereiche) für Schmerzpatienten**

### 1.1.3 Kosten

Die in unserer Analyse verwendeten Kosten wurden aus Standardquellen, die im UK veröffentlicht wurden, entnommen, und sind in Tabelle 19 beschrieben.

**Table 19: Costs Used in Modelling**

Resource	Cost used	Source / reference / comment
NSAID	Weighted average of all NSAIDs as used in UK multiplied by 1.13 to account for NICE recommended use of COX 2 agents.	PPA data from 1999 <sup>(77)</sup>
GPA Co prescribed	Cost of average PPI	PPA 1999 <sup>(77)</sup> and MIMS July 2001 <sup>(78)</sup>
Analgesic co prescribed	Average of all analgesics indicated for moderate to severe pain.	Duggan Brit Journal Med Econ 1995:9:99-106 <sup>(72)</sup>
Laxative co prescribed	Weighted average of laxatives co prescribed with analgesics	Duggan Brit Journal Med Econ 1995:9:99-106 <sup>(72)</sup>
GP contact	£18	PSSRU 2000 <sup>(79)</sup>
Endoscopy	£303	DoH reference costs <sup>(80)</sup>
Hospital bed per day	£233	PSSRU 2000 <sup>(79)</sup> (Gastro bed)
GI bleed	£2,198	Hunsche E Pharmacoeconomics 2001 19 supp 1, 1-15 <sup>(81)</sup>
Rheumatology out patient contact.	£78	PSSRU 2000 <sup>(79)</sup>

#### Für das Modelling verwendete Kosten

### 1.1.4 Für das Modelling verwendete Ergebnisdaten („Outcome Data“).

Da BHR für jüngere Patienten im Altersbereich von 45 bis 65 verwendet wird (und auch in Zukunft ausschließlich für jüngere Patienten infrage kommen wird), ist es wichtig, dass die Daten von dieser Patientengruppe herangezogen werden. Das Schwedische Hüftersatzregister enthält nach Alter und Geschlecht der Patienten analysierte Überlebensdaten für Standard-TEPs. Die Charnley war die für dieses Datenmaterial am häufigsten verwendete Prothese. Tabelle 20 fasst die vom Schwedischen Register und die für die BHR ermittelten Daten zusammen.

**Table 20: Joint Survival Data used in Modelling**

	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5	Yr 6	Yr 7	Yr 8	Yr 9	Yr 10	Yr 11	Annual > Yr 11
	This data based on Swedish National Hip Arthroplasty Register, up to 1999										
THR cumulative	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	7.5	10.0	15.0	20.0	25.0	
THR annual (calculated from above)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.5	2.5	5.0	5.0	5.0	5.0
	This is based on McMinn data at year 5 with other years based on the Swedish trends in relationship to year 5 data										
McMinn Hip resurfacing cumulative data	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.8	5.0	7.5	10.0	12.5	
McMinn annual	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.3	1.3	2.5	2.5	2.5	2.5

**Zusammenfassung der für das Modelling verwendeten Überlebensdaten**

Dies ist eine Tabelle des einfachen Modells, das für die Vorausberechnung der 20-Jahre-Kosten für BHR und TEP entwickelt wurde. Die Daten in den farbmarkierten Zellen stammen aus veröffentlichten klinischen Serien. Die Daten in Kursivschrift wurden aus den anderen Daten kalkuliert. Die nicht enthaltenen Daten für die BHR waren Schätzungen der arithmetischen Relation, die zwischen den Revisionsraten im Jahr 5 und den Revisionsraten in den anderen Jahren für die TEP besteht.

**3.3.5 Schätzung des Nettokosteneffekts („net cost impact“)**

Zwei Excel-Modelle wurden für die Aufnahme der Datenanalyse entwickelt. Ein Modell befasst sich mit dem Wahrscheinlichkeits-Modelling (Kopien der Modelle mit Benutzerhinweisen werden zur Verfügung gestellt). Dies ist das erste sehr einfache 20-Jahre-Zeit-Serienmodell, das TEP mit BHR vergleicht. Es geht davon aus, dass der einzige Unterschied zwischen den beiden Modalitäten die Kosten für die Primär- und Revisionsoperationen und die Revisionsraten sind. Das Modell erlaubt den Benutzern, einen Diskont für Kosten und das Ergebnis („outcome“) anzuwenden und die berücksichtigte Patientenzahl zu variieren. Eine Kopie („Simple model.xls“) wird den Benutzern für ihre eigenen Fallstudien zur Verfügung gestellt.

