



Inspectie voor de Gezondheidszorg  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## Metaal-op-metaal-heupimplantaten

De keten voor de kwaliteitsborging van medische  
hulpmiddelen moet beter functioneren

Utrecht, mei 2013



## Inhoud

### **Samenvatting – 5**

#### **1 Inleiding – 7**

- 1.1 Aanleiding en belang – 7
- 1.2 Kenmerken van metaal-op-metaal-heupimplantaten – 7
- 1.3 Toetsingskader – 8
- 1.4 Doel en onderzoeksvragen – 9
- 1.5 Onderzoeksopzet – 10
  - 1.5.1 Verzameling van informatie – 10
  - 1.5.2 Analyse van incidenten – 11
  - 1.5.3 Bestudering van technische dossiers en post market surveillance – 12
  - 1.5.4 Het patiëntenperspectief – 14

#### **2 Conclusies en aanbevelingen – 15**

- 2.1 Het probleem met metaal-op-metaal-heupimplantaten – 15
- 2.2 De verantwoordelijkheid van de fabrikanten – 15
  - 2.2.1 Marktintroductie: zijn producten voldoende klinisch onderzocht? – 15
  - 2.2.2 Productintroductie: borg de training en deskundigheid – 16
  - 2.2.3 Vigilantie: verbeter het risicomanagement – 16
  - 2.2.4 Post market surveillance: verbeter de kwaliteit – 17
- 2.3 De verantwoordelijkheid van de medische beroepsgroep en de ziekenhuizen – 18
- 2.4 De verantwoordelijkheid van de aangemelde instanties – 19
- 2.5 De traceerbaarheid van producten – implantatenregister gewenst – 20
- 2.6 Aanbevelingen en handhavingsmaatregelen – 21

#### **3 Resultaten – 23**

- 3.1 Het probleem met metaal-op-metaal-heupimplantaten – 23
- 3.2 Analyse van incidenten – 24
- 3.3 Kwaliteit van technische dossiers en post market surveillance – 27
- 3.4 Commentaar van aangemelde instanties – 29
- 3.5 Waarnemingen vanuit het gezichtspunt van de patiënt – 29

#### **4 Summary – 33**

### **Bronvermeldingen – 35**

- Bijlage 1 Onderzoeksrapportage van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) – 37



## Samenvatting

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (de inspectie) is in 2011 met een onderzoek begonnen naar aanleiding van een toenemend aantal signalen van klinische problemen met metaal-op-metaal-heupimplantaten.

De inspectie wilde met dit onderzoek meer inzicht krijgen in de keten voor de borging van de kwaliteit van medische hulpmiddelen, in dit geval metaal-op-metaal-heupimplantaten. In deze keten hebben partijen als fabrikanten, artsen en zogenoemde aangemelde instanties een eigen rol en verantwoordelijkheid, gericht op het borgen van de veiligheid en het verantwoord gebruik van medische hulpmiddelen. Voor medische hulpmiddelen geldt een Europees wettelijk systeem. Dit systeem biedt een kader voor de markttoelating, de marktintroductie, het omgaan met incidenten en het volgen van de toepassing van een product nadat het op de markt is gebracht. Op basis van het onderzoek wilde de inspectie beoordelen in hoeverre dit systeem functioneert en mogelijk kan worden verbeterd.

Het onderzoek bestond uit het verzamelen en bestuderen van informatie over de problemen met metaal-op-metaal-heupimplantaten, het analyseren van ontvangen incidentmeldingen en het beoordelen van de opgevraagde productdossiers van de fabrikanten van deze heupimplantaten.

De kwaliteitsborging zoals die door het Europese systeem voor medische hulpmiddelen wordt beoogd, blijkt in het geval van de metaal-op-metaal-heupimplantaten op diverse onderdelen onvoldoende. Nadat het product op de markt is gebracht, kennen fabrikanten slechts een beperkte kwaliteitscyclus voor actieve productevaluatie en mogelijk daaruit voortkomende acties. Verder zijn er verbeteringen aan te merken in het klinisch onderzoek voorafgaande aan de marktintroductie, in het borgen van de deskundigheid bij de productintroductie en in het actief omgaan met incidentmeldingen. De rol van de aangemelde instanties acht de inspectie te veel beperkt tot de conformiteitsbeoordeling van productdossiers bij de markttoelating. Actieve monitoring van medische hulpmiddelen na de markttoelating vindt nog te weinig plaats.

De Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) heeft geadviseerd metaal-op-metaal-heupimplantaten niet langer regulier, maar alleen nog in het kader van wetenschappelijk onderzoek toe te passen zolang er over de langetermijneffecten onvoldoende bekend is. De inspectie ondersteunt dit advies. De inspectie mist een informatie-uitwisseling van de eigen kwaliteitsbewaking vanuit de beroepsgroep van orthopeden naar de andere partijen in het systeem. Het onderzoek bevestigt de noodzaak om tot een implantatenregister in Nederland te komen. De voorlichting aan patiënten over de mogelijke risico's van een type implantaat moet met meer zorg plaatsvinden. De opvolging van patiënten met een metaal-op-metaal-probleem zou eenduidiger en zorgvuldiger door orthopeden moeten plaatsvinden.

De inspectie komt tot aanbevelingen voor meerdere aanscherpingen in het Europese systeem. De herziening van de Europese wetgeving, die momenteel in Europees verband wordt voorbereid, biedt Nederland de mogelijkheid hiertoe actief voorstellen te doen.



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding en belang

### *Toenemend aantal signalen*

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft sinds medio 2010 een toenemend aantal signalen over klinische problemen met orthopedische metaal-op-metaal-heupimplantaten ontvangen. Het gaat hierbij om:

- Incidentmeldingen van fabrikanten, waarbij bleek dat bij Nederlandse patiënten een geïmplanteerde metaal-op-metaal-heupprothese vervangen moest worden (heuprevisie).
- Het van de markt halen van één bepaald merk en type metaal-op-metaal-heupimplantaat in augustus 2010.
- Een waarschuwing van een fabrikant om de juiste implantatietechnieken te gebruiken en op de indicatiestelling te letten.
- Een melding van de Engelse bevoegde autoriteit van klinische problemen bij sommige patiënten met een metaal-op-metaal-heupimplantaat.
- Terughoudendheid en waarschuwende adviezen van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) met betrekking tot de toepassing van metaal-op-metaal-heupimplantaten.

### *Bredere problematiek*

Eerst leken de problemen alleen te maken te hebben met het metaal-op-metaal-heupimplantaat dat in 2010 van de markt was gehaald. Daarna werd duidelijk dat er ook bij andere metaal-op-metaal-heupimplantaten soortgelijke klachten waren. Voor de inspectie was dit aanleiding om er in 2011 een onderzoek naar in te stellen.

## 1.2 Kenmerken van metaal-op-metaal-heupimplantaten

### *Typen en groepen heupimplantaten*

Een heupimplantaat of heupprothese is een kunstheup ter vervanging van het natuurlijke heupgewricht. Er bestaan verschillende typen van. Deze verschillen onder meer in het mechanisch ontwerp en in de materialen die voor de steel, de kop en de kom worden gebruikt. Lange tijd waren keramiek en kunststof de klassieke materialen voor de kop en de kom. Deze zijn bij metaal-op-metaal-heupimplantaten van een legering van kobalt en chroom gemaakt. Er kunnen twee groepen heupimplantaten worden onderscheiden (zie figuur 1).

- 1 De 'totale heupprothese'. Deze bestaat uit een kop die de natuurlijke heupkop helemaal vervangt, een kom in het bekkenbeen (acetabulum) en een steel in het dijbeen (femur).
- 2 De 'resurfacing prothese'. Hierbij wordt de natuurlijke heupkop grotendeels gespaard. Daarover wordt dan een prothesekop geplaatst. Deze prothese kent geen steel.



*Figuur 1. Links een 'totale heupprothese' en rechts een 'resurfacing prothese' (bron: DePuy/Johnson & Johnson)*

#### *De toepassing is aanzienlijk toegenomen*

Metaal-op-metaal-implantaten zijn al meer dan dertig jaar geleden ontwikkeld. De doorontwikkeling en toepassing ervan is de laatste tien jaar aanzienlijk toegenomen. Dit komt enerzijds door de verbeterde fabricagemogelijkheden en anderzijds door de verwachte duurzaamheid ervan. Daardoor zou dit type implantaat beter geschikt zijn voor jongere patiënten en patiënten met een actieve leefstijl.

#### *Heupimplantatie heeft algemene en specifieke risico's*

Iedere heupimplantatie kent een aantal algemene risico's, zoals wondinfecties, bloedingen en reacties op de anesthesie bij de operatie. Daarnaast zijn er specifieke risico's na de operatie. Voorbeelden zijn het breken, verschuiven, loslaten en uit de kom schieten van (delen van) de prothese. Metaal-op-metaal-implantaten blijken een extra risico te hebben. Bij de implantatie wordt geprobeerd de kop en de kom zo te plaatsen dat daartussen zo min mogelijk wrijving zal ontstaan. Toch kan niet worden voorkomen dat door wrijving tussen de kop en de kom kleine metaaldeeltjes (metaalionen) loskomen. Deze komen vervolgens in het weefsel eromheen of in het bloed terecht en blijken bij sommige patiënten gezondheidsschade te veroorzaken. Een heuprevisie kan dan noodzakelijk zijn.

#### *Eén merk en type werd van de markt gehaald*

Voor één merk en type metaal-op-metaal-heupimplantaat werd in augustus 2010 duidelijk dat deze vaak moest worden vervangen. Uit Australische en Engelse gegevens bleek dat dit bij 12 à 13 procent van de implantaten het geval was. De fabrikant heeft dit product toen via een zogenoemde recall-procedure<sup>[1]</sup> van de markt gehaald.

### **1.3 Toetsingskader**

#### *Productwetgeving voor medische hulpmiddelen*

Voor de toelating van medische hulpmiddelen op de Europese markt geldt een geharmoniseerde Europese productwetgeving, te weten Richtlijn 93/42/EEG<sup>[2]</sup>. In Nederland is deze richtlijn in de Wet op de medische hulpmiddelen bekrachtigd. De basis is, dat een fabrikant verantwoordelijk is voor de veiligheid en kwaliteit van het medisch hulpmiddel. Het product moet hiertoe een CE-markering hebben (CE staat voor Conformité Européenne). Dit geeft aan dat het voldoet aan een aantal wettelijke eisen. Die houden onder meer in dat op basis van gegevens uit klinisch onderzoek of uit de literatuur een klinische evaluatie is uitgevoerd. Ook moeten de risico's zijn geanalyseerd en moet zijn aangetoond dat met het medisch hulpmiddel het beoogde doel kan worden gerealiseerd. Medische hulpmiddelen worden daarbij in risicoklassen ingedeeld. Heupimplantaten vallen in de hoogste risicoklasse. Bij de hogere risicoklassen beoordeelt een zogenoemde aangemelde instantie ('notified



body') de conformiteit. De bevoegde autoriteit in een lidstaat, in Nederland de inspectie, houdt toezicht op de aangemelde instantie in het desbetreffende land. Wanneer het product een CE-markering heeft gekregen, is het tot de hele Europese markt toegelaten.

*Vigilantie: incidenten verplicht melden*

Nadat het product op de markt is toegelaten, heeft de fabrikant de wettelijke verplichting tot vigilantie. Dit houdt in dat de fabrikant gebleken incidenten met het medisch hulpmiddel moet melden bij de bevoegde autoriteit van het land waar het incident zich heeft voorgedaan. Volgens een gestandaardiseerd Europees model moet de fabrikant hierbij gegevens aanleveren over onder meer het product, de betrokken patiënt en zorginstelling en het incident. Aansluitend moet de fabrikant het incident analyseren en op basis daarvan mogelijke vervolgacties aangeven.

*Post markt surveillance: het product verplicht volgen*

Fabrikanten hebben ook een post market surveillance-verplichting. Deze houdt in dat zij het medisch hulpmiddel gedurende de levenscyclus van het product moeten volgen. Het doel hiervan is onvoorziene problemen bij het klinisch gebruik of bij grote groepen patiënten op te merken. Zijn die er, dan moet de fabrikant noodzakelijke acties ondernemen, zoals het aanpassen van het product, het aanpassen van de handleiding, het waarschuwen van gebruikers of desnoods het product van de markt halen. Hierop houden de bevoegde autoriteiten van de Europese lidstaten gezamenlijk toezicht.

*De Europese Richtlijn wordt herzien*

Momenteel wordt een herziening van de Europese Richtlijn voor medische hulpmiddelen voorbereid. Na discussies met de bevoegde autoriteiten van de lidstaten heeft de Europese Commissie recent voorstellen voor deze herziening bekendgemaakt. Deze herziening betekent op veel onderdelen een aanscherping van kaders, een inperking van vrijblijvendheid en een intensievere samenwerking tussen lidstaten. De herziening zal in de komende periode in Europees verband zijn beslag krijgen. Ook Nederland zal daar als lidstaat een inbreng bij hebben.<sup>a</sup> Vanwege de recente problemen met de PIP-borstimplantaten<sup>b</sup> heeft de eurocommissaris voor Gezondheid en Consumentenbescherming in 2012 een overbruggingsplan voorgesteld. Hierin zijn al diverse aanscherpingen van de Europese Richtlijn uitgewerkt.

*Toetsingskader voor de toepassing van medische hulpmiddelen*

De inspectie houdt toezicht op de toepassing van medische hulpmiddelen op grond van onder meer de Kwaliteitswet zorginstellingen en de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG). Daarnaast zijn normen binnen het zorgveld zelf voor de inspectie leidend bij het toezicht.

## **1.4 Doel en onderzoeksvragen**

*Kwalitatief onderzoek om inzicht te krijgen en opinies te formuleren*

Het grotendeels kwalitatieve onderzoek van de inspectie was bedoeld om inzicht te krijgen in en opinies te formuleren over de kwaliteitsketen rondom de introductie en toepassing van medische hulpmiddelen. In figuur 2 is deze keten schematisch weergegeven. Concreet was het doel te beoordelen:

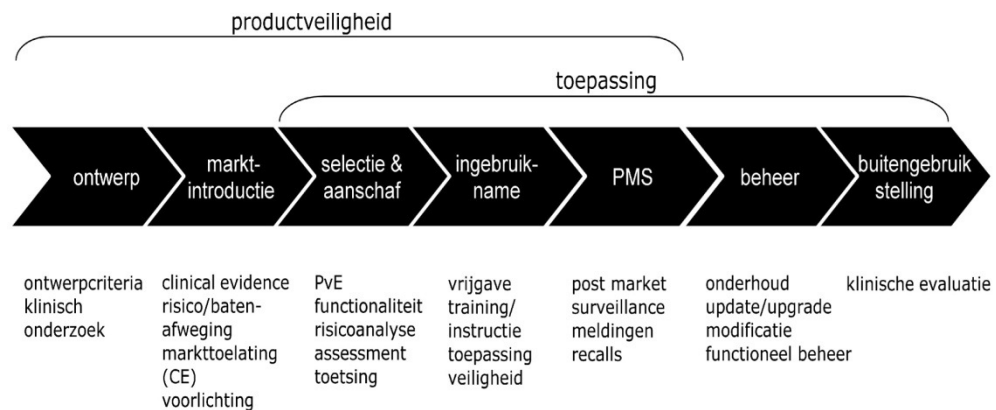
- in hoeverre het Europese systeem van markttoelating, marktintroductie, vigilantie en post market surveillance in het geval van de metaal-op-metaal-heupimplantaten functioneert;

---

a Zowel de inspectie als het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is vertegenwoordigd in diverse Europese werkgroepen waar afstemming over de herziening plaatsvindt.

b Borstimplantaten van de Franse fabrikant Poly Implant Protheses.