Das zweite Modell ist ein geläufiges Team-Zeit-Serienmodell (diskrete Fallsimulation). Es befasst sich jedoch mit „Watchful Waiting“ und erlaubt dem Benutzer, größere Unterschiede zwischen TEP und BHR zu berücksichtigen. Das zweite Modell wurde erweitert, um die Lebensdauererwartung für jede Patientengruppe zu erfassen und erlaubt wahrscheinlichkeitstheoretisches Modelling, wenn Benutzer Datenbereiche für Variable eingeben. Forscher können dieses Modell benutzen, um einfache durchschnittliche Vorhersagen durch Eingabe der gleichen Werte für sowohl Maximum- und Minimumwerte. Es wurde angenommen, dass die Sterberate die gleiche in beiden Behandlungsmodalitäten sein würde, obwohl eine getrennte Berücksichtigung für NSAID-verursachte Sterbefälle stattfand. Dieses Modell (BHR.xls) wird den Benutzern mit Hinweisen für deren eigene Fallstudien zur Verfügung gestellt.

Im zweiten Modell wird die Nettokostenauswirkung für jede Modalität kalkuliert, indem man von den Kosten pro Patient in jedem Jahr die durch gesundheitliche Verbesserungen erzielten Einsparungen abzieht. Finanzbelastungen entstehen durch Kosten für Operationen, Patientenversorgung bei Krankheitsvorfällen und durch ärztliche Konsultationen. Einsparungen entstehen durch die Nichtbenützung von Ressourcen für die Schmerzbehandlungen. Die Kosten werden jährlich und kumulativ für jedes der dem Behandlungsbeginn folgenden Jahre kalkuliert, und dies wird über einen Zeitraum von 20 Jahren fortgesetzt (die Lebensdauererwartung von typischen Patienten – 33 Jahre für einen 45 Jahre alten Patienten und 24 Jahre für einen 55 Jahre alten Patienten – liegen über diesem Wert). Die jährlichen Kosten werden diskontiert mit 0 % und 5 %, wobei die diskontierten kumulativen Kosten auf der Summe dieser diskontierten jährlichen Zahlen beruhen.

### 3.3.6 Nutzwerteffekt („utility scores“) in schweren Fällen von OA und RA

Wir fanden nur 2 Studien über „Utility Scores“ für Pre- und Post-Hüftgelenkoperationen und eine Studie, in der über die Nutzwertverbesserungen durch NSAID-Therapie berichtet wird (und das auch nur bei Patienten mit weniger heftigen Schmerzen). Diese Werte sind in der Tabelle 21 enthalten, zusammen mit den Bereichen, die wir für unser wahrscheinlichkeitstheoretisches Modelling gewählt hatten.

**Table 21: Utility Scores and Gains Following Surgery and Drug Treatment**

Intervention	Utility before use	Utility after	Comment
THR	.19	.81	
BHR	.19	.81	
NSAID and standard care	.19	.39	Assumed small improvement.

#### Nutzwerteffekt („utility scores“) und Besserungen nach Operation und Medikament-Therapie

In beiden Modellen wird angenommen, dass der Nutzwertverlust im Revisionsjahr gleich hoch ist wie der Nutzwertgewinn nach der Primäroperation (0,62). Der typische Revisionspatient würde eine zunehmende Verschlechterung seines Gesundheitszustandes bis hin zu einem Punkt verspüren, zu dem eine Überweisung für eine zweite Behandlung (secondary care) erforderlich würde. Dabei würde eine (erhebliche) Wartezeit für die Konsultation und danach eine weitere Wartezeit bis zur Operation entstehen. Die Operation und die Rehabilitationsphase würde auch einen Nutzungsnachteil verursachen. Wir gingen von einem „QALY loss“ von 0,62 zum Zeitpunkt der Revision aus.

### 3.3.7 Kalkulation der Kosteneffizienz-Quotienten („CER“ – Cost Effectiveness Ratios)

Inkrementale Kosteneffizienz-Quotienten wurden in der üblichen Weise kalkuliert:

$CER = (\text{Kosten des Regimes 1} - \text{Kosten des Regimes 2}) / (\text{Nutzwertgewinn durch Regime 1} - \text{Nutzwertgewinn durch Regime 2})$ .

### 3.3.8 Sensitivitätsanalyse

In Übereinstimmung mit „Good Practice“ und NICE Präferenzen haben wir angestrebt, Datenpunkte, die ein gewisses Ausmaß an Unsicherheit haben, zu verwenden. Für unsere Methodik benutzten wir ein wahrscheinlichkeitstheoretisches Modelling, bei dem für jeden Datenpunkt eine definierte maximale und minimale Grenze definiert wurde. Mit diesem Modell wurden dann 10.000 Szenarien mit Zufallswerten für jede Variable, zwischen dem oberen und unteren Limit für jede Variable, durchgeführt. Die daraus resultierenden 10.000 Fälle wurden statistisch analysiert.

### 3.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Normalfälle (beruhend auf Mittelwerten im Modell – ohne wahrscheinlichkeitstheoretisches Modelling) werden in Tabelle 22 vorgestellt.