- in hoeverre fabrikanten, aangemelde instanties en zorgverleners in de kwaliteitsketen hun verantwoordelijkheid nemen.



*Figuur 2. Kwaliteitsketen voor de levenscyclus van medische hulpmiddelen*

#### *Onderzoeksvragen*

- Wat zijn de klinische problemen met metaal-op-metaal-heupimplantaten en hoe kunnen deze binnen de Nederlandse gezondheidszorg worden gediid?
- In hoeverre biedt het Europese systeem voor markttoelating, marktintroductie, vigilantie en post market surveillance in het geval van metaal-op-metaal-heupimplantaten voldoende waarborgen voor een kwalitatief verantwoorde toepassing in de patiëntenzorg?
- Welke verbeteringen zijn mogelijk binnen het bestaande wettelijke systeem?
- Hoe voeren fabrikanten van metaal-op-metaal-heupimplantaten de post market surveillance uit?
- Welke accenten zou de inspectie in haar toezicht moeten aanbrengen om een veilige en verantwoorde toepassing van medische hulpmiddelen te bevorderen?

#### *Passend in het beleid van de inspectie*

Het onderzoek sluit bij het bestaande beleid van de inspectie aan. Toezicht op het functioneren van de post market surveillance door fabrikanten van medische hulpmiddelen in de hogere risicoklassen is als één van de strategische speerpunten benoemd.

## **1.5 Onderzoeksopzet**

### *1.5.1 Verzameling van informatie*

#### *Nationaal en internationaal*

Om inzicht in de klinische problematiek te krijgen, heeft de inspectie vanaf 2011 informatie over de metaal-op-metaal-heupimplantaten bestudeerd. Het betrof nationale en internationale wetenschappelijke publicaties, onderzoeksstudies, nieuws- en mediaberichten en informatie van medische professionals, collega-autoriteiten, fabrikanten en patiënten.

#### *Omvang van de problematiek in Nederland*

Om inzicht in de omvang van de problematiek in Nederland te krijgen, heeft de inspectie allereerst hierover de NOV benaderd. Onder auspiciën van de NOV is sinds 2007 een Landelijke Registratie Orthopaedische Implantaten (LROI) in gebruik.

Orthopeden in Nederland worden gestimuleerd hierin de prothesen die zij implanteren of vervangen te registreren. De registratie is vanuit medisch wetenschappelijk oogpunt opgezet en is bedoeld om de klinische effectiviteit van de implantaten in kaart te brengen (levensduur, complicaties en revisiepercentages). De inspectie heeft geen toegang tot deze registratie en heeft de NOV daarom in 2011 gevraagd of het mogelijk was de inspectie van gegevens te voorzien over het aantal en de soorten geïmplanteerde metaal-op-metaal-heupprothesen in Nederland. Daarnaast heeft de inspectie bij de fabrikanten gegevens over het aantal in Nederland verkochte metaal-op-metaal-heupimplantaten opgevraagd.

#### *Internationale afstemming*

Sinds maart 2012 neemt de inspectie deel aan internationaal overleg over metaal-op-metaal-heupimplantaten. Dit overleg tussen de bevoegde autoriteiten van de Europese lidstaten heeft tot doel elkaar te informeren en het beleid onderling af te stemmen. Recent is hieruit een verzoek voortgekomen aan het Europese Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)<sup>c</sup>. Dit comité is gevraagd zich te buigen over de veiligheid en de afweging van risico's en opbrengsten van metaal-op-metaal-heupimplantaten<sup>[3]</sup>, gelet op de onduidelijkheid over de gezondheidseffecten hiervan op de lange termijn. Een rapport van de SCENIHR wordt medio 2013 verwacht.

#### *Rol en standpunt van de medische beroepsgroep*

Sinds eind 2010 onderhoudt de inspectie contact met de NOV om kennis te nemen van de inzichten en standpunten van de beroepsgroep en om het beleid rondom de metaal-op-metaal-problematiek af te stemmen.

### 1.5.2 *Analyse van incidenten*

#### *Contact met fabrikant na terugroepactie*

Nadat in 2010 een specifiek metaal-op-metaal-heupimplantaat van de markt was gehaald, heeft de inspectie zich periodiek door de desbetreffende fabrikant laten informeren over de Nederlandse situatie. Aan de orde was het aantal heuprevisies van dit implantaat, de follow-up van patiënten en de informatie-uitwisseling met orthopeden.

#### *Analyse van afzonderlijke incidenten en in samenhang*

In haar reguliere toezicht analyseert de inspectie alle gemelde incidenten afzonderlijk. Aanvullend analyseert de inspectie sinds 2011 alle door fabrikanten gemelde incidenten in hun onderlinge samenhang. Daartoe is per betrokken fabrikant informatie verzameld en geregistreerd over het implantaat, de revisie, de zorginstelling waar de revisie heeft plaatsgevonden en de datum van implantatie en vervanging. Indien nodig heeft de inspectie aanvullende informatie van de fabrikanten opgevraagd. Soms verwezen fabrikanten naar eigen documenten, zoals een gebruikshandleiding, een interne onderzoeksstudie, een patiëntenbrochure of een chirurgische handleiding. In die gevallen werd het document opgevraagd en bestudeerd.

Het cumulatief totaal aantal meldingen en het cumulatief aantal meldingen per fabrikant/product is geregistreerd. De vigilantiemeldingen van de fabrikanten zijn door de inspectie inhoudelijk geanalyseerd om na te gaan hoe de fabrikanten invulling geven aan hun vigilantieverplichting.

---

c De SCENIHR is een onafhankelijk wetenschappelijk comité dat de Europese Commissie ter beschikking staat om haar van wetenschappelijk advies te voorzien.

*Contact met ziekenhuizen*

Verschillende ziekenhuizen maakten via het jaargesprek met de inspectie of via een melding van een calamiteit bij de inspectie melding van een substantieel aantal metaal-op-metaal-heuprevisies. Met hen is overlegd over onder meer de aantallen heuprevisies, de informatievoorziening aan patiënten en de informatievoorziening aan de fabrikanten ten behoeve van de incidentanalyse door de fabrikanten.

### 1.5.3 *Bestudering van technische dossiers en post market surveillance*

*Selectie van fabrikanten*

Om na te gaan hoe fabrikanten de post market surveillance uitvoeren, heeft de inspectie de technische dossiers van de metaal-op-metaal-heuplantaten bij hen opgevraagd. De fabrikanten zijn geselecteerd op basis van een inventarisatie van alle in Nederland gebruikte metaal-op-metaal-heuplantaten. Hiertoe is onder meer de NOV geraadpleegd en is het productenaanbod van orthopedische fabrikanten nagegaan. Dit gaf het marktoverzicht dat in tabel 1 is weergegeven.

Tabel 1  
Marktoverzicht van in Nederland gebruikte metaal-op-metaal-heuplantaten

<b>Fabrikant</b>	<b>Productnaam</b>
DePuy/Johnson & Johnson	ASR
DePuy/Johnson & Johnson	Pinnacle
Biomet	M2a, Recap
Zimmer	Durom
Smith&Nephew	Birmingham
Wright Medical Technology	Conserve+
Finsbury Orthopaedics/DePuy* <sup>1</sup>	Adept
Stryker	Mitch
Corin	Cormet
Implantcast	Accis
Orthodynamics/Eska* <sup>2</sup>	Bionik

(\*<sup>1</sup>: Finsbury is in 2009 overgenomen door DePuy, \*<sup>2</sup>: Eska is in 2010 overgenomen door Orthodynamics)

*Verzameling van informatie over de post market surveillance*

De inspectie heeft op 31 augustus 2011 de Nederlandse vertegenwoordigingen van de fabrikanten aangeschreven. Daarbij is aangegeven dat de inspectie wilde onderzoeken hoe de fabrikanten aan hun post market surveillance-verplichting voldeden. Gevraagd werd de inspectie uiterlijk 1 oktober 2011 te voorzien van:

- Een overzicht van de in Nederland geleverde metaal-op-metaal-heuplantaten (naam, type en aantallen verkochte producten).
- De naam van een contactpersoon bij de Nederlandse vertegenwoordiging van de fabrikant.
- een set documentatiestukken uit het technisch productdossier.

De gewenste documentatie en de vorm van aanlevering werden in een bijlage bij de brief naar de fabrikanten gespecificeerd. Gevraagd werd de procedures voor de post market surveillance en de acties die daaruit volgden, specifiek voor de Nederlandse

situatie te beschrijven. De specificatie van de gevraagde dossierstukken was gebaseerd op het technisch dossier zoals dat voor een op de markt toegelaten product met CE-certificering aanwezig moet zijn. Het betrof de volgende items:

- 1 Een beschrijving van het medisch hulpmiddel.
- 2 Een referentie naar gelijksoortige hulpmiddelen of eerdere generaties ervan.
- 3 De gebruikshandleiding.
- 4 De risicoanalyse.
- 5 De biocompatibiliteitsgegevens.
- 6 De klinische evaluatie.
- 7 De post market surveillance-procedure(s).
- 8 De samenvatting en analyse van de post market surveillance-gegevens.
- 9 De vigilantieprocedure(s).
- 10 Informatie over training en instructie van zorgprofessionals.

#### *Beoordeling door het RIVM*

De inspectie heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd de aangeleverde dossiers te beoordelen. In overleg met het RIVM werd een scoremethodiek bepaald op basis waarvan de documentatie per item werd gewaardeerd. Ieder dossieritem bestond uit een aantal subonderdelen, die elk afzonderlijk werden beoordeeld. Aan subonderdelen die volgens de inspectie cruciaal waren, werd een hoger gewicht toegekend. Het optellen van de scores per subonderdeel leidde tot een uiteindelijke score per dossieritem. Deze werden als goed, matig of onvoldoende geclassificeerd. Wanneer een cruciaal subonderdeel ontbrak, werd het desbetreffende dossieritem als onvoldoende geclassificeerd. De rapportage van het RIVM, met een uitgebreide beschrijving en verantwoording van de dossierbeoordeling, is in bijlage 1 opgenomen.

#### *Tweede verzoek om informatie aan te leveren*

Het RIVM heeft in oktober 2011 beoordeeld of de aangeleverde dossiers compleet waren. Vervolgens heeft de inspectie drie fabrikanten schriftelijk laten weten dat dossieronderdelen ontbraken of onvolledig waren en hen in de gelegenheid gesteld de missende informatie alsnog aan te leveren. In december 2011 hebben twee fabrikanten dit gedaan. Onvolledige dossiers werden niet uitgesloten van beoordeling; de ontbrekende onderdelen werden als afwezig gescoord.

#### *Eindrapport van het RIVM*

In oktober 2012 heeft de inspectie het eindrapport van het RIVM ontvangen. Dit rapport is ter becommentariëring aan twee aangemelde instanties voorgelegd, beide in het Verenigd Koninkrijk. Samen hebben deze de conformiteitsbeoordeling van acht van de elf onderzochte metaal-op-metaal-heupimplantaten uitgevoerd. Aan deze aangemelde instanties is gevraagd<sup>d</sup> aan te geven:

- wat hun commentaar is op de resultaten van de dossierbeoordelingen;
- hoe zij de post market surveillance-activiteiten van de fabrikanten hebben beoordeeld;
- in welke mate zij vigilantierapporten van de fabrikanten hebben ontvangen over incidenten met metaal-op-metaal-heupimplantaten en wat daarmee is gedaan;
- hoe zij de klinische evaluatie hebben beoordeeld.

---

<sup>d</sup> Deze Engelse aangemelde instanties staan onder toezicht van de collega-autoriteit in het Verenigd Koninkrijk: de Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Het verzoek is daarom via de MHRA ingediend.

#### 1.5.4 *Het patiëntenperspectief*

##### *Relevante informatie via een advocatenkantoor*

Een gespecialiseerd advocatenkantoor in Nederland staat ongeveer 500 patiënten met een metaal-op-metaal-heupimplantaat juridisch bij. Het betreft daarbij metaal-op-metaal-heupimplantaten van verschillende producenten. In december 2012 liet dit advocatenkantoor de inspectie schriftelijk weten dat het relevante informatie in de vorm van patiëntervaringen heeft over de ernst van opgelopen gezondheidschade en over het handelen van producenten, artsen en ziekenhuizen. De inspectie heeft zelf maar weinig informatie van patiënten ontvangen. Mede daarom heeft de inspectie het advocatenkantoor gevraagd de waarnemingen op basis van de cliëntendossiers ten behoeve van het onderzoek schriftelijk te specificeren en te categoriseren.

## 2 Conclusies en aanbevelingen

### 2.1 Het probleem met metaal-op-metaal-heupimplantaten

#### *Vrijkomende metaalionen kunnen klinische klachten veroorzaken*

Bij patiënten bij wie een metaal-op-metaal-heupimplantaat is geplaatst, kunnen vrijkomende metaalionen in het omliggende weefsel klinische klachten veroorzaken. De problematiek is complex. Hoe de klinische schade ontstaat, is wetenschappelijk nog niet volledig doorgrond. De klachten kunnen een heuprevisie noodzakelijk maken, maar het percentage heuprevisies verschilt per fabrikant, product en type heupimplantaat. Er kan daarom geen absolute, algemene uitspraak over de kwaliteit van deze heupimplantaten als productgroep worden gedaan. Wel leiden literatuurstudies en incidentenregistraties tot de conclusie dat het om een cruciale bijwerking van dit type implantaat gaat.

#### *NOV-advies: gebruik alleen nog in kader van klinisch wetenschappelijk onderzoek*

Het is ernstig dat een medisch hulpmiddel als een heupimplantaat bij sommige patiënten niet het verwachte resultaat geeft. De inspectie ondersteunt dan ook het advies van de NOV om metaal-op-metaal-heupimplantaten in Nederland niet langer regulier toe te passen, maar alleen in het kader van klinisch wetenschappelijk onderzoek, zolang er niet meer informatie over de langetermijneffecten beschikbaar is. De inspectie beschouwt het advies van de NOV als een veldnorm.

#### *Zijn er voldoende waarborgen voor kwalitatief verantwoorde patiëntenzorg?*

Binnen het Europese systeem voor markttoelating van medische hulpmiddelen kan de mogelijkheid dat een product ongewenste klinische effecten heeft, niet worden uitgesloten. De inspectie beseft dit. Relevant is in hoeverre het systeem voldoende waarborgen biedt voor een kwalitatief verantwoorde patiëntenzorg. Zulke waarborgen zijn mogelijk als iedereen in de keten voldoende bij de productevaluatie betrokken is, ongewenste effecten tijdig worden onderkend en vervolgens adequate acties worden ondernomen.

#### *Eindconclusie van het onderzoek: de keten om de kwaliteit van medische hulpmiddelen te borgen moet beter functioneren*

De huidige Europese regelgeving beoogt een integrale borging van de kwaliteit van medische hulpmiddelen. Deze kwaliteitsborging blijkt in de praktijk van de metaal-op-metaal-heupimplantaten op diverse onderdelen onvoldoende. Er is verbetering mogelijk in het tijdig onderkennen van problemen en het vervolgens ondernemen van adequate acties.

### 2.2 De verantwoordelijkheid van de fabrikanten

#### *Een effectieve kwaliteitscyclus voor productevaluatie ontbreekt*

Een in de uitvoering effectieve kwaliteitscyclus voor productevaluatie, om de veiligheid en prestaties van producten stelselmatig te bewaken, ontbreekt bij de onderzochte fabrikanten van metaal-op-metaal-heupimplantaten. Voor wat betreft de verschillende onderdelen van zo'n cyclus komt de inspectie tot de volgende conclusies en aanbevelingen.