Diese Ergebnisse wurden vom Modell 2 (BHR.xls) abgeleitet unter Verwendung von Mittelwerten anstatt von Datenbereichen (d.h. die gleiche Zahl wurde für minimale und maximale Datenpunkte verwendet). Für weitere Einzelheiten des Modells siehe Anhang 1 (appendix 1) und die beigefügten Benutzerhinweise, für den Fall, dass Sie die Verwendung von alternativen Datensätzen (data sets) für die Analyse erwägen. Die in der Tabelle 22 aufgeführten Resultate sind aus dem Modelling der Normalfalldaten abgeleitet, auf die in den Tabellen 18,19 und 20 Bezug genommen wird.

**Table 22: Cost and Utility Analysis of BHR Compared to THR and Watchful Waiting (WW) - based on 1,000 Patients Using Base Case Data.**

<b>Difference to BHR (based on BHR minus comparator) - based on 1,000 patients</b>				
	<b>yr 5</b>	<b>yr 10</b>	<b>yr 15</b>	<b>yr 20</b>
<b>QALYs gained by BHR compared to</b>				
THR	29	59	86	112
WW	2499	4816	6967	8963
<b>Extra cost with BHR compared to</b>				
THR	£378,511	£86,598	-£142,124	-£321,333
WW	£2,752,517	£1,479,703	£482,420	-£298,977
<b>ICER (£ / QALY) compared to</b>				
THR	£13,125	£1,476	Dominate	Dominate
WW	£1,101	£307	£69	Dominate

Kosten- und Nutzwertanalyse der BHR verglichen mit TEP und „Watchful Waiting“ (WW) – aus 1.000 Patientenfällen unter Verwendung der Basisfalldaten

Resultate aus wahrscheinlichkeitstheoretischem Modelling werden in Tabelle 23 vorgestellt. Diese Resultate beruhen auf 10.000 Fällen und Random-Zahlen für jeden Datenpunkt (mit diesen sich randomweise ergebenden Zahlen, festgelegt zwischen der oberen und der unteren Grenze, wie sie vorstehend definiert wurden). Siehe Anhang 1 (appendix 1) für weitere Einzelheiten über das Modell und öffnen Sie BHR.xls, falls Sie die sich aus den alternativen Datensätzen oder Datenbereichen ergebenden Resultate untersuchen wollen.

**Table 23: Cost and Effectiveness Results of 10,000 Scenarios Comparing BHR and THR**

<b>Result</b>	<b>Frequency of occurrence</b>
BHR dominates	57%
THR dominates	15%
BHR more effective and more costly	0%
BHR less effective and less costly	28%

Kosten- und Nutzwertresultate aus 10.000 Fällen mit dem Vergleich zwischen BHR und TEP

Bei dieser Analyse konnte jede Variable zwischen den vorher spezifizierten Grenzen variieren. Revisionsraten der BHR variierten zwischen den besten vorliegenden Daten (die Hälfte der Revisionsrate der TEP) und dem Niveau der mit TEP erzielten, in der obenstehenden Tabelle enthaltenen, Ergebnisse. Demzufolge ergeben sich ziemlich hohe Standard-Abweichungen. Vergleicht man BHR mit WW in einer Wahrscheinlichkeitsanalyse, dann dominiert jeweils die BHR.

## 5.5 Schlussfolgerung

Gegenwärtig ist die BHR die einzige anwendbare Alternative für jüngere Patienten mit schweren Gelenkschäden. Diese Patienten weiterhin medikamentös zu behandeln, ist eine schwerwiegende Entscheidung, wenn man daran denkt, dass das Versagen dieser Methode den Ruf nach der konventionellen TEP entstehen lässt. Derzeitige Nachweise bestätigen, dass die BHR länger hält als die TEP.

Selbst unter ungünstigsten Umständen ist die BHR der Medikament-Behandlung überlegen und kostet über einen Zeitraum von 20 Jahren etwa £ 200 pro Patient mehr als eine TEP. Grundlegende Analysen bestätigen die Überlegenheit der BHR im Vergleich zur TEP. Diese Aussage ist korrekt, solange die Revisionsrate für die BHR unter 85 % von den nach TEP festgestellten Raten (bei Patienten im Alter von 55 Jahren) bleibt. Die derzeitigen Erkenntnisse mit BHR und ähnlichen Produkten und die Erfolge mit modernen Metall/Metall-Implantaten schließen jedoch eine solche hohe Revisionsrate aus.

Sogar dann, wenn die BHR-Revisionsraten nicht besser wären als die der TEP, kann man immer noch von erheblichen Vorteilen sprechen. Die Operationsdauer ist kürzer, die postoperative LOS („length of stay“ – Dauer des Krankenhausaufenthalts) wird verringert, Revisionen sind leichter durchzuführen und eine spätere TEP (falls erforderlich) ist nicht kompromittiert. Viele Patienten, die eine BHR bekommen haben, erfreuen sich eines erstaunlich aktiven Lebens (bis hin zur Teilnahme an sportlichen Wettbewerben auf nationaler Ebene). Dieses bliebe ihnen versagt, wenn sie einer TEP-Operation unterzogen worden wären. Alle diese Vorteile sind möglich für Mehrkosten von max. £ 200 pro Patient über einen Zeitraum von 20 Jahren.

## 4. WEITERE IMPLIKATIONEN DER TECHNOLOGIE

### Zusammenfassung

Für junge Patienten mit schwerem Hüftleiden, die aber sonst fit und aktiv sind, stehen als Behandlungsoptionen nur die BHR oder eine Standard-Medikament-Behandlung zur Verfügung – jedenfalls ist dies der übliche Denkansatz im UK. Es gibt keine veröffentlichten Studien, die bestätigen, dass Medikament-Behandlung für solche Patienten von Vorteil ist. Es ist geradezu gefühllos, dieser Patientengruppe eine effektive Behandlung zu verweigern, für die 4jährige klinische Effektivitäts-Daten vorliegen und In-vitro-Untersuchungen eine längere Lebensdauer als die der TEP vorhersagen. Die Kosten der BHR sind sehr wahrscheinlich geringer als die für Medikament-Regime (mit und ohne Diskontierung).

Es gibt etwa 6.000 Patienten pro Jahr, die eine BHR bekommen könnten. Falls BHR angewandt würde anstatt Medikament-Behandlung („watchful waiting“) würde sich ein geringer Kostenanstieg von £ 2 Mio. im ersten Jahr ergeben, mit Netto-Einsparungen über 20 Jahre, verbunden mit erheblichen gesundheitlichen Vorteilen.

Falls die BHR als Alternative zur TEP angesehen würde (was weder vom Hersteller noch von den Patienten als gegeben erachtet wird), dann würde der Kostenvergleich stark von den angenommen Revisionsraten abhängen. Unter Verwendung von derzeit vorliegenden Untersuchungsdaten wird erwartet, dass die BHR zu Kosteneinsparungen führen wird. Legt man pessimistische Annahmen zugrunde (dass die Revisionsrate mit BHR nicht geringer ist als mit TEP), dann kostet die BHR über einen Zeitraum von 20 Jahren nur £ 200 pro Patient mehr als die TEP.

Aufgrund von geringerer LOS nach der Operation könnte die BHR Einsparungen von nahezu 20.000 Bett-Tage pro Jahr mit sich bringen. Die geringeren Revisionsraten mit BHR werden erwartungsgemäß zu 2000 weniger Revisionen über die nächsten 20 Jahre führen.

Fragen der Lebensqualität werden vermutlich zu berücksichtigen sein, wenn man diesen Patienten den Zugang zur BHR verweigert, wissend, dass sich die einzige empfohlene Alternative auf „watchful waiting“ beschränkt, mit Arzneimitteln, die nicht wirken.

Es ist wichtig zu vermeiden, dass das Ideale zum Feind des Guten wird.

## **1.1 Einführung**

Abgesehen von der Frage der Lebensqualität hängt die Auswirkung der BHR auf den NHS (National Health Service) von der Zahl der Patienten ab, die für dieses Verfahren ausgewählt werden.

## **1.2 Schätzung der Patientenzahl**

Gespräche mit orthopädischen Chirurgen, die sich für BHR aussprechen, ergaben, dass etwa 6.000 Patienten pro Jahr als geeignet anzusehen sind. Als Vergleichswert dazu: Etwa 10.000 Patienten unter 65 Jahre erhalten eine TEP in einem Jahr.

## **1.3 Einfache Direktkosten für BHR-Implantate**

Die Kosten für eine BHR betragen £ 1.730. Falls 6.000 Patienten unter „watchful waiting“ eine BHR bekommen würden, wäre die Belastung des NHS Implantat-Budgets nahezu £ 14 Mio.

Die Mehrkosten für das NHS-Implantat-Budget wären etwas unterhalb von £ 6 Mio. (Patientenzahl x Kostendifferenz BHR zu TEP). Aufgrund der reduzierten Revisionsraten und den geringeren Kosten für eine BHR-Revision wären die Mehrkosten über einen Zeitraum von 20 Jahren etwa nur £ 200 pro Patient.