#### 2.2.1 *Marktintrductie: zijn producten voldoende klinisch onderzocht?*

De inspectie heeft op basis van de aangeleverde informatie niet kunnen vaststellen dat de metaal-op-metaal-heupimplantaten vóór marktintrductie voldoende klinisch zijn geëvalueerd om de beoogde gezondheidswinst en de mogelijke risico's

verantwoord af te wegen. De kwaliteit, kwantiteit en type van gebruikte klinische data wisselden. Bovendien mist de inspectie vooraf vastgestelde, meetbare criteria op grond waarvan fabrikanten vaststellen wanneer de prestaties van hun producten wel of niet acceptabel zijn. De inspectie heeft vastgesteld dat bij de klinische evaluatie het principe van relatieve gelijkwaardigheid met concurrerende metaal-op-metaal-heupimplantaten vaak is toegepast.<sup>e</sup> De huidige Europese wetgeving biedt deze mogelijkheid bij de onderbouwing van de klinische evaluatie.

#### *Aanscherping van eisen in wetgeving is nodig*

De inspectie vindt dat de eisen voor en het toezicht op het klinisch onderzoek voor producten met een hoog risico, zoals implantaten, in de Europese productwetgeving moeten worden aangescherpt. Dit is al aan de orde in het actuele voorstel van de Europese Commissie voor de herziening van de Europese wetgeving. Onder meer wordt de mogelijkheid vergaand beperkt voor het toepassen van het gelijkwaardigheidsprincipe voor producten als implantaten. Nederland zal deze wijzigingsvoorstellen ondersteunen.

#### 2.2.2 *Productintroductie: borg de training en deskundigheid*

Uit de onderzochte dossiers blijkt niet dat fabrikanten bij de introductie van hun producten de orthopedisch chirurgen actief en stelselmatig hebben getraind in implantatievaardigheden. Sommige fabrikanten hebben aangegeven dat een juiste implantatiemethode de prestaties van het implantaat kan beïnvloeden. Mede daarom wil de inspectie dat fabrikanten adequaat aandacht besteden aan het borgen van de vereiste deskundigheid bij de gebruikers.

#### *Belang hiervan is eerder aangegeven*

De inspectie refereert hierbij aan de eerder uitgebrachte Staat van de Gezondheidszorg 2008 ('Risico's van medische technologie onderschat')<sup>[4]</sup>. Hierin is het belang al aangegeven van deskundigheid en bekwaamheid bij het toepassen van medische technologie. In het rapport 'Medische technologie at risk?'<sup>[5]</sup>, in 2011 door een expertgroep medische technologie opgesteld, is dit standpunt bekrachtigd. Ook in het Convenant 'Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis'<sup>[6]</sup>, in 2011 vanuit de ziekenhuiskoepels tot stand gekomen, worden de vereiste procedures beschreven voor de borging van bevoegdheden en bekwaamheden die noodzakelijk zijn voor het toepassen van medische technologie.

#### 2.2.3 *Vigilantie: verbeter het risicomanagement*

Fabrikanten voldoen in het algemeen aan hun wettelijke plicht tot het melden van incidenten waarvan zij kennis hebben (vigilantiemeldingen). Actief risicomanagement, op basis van incidenten en met mogelijke correctieve acties, kan worden verbeterd. Uitgevoerde incidentanalyses zijn te veel productgericht. De inspectie vindt dat de relatie tussen het product en de toepassing ervan vooral bij implantaten meer aandacht moet krijgen.

#### *Duidelijke acceptatiecriteria en actiedrempels ontbreken*

Ook bij de follow-up van incidenten ontbreken duidelijke criteria om vast te stellen welke incidentpercentages acceptabel zijn. De Europese productwetgeving vereist voor markttoelating dat er een risicoanalyse en risicoafweging plaatsvindt. Toch stellen fabrikanten nauwelijks kwantitatieve criteria vast op basis waarvan fabrikanten zelf, patiënten, zorgprofessionals en autoriteiten kunnen toetsen of het product grotere risico's heeft dan bij de marktintroductie was voorzien. Hierdoor is

---

<sup>e</sup> Het principe van relatieve gelijkwaardigheid toepassen houdt in dat voor de klinische evaluatie klinische data worden gebruikt die aanwezig zijn voor een gelijkend, al op de markt toegelaten product, waarbij wordt aangetoond dat er voldoende gelijkwaardigheid met het desbetreffende bestaande product bestaat.



het onduidelijk wanneer correctieve maatregelen noodzakelijk zijn. De inspectie zal, in haar toezicht op incidenten, fabrikanten controleren op het voldoen aan de wetgeving en aanspreken op het nemen van afdoende correctieve maatregelen.

#### *Beperking in het systeem*

Er is nog een andere beperking voor een effectieve vigilantie van incidenten met medische hulpmiddelen. Deze komt voort uit het feit dat de Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen een productwetgeving is. Deze is daardoor met name op de fabrikanten gericht. Op basis van deze wetgeving zijn fabrikanten verplicht incidenten bij de bevoegde autoriteiten te melden. Fabrikanten zijn daarvoor afhankelijk van de informatie die zij van zorgprofessionals en zorginstellingen ontvangen. Die zijn echter op hun beurt niet wettelijk verplicht om incidenten bij de desbetreffende fabrikant te melden. De inspectie stelt vast dat dit aspect in het geval van de metaal-op-metaal-heupimplantaten een belangrijke beperking is geweest bij het verkrijgen van een volledig overzicht in de problematiek. De inspectie constateert dat de fabrikanten en het zorgveld verschillende belangen hebben en dat de informatie-uitwisseling hierdoor niet zo transparant en vanzelfsprekend is als de Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen beoogt.

#### 2.2.4

##### *Post market surveillance: verbeter de kwaliteit*

De inspectie vindt dat de post market surveillance door de onderzochte fabrikanten kwalitatief tekortschiet. Er is geen geborgde kwaliteitscyclus voor actieve product-evaluatie en daaruit voortkomende ingrepen. Ook worden risico's en opbrengsten meestal niet met de risicoanalyse en 'risk-benefit'-afweging vooraf vergeleken. Daardoor ontbreekt een basis om de noodzaak tot preventieve of correctieve maatregelen vast te stellen. Daarnaast is niet vooraf duidelijk wanneer fabrikanten naar aanleiding van post market surveillance bevindingen tot passende acties zullen overgaan.

##### *Systemen zijn te beperkt, passief en vrijblijvend*

De systemen voor post market surveillance zijn te beperkt, te passief en te vrijblijvend om aan de bedoelingen van de Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen te voldoen. Deze regelgeving is immers op twee fundamentele pijlers gebaseerd: enerzijds een relatief laagdrempelige marktoelating op basis van conformiteit en anderzijds een verantwoordelijkheid voor fabrikanten om hun producten na de marktoelating gedurende de hele levenscyclus te volgen. Deze verantwoordelijkheid is cruciaal om de veiligheid en kwaliteit te waarborgen van de inzet van medische hulpmiddelen in de gezondheidszorg.

##### *Scherp de plicht van fabrikanten aan*

De inspectie pleit ervoor de plicht van fabrikanten tot post market surveillance aan te scherpen. De Europese regelgeving biedt fabrikanten momenteel te veel ruimte voor een interpretatie van de eisen waaraan een effectieve post market surveillance zou moeten voldoen. Met name de frequentie van en de criteria voor het in actie komen moeten concreter worden beschreven. Binnen de huidige herziening van de Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen zal Nederland voorstellen doen voor de post market surveillance.

##### *Inspectie zal fabrikanten aanspreken*

De inspectie zal fabrikanten aanspreken op de invulling van de post market surveillance. Een beperking hierbij is dat veel fabrikanten in het buitenland zijn gevestigd en dat de handhaving niet internationaal is geharmoniseerd.