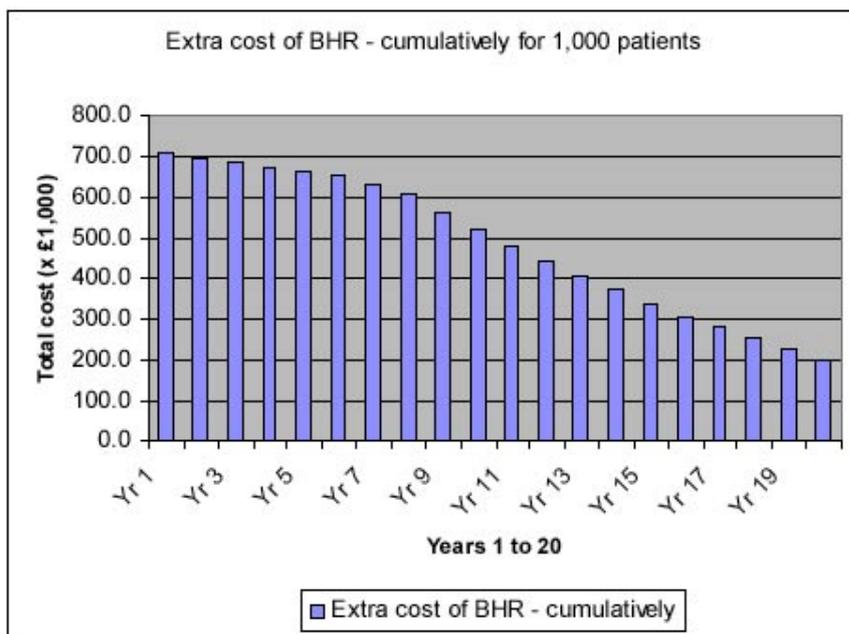
## **1.4 Nettokosteneffekt ( direkte Kosten abzüglich erzielter Einsparungen)**

### **1.4.1 Nettokosteneffekt im Vergleich zu TEP**

Verglichen mit der TEP kann man von der BHR eine Kosteneinsparung über einen Zeitraum von 20 Jahren erwarten (Einsparung von £ 600 pro Patient) mit einem „Break-Even“ nach 12 Jahren. Diese ergibt sich durch die Tatsache, dass BHR-Revisionen weniger kosten als TEP-Revisionen, so dass sich mit fortschreitender Zeit die Mehrkosten für die BHR Primär-Operation amortisieren. Dieses Ergebnis ist fast identisch mit den Erkenntnissen aus dem HTA Bericht über TEP (dass eine 53%ige Reduzierung der Revisionsrate sich als kostenneutral für eine Prothese, die dreimal so teuer ist wie eine Charnley, erweisen würde). Diese Analyse berücksichtigt allerdings nicht die kürzere Operationszeit für die BHR.

Geht man von gleichen Revisionsraten für BHR und TEP aus, dann ergäben sich zusätzliche Kosten für die BHR von £ 708 pro Patient in einem Jahr, die sich auf einen kumulativen Mehrbetrag von £ 200 pro Patient über einen Zeitraum von 20 Jahren reduzieren. Abbildung 23 zeigt die kumulativen Kosten pro 1.000 Patienten über 20 Jahre, bezogen auf die ungünstigste Annahme einer gleich hohen Revisionsrate für BHR und TEP.

**Figure 23: The Cumulative Extra Cost of BHR Compared to THR Over 20 Years (Assuming Equal Revision Rates) - Undiscounted**



Die kumulativen Sonderkosten für die BHR, verglichen mit TEP über einen Zeitraum von 20 Jahren (unter Annahme von gleichen Revisionsraten) – nicht diskontiert

#### 4.4.2 Nettokosteneffekt, im Vergleich zu „Watchful Waiting“ (Standard-Medikament-Behandlung)

Die Kosten der Versorgung eines Patienten mit einem Medikament-Regime über einen Zeitraum von 20 Jahren werden auf £ 10.663 (£ 6.437 diskontiert) geschätzt.

Die direkten Kosten (simple cost) der NSAID und Analgetika (mit den sich damit verbundenen Verschreibungen von Antiulkus-Mitteln und Laxativen zu den derzeitigen UK-Preisen) sind mit £ 370 anzusetzen. Die weiteren Kosten entstehen durch Sprechstundenbesuche und die Kontrolle und Untersuchungen bei Erkrankungen (adverse events) und Toxizitäten. Man erwartet von der BHR Einsparungen in der Größenordnung von £ 3.000 über einen Zeitraum von 20 Jahren (£ 450 diskontiert). Ersparnisse werden auch dann erwartet, wenn sich die Revisionsrate als gleich hoch wie die nach der TEP erweisen sollte.

#### 4.5 Auswirkung auf NHS (National Health Service)-Ressourcen

##### 1.1.1 Vergleich mit „Watchful Waiting“

Falls 10.000 Patienten von der medikamentösen Behandlung auf BHR umgestellt würden, dann würde sich die Beanspruchung vieler Ressourcen reduzieren, da diese Patienten von schweren behindernden Schmerzen auf Schmerzfreiheit umgestellt werden könnten. Es ist schwierig, das Ausmaß der Besserung zu quantifizieren, da dies davon abhängt, wie viele Patienten noch andere Gelenkschäden als die in den Hüften haben (für Patienten mit mehrfachen Gelenkschäden ist weiterhin eine normale Behandlung erforderlich, obwohl sie eine erhebliche Besserung am Hüftgelenk gewonnen haben).

### **2.2.2 Vergleich mit TEP**

Für jeden Patienten, der anstatt einer TEP eine BHR erhält, hat es sich gezeigt, dass eine Einsparung von 2,6 Krankenhaus-Bett-Tagen erzielt wurde. Dies würde in England und Wales insgesamt zu einer Einsparung von 20.000 Bett-Tagen führen. Bei einer angenommenen Belegungsrate von 80 % kommt dies numerisch gesehen einer Neuschaffung von 68 Betten gleich. Ein weiterer Effekt wäre auch die Reduzierung der Zeit, die der Patient im OP verbringt, mit einer günstigen Auswirkung auf die Wartelisten.