## 2.3 De verantwoordelijkheid van de medische beroepsgroep en de ziekenhuizen

### *NOV adviseert actief, opvolging van richtlijnen vormt aandachtspunt*

Binnen Nederland informeert en adviseert de NOV haar leden actief over de problematiek met metaal-op-metaal-heupimplantaten. In diverse adviezen aan de orthopeden heeft de vereniging zich over de risico's van deze heupimplantaten uitgesproken. Uiteindelijk heeft de NOV geadviseerd deze implantaten niet langer regulier, dat wil zeggen buiten de setting van klinisch wetenschappelijk onderzoek, binnen de Nederlandse gezondheidszorg toe te passen. Ook heeft de NOV vakinhoudelijke richtlijnen uitgebracht voor het periodiek oproepen en controleren van alle patiënten met een metaal-op-metaal-heupimplantaat. De inspectie vindt het een aandachtspunt voor de beroepsgroep om nader te borgen dat haar richtlijnen adequaat worden opgevolgd door haar leden.

### *Specialisten zijn niet doordrongen van het belang van incidentmeldingen*

Het is gewenst dat orthopedisch specialisten een heuprevisie als incident bij de desbetreffende fabrikant melden. Zij kunnen dan de fabrikant voor diens vigilantieverplichting de noodzakelijke gegevens en de verwijderde prothese toesturen. De analyse van incidenten en de contacten met ziekenhuizen wijzen echter uit dat de orthopedisch specialisten dit niet vanzelfsprekend vinden. Zij beseffen of erkennen onvoldoende dat de incidentmeldingen essentieel zijn voor de borging van de veiligheid van medische hulpmiddelen en daarmee voor de kwaliteit van de zorg. Orthopedisch specialisten zouden zich meer moeten realiseren dat hun ervaring met een medisch hulpmiddel in de keten van kwaliteitsborging onmisbaar is. Klinische ervaringen blijven nu nog beperkt tot het eigen kwaliteitsregister van de beroepsgroep.

### *Melden van incidenten moet verplicht worden*

De inspectie vindt het daarom noodzakelijk dat zorgverleners verplicht worden om incidenten met betrekking tot medische hulpmiddelen met een hoog risico bij de fabrikant te melden. Deze aanbeveling sluit aan bij het actieplan van de euro-commissaris voor Gezondheid en Consumentenbescherming. Daarin wordt aandacht gevraagd voor het betrekken van zorgprofessionals bij het signaleren van ongewenste incidenten met medische hulpmiddelen.

### *Betere voorlichting aan patiënten vóór de implantatie is gewenst*

De inspectie vraagt aandacht voor een duidelijkere voorlichting aan patiënten vóór de implantatie van hun prothese over de mogelijke voor- en nadelen. Bij het inzetten van innovatieve medische hulpmiddelen, waarvan de langetermijneffecten nog onvoldoende bekend zijn, moet de patiënt op bestaande alternatieven worden gewezen en objectief worden ondersteund om tot een afgewogen persoonlijke keuze te komen. Verder moeten patiënten duidelijker geïnformeerd worden over welk merk en type implantaat zij uiteindelijk geïmplantéerd krijgen.

### *Voorlichting over en opvolging van de problematiek lijkt wisselend*

De NOV heeft geadviseerd patiënten met een metaal-op-metaal-heupimplantaat periodiek op te roepen en te controleren. Deze adviezen blijken op lokaal niveau niet altijd voortvarend te zijn opgevolgd.

Sommige ziekenhuizen hebben actief speciale patiënteninformatieavonden georganiseerd om patiënten over de geconstateerde problematiek voor te lichten en vragen van patiënten te beantwoorden.

Op individueel patiënteniveau zijn gezondheidsklachten soms niet (tijdig) onderkend en lijkt er geen eenduidigheid in de beslissing wanneer tot een heuprevisie over te gaan. Patiënten blijken slecht terugkoppeling te krijgen over de bevindingen

van onderzoek aan een geëxplanteerde metaal-op-metaal-heupimplantaat. Vaak vindt ook geen onderzoek plaats, doordat explantaten worden weggegooid of kwijtraken.

De inspectie vindt dat hier een taak ligt voor de beroepsgroep eenduidiger en in voorkomende gevallen zorgvuldiger te handelen vanuit het belang van de patiënt.

*Patënten worden slecht ondersteund bij het vorderen van letselschade*

De gezondheidsschade en materiële gevolgschade is voor patiënten soms groot. Fabrikanten noch ziekenhuizen blijken daarbij aansprakelijkheid te erkennen richting de patiënt. Het juridisch proces om tot een vordering richting een fabrikant te komen blijkt vanwege de context complex. Ziekenhuizen en behandelend artsen blijken de patiënt hierbij slecht te ondersteunen of handelen niet direct in het (juridisch) belang van de patiënt. Hoewel het thema van aansprakelijkstelling en letselschadevergoeding niet binnen de toezichttaak van de inspectie valt, wil de inspectie deze waarneming wel signaleren.

## **2.4 De verantwoordelijkheid van de aangemelde instanties**

*Reactie van aangemelde instantie*

De inspectie heeft twee aangemelde instanties ('notified bodies') benaderd. Eén heeft er gereageerd. Op basis daarvan komt de inspectie tot de volgende constatering.

- De reactie van de aangemelde instantie op het dossieronderzoek was voornamelijk procedureel. De vraag om commentaar op de vastgestelde tekortkomingen bij fabrikanten werd beantwoord met een beschrijving van de procedure. Deze hield in dat de aangemelde instantie had gecontroleerd of diverse onderdelen in de productdossiers aanwezig waren en voldeden aan de eisen in de toen geldende richtlijn en volgens de toen geldende risicoclassificatiecriteria.
- De activiteiten die de aangemelde instantie in haar reactie noemde, betroffen vooral de beoordeling van dossierdocumenten in het kader van de afgifte van de CE-verklaring. Ten aanzien van de post market surveillance werd bijvoorbeeld geverifieerd of er een plan aanwezig was, waarmee aantoonbaar werd gemaakt dat de fabrikant in de toekomst klinische gegevens zou gaan verzamelen. Verder werd volstaan met de constatering dat in de risicoanalyse en de gebruikshandleiding risico's werden benoemd die specifiek voor metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn. De inspectie mist stelselmatige activiteiten van de aangemelde instantie om na te gaan wat de fabrikanten na de markttoelating doen met wat zij aanvankelijk in de dossierdocumenten hebben gesteld.
- De activiteiten van de aangemelde instantie in het kader van ontvangen vigilantie meldingen en herziene dossierdocumenten vindt de inspectie passief. Men geeft aan informatie van fabrikanten te ontvangen en deze te beoordelen. Een actieve houding richting fabrikanten en bevoegde autoriteiten komt niet tot uiting.
- De aangemelde instantie bevestigde dat bij de onderbouwing van de klinische evaluatie het gelijkwaardigheidsprincipe is gebruikt. Ook de inspectie had dat bij het dossieronderzoek vastgesteld.

*De rol van de aangemelde instanties is nog te beperkt*

De rol van de aangemelde instanties voor de producten met een hoog risico beperkt zich tot de aanvankelijke conformiteitsbeoordeling op basis van productdossiers. Zij geven nog weinig invulling aan een actieve monitoring na de markttoelating van een medisch hulpmiddel.

#### *Nederland ondersteunt voorstellen tot wetwijzigingen*

In de herziening van de Europese wetgeving worden de taken van en kwaliteitseisen voor aangemelde instanties aanzienlijk aangescherpt. Ook het toezicht op de aangemelde instanties door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten wordt aangescherpt. Nederland ondersteunt deze wijzigingsvoorstellen.

#### *Nederland stelt gezamenlijke inspecties voor*

Nederland heeft in een reactie op het tussentijdse actieplan van de eurocommissaris voor Gezondheid en Consumentenbescherming aanvullend voorgesteld, dat de lidstaten door middel van gezamenlijke inspecties toezicht op de aangemelde instanties gaan houden. Enkele autoriteiten voeren dan gezamenlijk de periodieke inspectie van een aangemelde instantie uit en stellen het verslag daarvan aan alle bevoegde autoriteiten beschikbaar. Nu vindt het toezicht op een aangemelde instantie nog plaats door de bevoegde autoriteit van het desbetreffende land.