Aufgrund der reduzierten BHR-Revisionsraten würde eine erhebliche Anzahl von Operationen vermeidbar werden. Falls 6.000 Patienten eine BHR anstatt einer TEP bekommen würden, käme das einer Reduzierung von nahezu 2.000 Revisionsoperationen über die nächsten 20 Jahre gleich.

### **2.3 Lebensqualitätsvergleiche („equity issues“)**

Wenn man sich einmal einen typischen Patienten als Kandidaten für eine BHR ansieht, dann stellen sich dabei wesentliche Fragen der Lebensqualität, die aus der Anwendung des „Watchful Waiting“ resultieren. Die Empfehlungen von Charnley haben geradezu einen zynischen Unterton, wenn Chirurgen aufgefordert werden, Patienten von der Operation fernzuhalten. Solche Strategien beinhalten die Empfehlung einer Wartezeit, während der beobachtet werden soll, wie sich der Zustand des Patienten entwickelt – obwohl doch jeder weiß, dass dieser nur schlechter werden kann. Der einzige vertretbare Grund, dem jüngeren (aktiven) Patienten eine Operation zu verweigern, ist der Umstand, dass die TEP mit hoher Wahrscheinlichkeit versagen wird und eine Revision erfordert, die sowohl problematisch als auch teuer wird. Alle vorliegenden Untersuchungsdaten indizieren, dass ein moderner Metall/Metall-Ersatz eine gewöhnliche TEP überleben wird. Obwohl sie sich nur auf 4 Jahre erstrecken, sind die derzeitig vorliegenden Daten sehr vielversprechend. In-vitro-Untersuchungen bestätigen, dass die BHR-Verschleißrate vernachlässigbar gering ist, selbst über Labortestzeiten, die einer simulierten 20jährigen Bewegungsaktivität entsprechen..

Eine BHR zugunsten einer medikamentösen Behandlungsstrategie, die definierbar unzureichend ist, zu verweigern, erscheint seltsam. Wenn diese medikamentösen Behandlungen dann auch noch mehr kosten und erhebliche Probleme mit sich bringen, dann erscheint diese Entscheidung noch seltsamer.

## **5. DISKUSSION**

**Die Untersuchungen und Studien, die während der Erstellung dieser Technologie-Auswertung durchgeführt wurden, ermöglichten es, Rückschlüsse auf die klinische Effektivität und die Kosteneffizienz des BHR Metall/Metall-Oberflächenersatzes zu ziehen. Diese sind im Detail in den nachfolgenden Unterparagraphen erklärt.**

### **Epidemiologie :**

Die Patienten, die eindeutig für eine BHR infrage kommen, sind die, die eine TEP überleben würden [z.B. aktive Patienten unter 65 Jahre] und die älter als 65 sind, aber Aktivitäten ausüben, die die Lebensdauer einer TEP voraussagbar verkürzen könnten. Ungefähr 30 % aller Hüftersatz-Operationen werden an Patienten unter dem Alter von 65 durchgeführt<sup>(3,5,6)</sup>. Dieser Prozentsatz wurde über die letzten 10 Jahre berichtet.

Die aktuelle Zahl der Patienten in dieser Altersgruppe zeigt steigende Tendenz aufgrund der demographischen Entwicklung der UK-Bevölkerung von 60 Mio., von denen 50 Mio. unter 50 Jahre alt sind. Falls der vorausgesagte demographische Anstieg der UK-Bevölkerungsziffer auf 66 Mio. eintritt, wird sich die Zahl der unter 65 Jahre alten Menschen auf 53 Mio. erhöhen. Die 14.000 TEP-Operationen, die in 1999 durchgeführt wurden, stellen etwa 0,03 % der „unter-65-Gruppe“ dar. Patienten in dieser Gruppe, die als nicht für Hüftchirurgie geeignet betrachtet werden, werden mit „watchful waiting“-Methoden behandelt, da aufgrund ihres Alters und der voraussichtlichen Aktivitäten die TEP- Lebensdauer nicht ausreichend sein wird. Es war bislang nicht möglich, die wirkliche Zahl der Patienten zu bestimmen, die von dem Hüftoberflächenersatz profitieren könnten, und es ist klar, dass mit Ausnahme des Hüftoberflächenersatzes keine effektive Behandlungsmethode für junge Patienten mit Hüftleiden existiert.

### **Entwicklung der Technologie:**

Man kann davon ausgehen, dass die Fertigungsspezifikation für die BHR-Implantate auf den Eigenschaften der Gleitpaarungs-Materialien beruht, deren klinische Bewährung durch empirische Versuche nachgewiesen wurde. Die erste Generation von Metall/Metall-Paarungen, wie z.B. die Ring und McKee Farrar Prothesen, zeigten nachweislich sehr geringe Verschleißwerte und waren klinisch unbedenklich über einen Zeitraum von 25 bis 30 Jahre. Das überlegene Verschleißverhalten hat sich auch bei In-vitro-Labortests bestätigt. Das Konzept des Oberflächenersatzes wurde von vielen der best-renommierten Mitglieder der Orthopädischen Fachwelt ausprobiert und hat sich als eine sichere Methode der Implantat-Fixierung erwiesen. Es wurde nur durch das schon von der TEP her bekannte Problem des exzessiven Gleitflächenabriebs beeinträchtigt. Durch die Kombination von Oberflächenersatz mit Gleitmaterialien, die klinisch über einen Zeitraum von 30 Jahren erprobt sind, kann mit der BHR eine sichere Lösung für junge, aktive Patienten erwartet werden.

### **Klinische Effektivität:**

Die mit der BHR mögliche konservative chirurgische Prozedur bietet den Patienten eine ganze Reihe von Vorteilen. Diese beinhalten klinische Vorteile wie z.B. die verringerte Gefahr einer Fettgewebe-Embolie durch die Lufteinwirkung am Femurschaft während der Operation, einen besseren Erhalt der Femurknochensubstanz, eine geringere Infektionsrate als mit TEP, geringerer Eingriff in das Gewebe und eine kürzere Operationszeit. Diese Vorteile machen es insgesamt möglich, dass der Patient schon nach einer kürzeren post-operativen Periode aus dem Krankenhaus entlassen wird und schneller wieder normalen und sportlichen Aktivitäten nachgehen kann. Dies schließt die Wiederaufnahme des Berufs ein und eine geringere Abhängigkeit des Patienten von sozialökonomischen Unterstützungsleistungen. Die durch das Nicht-Entfernen des Femurhalses erreichte Konservierung der proximalen Knochensubstanz ermöglicht die Anwendung einer TEP für eine eventuell notwendig werdende Revision [z.B. im Falle eines Femurhalsbruches].

### **Kosteneffizienz:**

Im „Ungünstigsten-Fall-Szenario“, in dem die Resultate mit der BHR nicht besser sind als die der TEP, würde die BHR über einen Zeitraum von 20 Jahren nur £ 200 mehr kosten. Dabei bleiben alle anderen Vorteile für den Patienten durch die Verwendung dieses Implantats unberücksichtigt.

Medizingeschichtlich gesehen befindet sich die BHR in einer „Halbzeit“- Phase, jedoch sehen die klinischen Resultate sehr ermutigend aus. Ein mehr als 99 %iger Überlebensstatus wird nach den ersten 4 Jahren von einer Patientengruppe von über 5.000 im UK berichtet.

Daraus kann man schließen, dass der BHR Metall/Metall-Oberflächenersatz eine bessere Option sowohl im Vergleich zur TEP als auch zur „Watchful Waiting“-Strategie für die Behandlung des jungen aktiven Patienten darstellt.

## References

1. Cawley J, Metcalf J, Band T. *Metal on metal bearing project*. 1997, Doncasters Centaur Precision and Sheffield University: Sheffield.
2. Metcalf J, Cawley J, Band T. *Examination of femoral hip metal on metal bearing surfaces project*. 2000, Doncasters Centaur Precision and Sheffield Hallam University: Sheffield.
3. NICE. *Protocol for rapid review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of metal on metal hip resurfacing (arthroplasty) for treatment of hip disease*. 2001.
4. Malchau H. *Swedish National Hip Register*. 1996, Dept of Orthopaedics, University of Goteburg: Sweden.
5. NICE. *Technology Guidance-hip prostheses*. 2000.
6. NHSC. *New and emerging technology briefing: Hip resurfacing*. 2000, Birmingham University: Birmingham.
7. INED. [www.ined.fr/population-en-chiffres](http://www.ined.fr/population-en-chiffres).
8. DOH. *Hospital episode statistics, provisional data*. 1999/0.
9. NHS. *NHS trust statistics, red book. Waiting times for first appointment*. 2001, Centaur precision: Doncaster.
10. Howse J. *Semi-captive cups for hip replacement*, in *Joint replacment*. 1990, orthotext. p. 135.
11. Haboush EJ. *Arthroplasty of the hip based on biomechanics, photo-elasticity, fast-setting dental acrylic and other considerations*. Bull hosp joint dis, 1953. 14: p. 242-277.