## **2.5 De traceerbaarheid van producten – implantatenregister gewenst**

#### *Traceerbaarheid van implantaten is niet goed geregeld*

De traceerbaarheid van orthopedische implantaten is in Nederland niet goed geregeld. Als er problemen met een orthopedisch implantaatproduct zijn gebleken, kan niet snel, eenduidig en volledig worden getraceerd hoeveel patiënten het in Nederland betreft. Ook kan bij een terugroepactie of een oproepactie voor een controle niet worden nagegaan om welke individuele patiënten het gaat.

#### *Centraal, onafhankelijk implantatenregister is gewenst*

De inspectie acht daarom een centraal, onafhankelijk implantatenregister noodzakelijk. Daarin moeten voor de gewenste traceerbaarheid minstens de productgegevens van de implantaten en de gegevens van de betreffende patiënten worden opgeslagen. Naast orthopedische prothesen kunnen ook andere typen implantaten in zo'n register worden opgenomen, zoals binnen de cardiologie en de cosmetische chirurgie worden toegepast. De zorgverleners die de desbetreffende producten implanteren, zullen de benodigde gegevens verplicht moeten gaan registreren.

#### *Ministerie van VWS heeft een voorstel opgesteld*

Deze aanbeveling van de inspectie tot het opzetten van een implantatenregister is inmiddels vormgegeven door een stuurgroep die vanuit het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is ingesteld. Op 20 november 2012 heeft de minister van VWS een voorstel aan de Kamer<sup>[7]</sup> gestuurd voor het opzetten en inrichten van een implantatenregister in Nederland. Fabrikanten en zorgverleners worden daarin wettelijk verplicht de benodigde gegevens aan te leveren. Waar mogelijk moeten bestaande structuren worden benut om dit implantatenregister te vullen. Ook patiënten krijgen de inzagemogelijkheid het register te raadplegen om de registratie van hun implantaat te kunnen verifiëren en om na te kunnen gaan welk implantaat zij hebben gekregen.

#### *Voorstel sluit aan bij Europese voornemens*

Het beleidsvoorstel sluit aan bij het eerder genoemde tussentijdse actieplan van de eurocommissaris voor Gezondheid en Consumentenbescherming. Daarin wordt aandacht gevraagd voor een verbetering van de traceerbaarheid van medische hulpmiddelen. De minister van VWS heeft eerder aangegeven dat zij dit actieplan ondersteunt<sup>[8]</sup>. Tot slot sluit het voorstel aan bij de herziening van de Europese wetgeving. Ook daarin wordt een registratie van medische hulpmiddelen voorgesteld.

## 2.6 Aanbevelingen en handhavingsmaatregelen

Op grond van dit onderzoek komt de inspectie tot de volgende aanbevelingen en handhavingsmaatregelen:

### *Aanbeveling: scherp de Europese regelgeving aan*

Naar het oordeel van de inspectie is in de Europese Richtlijn voor medische hulpmiddelen een aanscherping nodig van:

- de eisen voor het klinisch onderzoek, voorafgaand aan de marktintroductie, van producten met een hoog risico, zoals implantaten;
- de eisen voor het vooraf vaststellen van meetbare acceptatiecriteria voor de prestaties van implantaten;
- de eisen aan de post market surveillance door fabrikanten van medische hulpmiddelen;
- de taken van en kwaliteitseisen voor aangemelde instanties.

Binnen het herzieningsproces van de Europese wetgeving zal Nederland hiertoe actief voorstellen doen of al ingediende voorstellen ondersteunen.

Vooruitlopend op de herziene wetgeving benoemt het tussentijds actieplan van de eurocommissaris ook al een deel van de genoemde aanscherpingen.

### *Aanbeveling: stel een meldingsplicht in voor zorgverleners*

Het ministerie van VWS wordt geadviseerd zorgverleners te verplichten om incidenten rond medische hulpmiddelen met een hoog risico te melden bij de desbetreffende fabrikant.

### *Aanbeveling: ontwikkel een register voor 'bijwerkingen' van medische hulpmiddelen*

Het ministerie van VWS wordt geadviseerd om aansluitend op de ontwikkeling van een implantatenregister ten behoeve van traceerbaarheid óók een systeem te ontwikkelen voor het melden en analyseren van 'bijwerkingen' van medische hulpmiddelen, te beginnen bij implantaten.

### *Maatregel: toezicht op fabrikanten*

De inspectie zal bij vigilantie meldingen van fabrikanten controleren of deze hun verplichtingen afdoende nakomen en hen aanspreken op adequate correctieve maatregelen en op een actieve invulling van de post market surveillance.

### *Maatregel: toezicht op naleving veldnorm NOV*

De inspectie beschouwt de adviezen van de NOV voor het niet langer regulier toepassen van metaal-op-metaal-heupimplantaten, het volgen en periodiek controleren van patiënten met een metaal-op-metaal-implantaat en de opvolging van patiënten waarbij een metaal-op-metaal-probleem wordt vastgesteld, als een belangrijke veldnorm. De inspectie zal toezien op de naleving ervan op grond van de Kwaliteitswet zorginstellingen.

### *Maatregel: overleg met beroepsgroep van orthopeden*

De inspectie zal met de beroepsgroep van orthopeden in gesprek gaan over het belang van een betere voorlichting aan patiënten over het toe te passen implantaat, de mogelijke risico's daarvan en eventueel mogelijke alternatieven.

Tevens wil de inspectie de verschillen tussen orthopeden en onzorgvuldigheden in de opvolging van patiënten met een metaal-op-metaal-probleem met de beroepsgroep bespreken.

### *Maatregel: toezicht op de registratie van implantaten*

De minister van VWS wil in Nederland een implantatenregister inrichten met een wettelijke registratieplicht voor zorgverleners. De inspectie zal na invoering daarvan

toezicht gaan houden op het registreren van implantaten en de geregistreerde data gebruiken in haar toezichttaak op implantaten.

*Maatregel: toezicht op implantaten en de toepassing daarvan intensiveren*

De inspectie zal het toezicht op implantaten intensiveren en risico-instrumenten ontwikkelen om problemen met implantaten tijdiger te kunnen herkennen. Op basis van de maatregelen van het tussentijds actieplan van de eurocommissaris én met de gegevens van het register voor implantaten, zal de inspectie dit kunnen effectueren. De inspectie vindt het daarbij belangrijk het implantaat en de toepassing daarvan in samenhang binnen de keten te bezien. Dit kan onder meer door middel van een structureel overleg met de medische beroepsgroepen over de ontwikkelingen op het gebied van implantaten.

*Maatregel: toezicht op aangemelde instanties en op post market surveillance verplichting fabrikanten*

De inspectie zal in gezamenlijke actie met Europese lidstaten inspecties uitvoeren bij aangemelde instanties. Vanuit haar toezicht op fabrikanten zal zij de betrokken aangemelde instanties zoveel als juridisch en inhoudelijk mogelijk aanspreken op het adequaat verifiëren van de post market surveillance activiteiten van fabrikanten.

*Maatregel: in gesprek gaan met patiëntenorganisaties om meldingsbereidheid patiënten te verhogen*

De inspectie zal met patiëntenorganisaties in gesprek gaan om te bevorderen dat patiënten incidenten en klachten melden bij de behandelaar en/of de betreffende instelling en bij 'geen gehoor' de inspectie daarover informeren.

## 3 Resultaten

### 3.1 Het probleem met metaal-op-metaal-heupimplantaten

#### *Alternatief voor klassieke implantaten*

Metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn als alternatief voor klassieke kop-kom-verbindingen ontwikkeld. Voor de klassieke implantaten werden materialen als keramiek en kunststof gebruikt. Door een legering van kobalt en chroom te gebruiken, werd een langere levensduur beoogd en een betere beweeglijkheid voor met name jongere, actieve patiënten.