12. Charnley J. *Arthroplasty of the hip- a new operation*. Lancet, 1961. 1: p. 1129-1123.
13. Clarke L. *Comparisons of M-M and M-PE Hip systems at 10 million cycles in hip simulator study*. Metasul, 1999: p. 107-108.
14. August AC. *The McKee-Farrar Hip athroplasty*. JBJS, 1986. 68B: p. 520-527.
15. Jacobsson S. *20 year results of McKee -Farrar versus Charnley prosthesis*. CORR, 1996. 329S: p. 60-67.
16. Wroblewski BM. *Charnely low-friction arthroplasty. 19-25 year results*. Orthopaedics, 1992. 15: p. 421-424.
17. Ring PA. *Press-fit prosthesis clinical experience.*, in *Osteoarthritis and the young adult hip*, Freeman MA, Reynolds DA, Editors. 1989, Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 220-232.
18. Schulte KR. *The outcome of Charnley total hip arthroplasty with cement after a minimum twenty year follow-up: the result of one surgeon*. JBJS, 1993. 75A(961-75).
19. Older J. *Low friction arthroplasty of the hip: a 10-12 year follow-up study*. Clin Orthop, 1986. 211: p. 36-42.
20. Carter S. *Greater than 10 year survivorship of the Charnley total hip arthroplasty*. JBJS, 1991. 73b(suppl 1): p. 71.
21. Fender D. *Outcome of Charnley total hip replacement across a single health region in England*. JBJS, 1999. 81B: p. 577-581.
22. Freeman MA. *Cemented double-cup arthroplasty of the hip. A 5 year experience with the ICLH prosthesis*. Clin Orthop, 1978. 134: p. 41-44.
23. Furuya K. *Socket cup athroplasty*. Clin Orthop, 1978. 134: p. 41-44.
24. Wagner H. *Surface replacement arthroplasty of the hip*. Clin Orthop, 1978. 134: p. 102-120.

25. Amstutz HC. *Tharries surface replacements. A review of the first 100 cases.* Clin Orthop, 1978. 134: p. 87-101.
26. Howie DW. *Resurfacing hip arthroplasty: classification of loosening and the role of prosthesis wear particles.* Clin Orthop, 1990. 225: p. 144.
27. Greccula MJ. *Prosthetic solutions for osteonecrosis: A comparison of four models.* Int Orthop, 1995. 19: p. 137-143.
28. Metcalf J,Band T. *Metal on Metal Bearing Project.* 1997, Sheffield Hallam University, Centaur Precision Ltd and Materials Research Institute.: Sheffield.
29. Jones AH,Metcalf J,Band T. *Tribological study of CoCrMo Alloys,*. 2001, Centaur Precision Ltd and Materials research institute. Sheffield Hallam University: Sheffield.
30. McMinn D,et al. *Metal on metal surface replacement of the hip. Experience of the McMinn prosthesis.* Clin Orthop, 1996(329 Suppl): p. S89-98.
31. Malcolm AJ. *Cemented and hydroxapatite Coated Implants,* in *Biological, Material and Mechanical Considerations of joint replacement,* Morrey BF, Editor. 1993, Raven Press.
32. Metcalf J,Cawley J,Band T. *Metal on Metal Bearing Project.* 1997, Doncasters Centaur Precision & Sheffield Hallam University.
33. McMinn D,Treacy R. *Birmingham Hip Resurfacing History, development and clinical results.* 2000. p. 40.
34. Hungerford DS. *Porous Coated Anatomic cementless knee replacement, Joint Replacement State of the Art.* 1990. p. 203-206.
35. Joshi AB,et al. *Long-term results of Charnley low-friction arthroplasty in young patients.* J Bone Joint Surg Br, 1993. 75(4): p. 616-623.
36. Ronningen H. *Indomethicin hips.* Acta Orthop Scand, 1977. 45: p. 556.

37. Solomon L. *Drug induced atrophy and necrosis of the femoral head*. JBJS, 1973. 55B: p. 246-261.
38. Newman N. *Acetabular bone destruction related to non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet, 1985: p. 11-13.
39. Rashad S, et al. *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis*. Lancet, 1989. 2(8662): p. 519-522.
40. Ali-Khan MA. *Dislocation following total hip replacement*. JBJS, 1981. 63B: p. 214-218.
41. Gardecki T. *Venous thrombosis following total hip replacement*, in *University of London*. 1989.
42. O'Brien B. *Cost effectiveness of enoxaprin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement*. Canadian Medical Assoc J., 1994. 150: p. 1083-1090.
43. Seagroatt V. *Elective total hip replacement: incidence emergency readmission rate and postoperative mortality*. BMJ, 1991. 303: p. 1431-1435.
44. McNally M. *Venous thromboembolism and orthopaedic surgery*. JBJS, 1993. 75B: p. 517-519.
45. Love BRT. *Leg length discrepancy after total joint replacement*. JBJS, 1983. 65B: p. 103.
46. Williamson JA. *Limb length discrepancy and related problems following total hip joint replacement*. Clin Orthop, 1978. 134: p. 135-138.
47. Turula K. *Leg length inequality after total hip arthroplasty*. Clin Orthop, 1986. 202: p. 163-168.
48. Engh C. *Histological and radiographic assessment of well-functioning porouscoated acetabular components. A human post-mortem retrieval study*. JBJS, 1993. 75(75): p. 814.