#### *Klinische effecten bij patiënten*

Nadat de nieuwe implantaten enkele jaren op grote schaal zijn toegepast, blijken sommige patiënten, in verschillende mate en ernst, te reageren op metaalionen die door wrijving in het implantaat vrijkomen. Bij deze patiënten veroorzaakt een overgevoeligheidsreactie gezondheidsschade in het omliggende weefsel. In de medische literatuur wordt dit onder meer beschreven als 'adverse local tissue reaction' (ALRT), 'adverse reactions to metal debris' (ARMD), 'aseptic lymphocytic vasculitis associated lesions' (ALVAL) of als 'metallosis'. Soms komen verhoogde waarden van kobalt en chroom in het bloed voor. De patiënten voelen het implantaat als ongemakkelijk of hebben pijn en de prothese kan losraken. Niet altijd kan er duidelijk een oorzakelijke relatie tussen de klachten en het metaal-op-metaal-heupimplantaat worden gelegd. Wetenschappelijk is de wijze waarop de klinische schade ontstaat, niet goed doorgrond en nog onderwerp van studie. Het is tot nu toe niet aangetoond dat de vrijkomende metaalionen kankerverwekkend kunnen zijn<sup>[9,10]</sup>. De klachten kunnen het noodzakelijk maken het implantaat te vervangen (heuprevisie). Daarbij wordt de metaal-op-metaal-prothese geëxplanteerd en een alternatieve, klassieke prothese geïmplantateerd.

#### *Bredere problematiek*

Aanvankelijk leek de problematiek zich tot één bepaald metaal-op-metaal-heupimplantaat te beperken. Dit product werd in 2010 door de fabrikant van de markt gehaald. Onderzoeksstudies<sup>[11,12]</sup> en incidentenmeldingen in de periode daarna maakten duidelijk dat de problemen zich ook bij andere metaal-op-metaal-heupimplantaten voordoen. Daarbij verschillen de faalpercentages tussen producten en fabrikanten. Daarom kan er geen algemene uitspraak over de kwaliteit of prestaties van deze productgroep als geheel worden gedaan. Per product is onderzoek en analyse nodig.

#### *Probleemomvang in Nederland*

Het bleek voor de inspectie niet mogelijk gegevens over het aantal en de soorten geïmplanteerde metaal-op-metaal-heuprothesen in Nederland te verkrijgen vanuit de Landelijke Registratie Orthopaedische Implantaten. Volgens de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) was de registratie daarvoor nog onvoldoende gevuld, onvoldoende voor sterfte gecorrigeerd en onvoldoende gevalideerd.

De inspectie heeft daarom via de Nederlandse vertegenwoordigingen van de fabrikanten gegevens gevraagd over de aantallen verkochte metaal-op-metaal-heupimplantaten in Nederland. Uit een analyse van die gegevens (veelal per component: kop, kom of steel) komt naar voren dat in Nederland ruim 10.000 metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn verkocht. Van het specifieke uit de markt teruggenomen implantaat werden er circa 1.000 verkocht. Van grote fabrikanten

zijn enkele duizenden implantaten verkocht en van kleinere fabrikanten enkele tientallen tot honderden. Het betreft hier verkoopgegevens; het aantal bij patiënten geïmplanteerde prothesen zal kleiner zijn. Bovendien ondergaan patiënten ook in het buitenland een heupingreep. Deze aantallen zijn niet in de Nederlandse verkoopgegevens opgenomen. Verder zijn bij sommige patiënten dubbelzijdig en bij andere patiënten enkelzijdig heupprothesen geplaatst. Het aantal patiënten in Nederland met een metaal-op-metaal-heupimplantaat komt daarom zeker niet met de verkochte aantallen overeen. Een enquête onder Nederlandse ziekenhuizen door het vaktijdschrift Medisch Contact in 2012<sup>[13]</sup> wijst uit dat bij in totaal circa 8.400 patiënten een metaal-op-metaal-heupimplantaat is geplaatst. Naar inschatting van de NOV worden in Nederland jaarlijks circa 20.000 heupoperaties uitgevoerd, waarbij zowel metaal-op-metaal- als conservatieve heupprothesen worden geplaatst.

#### *Rol en standpunt van de medische beroepsgroep*

De NOV heeft de Nederlandse orthopeden vanaf augustus 2010 over de problemen met metaal-op-metaal-heupimplantaten geïnformeerd. Uiteindelijk adviseerde de NOV in januari 2012 deze implantaten niet langer regulier toe te passen, maar alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek dat aan de criteria daarvoor voldoet, totdat er meer gegevens over de langetermijneffecten beschikbaar zijn<sup>[14]</sup>. Dit advies betrof zowel de totale metaal-op-metaal-heupprothesen (met een kop groter dan 36 mm) als ook de resurfacing prothesen. Daarnaast heeft de NOV in januari 2012 een richtlijn<sup>[15]</sup> uitgegeven voor het oproepen van alle patiënten met een metaal-op-metaal-heupprothese en voor het periodiek controleren van deze patiënten, met de daarbij te gebruiken diagnostiek. In haar advies van 3 juni 2012<sup>[16]</sup> bespreekt de NOV de afwegingen voor of tegen een eventuele heuprevisie en adviseert zij de orthopeden om geëxplanteerde metaal-op-metaal-heupprothesen niet voor onderzoek terug naar de fabrikant te sturen, maar naar 'een onafhankelijk retrieval laboratorium'.

## **3.2 Analyse van incidenten**

#### *Aantallen ontvangen meldingen*

Op 15 november 2012 had de inspectie sinds 2006 in totaal 271 meldingen van fabrikanten ontvangen van een incident met een metaal-op-metaal-heupimplantaat. Daarnaast hadden toen vijf ziekenhuizen bij de inspectie noodzakelijk gebleken heuprevisies gemeld. Verder had de inspectie twee meldingen van patiënten ontvangen. In tabel 2 is een totaaloverzicht weergegeven, waarbij het aantal door de inspectie ontvangen meldingen per jaar is vermeld. Tabel 3 geeft een overzicht van het aantal meldingen per fabrikant.



Tabel 2  
 Overzicht van het aantal door de inspectie ontvangen meldingen over metaal-op-metaal-heupimplantaten (peildatum 15 november 2012)

<b>Van</b>	<b>Jaar</b>	<b>Aantal per jaar</b>	<b>Aantal totaal</b>
fabrikanten	2006	1	
	2007	1	
	2008	3	
	2009	10	
	2010	19	
	2011	111	
	2012	126	
ziekenhuizen	2011	3	
	2012	2	
			5
patiënten	2010	1	
	2011	1	
			2

Tabel 3  
 Overzicht van het aantal vigilantiemeldingen per fabrikant (peildatum 15 november 2012)

<b>Van</b>	<b>Aantal</b>
DePuy	118
Zimmer	56
Biomet	44
Smith&Nephew	32
Wright Medical Technology	16
Stryker	2
Corin	2
Finsbury	1
Totaal	271

### *Sterke toename in 2011 en 2012*

In 2011 en 2012 nam het aantal meldingen door fabrikanten sterk toe. Dit houdt waarschijnlijk verband met de terugroepactie van het metaal-op-metaal-heup-implantaat in 2010 en met de aandacht daarna vanuit het orthopedisch veld en in de media. Daardoor nam bij artsen en patiënten de bekendheid met de metaal-op-metaal-problematiek toe.

### *Inhoudelijke analyse van de vigilantiemeldingen*

Een inhoudelijke analyse van de ontvangen meldingen leidt tot de volgende waarnemingen.

- Fabrikant- en productgegevens werden meestal volledig aangeleverd. Verdere informatie over de revisies (zorginstelling- en patiëntgegevens en incident-beschrijving en -analyse) varieerde sterk en was vaak beperkt.
- Sommige meldingen betroffen slechts productgegevens. Vaak waren deze incidenten niet door zorginstellingen of orthopeden aan de fabrikant gemeld, maar door advocaten van patiënten of juristen van verzekeraars.
- In het algemeen werden geëxplanteerde metaal-op-metaal-heupimplantaten die fabrikanten van zorginstellingen hadden ontvangen, in een laboratorium goed onderzocht. De inspectie ontving uitgebreide onderzoeksrapporten waarin werd vastgesteld of een specifieke of bovenmatige slijtage van de contactoppervlakken was te zien. Meestal was dit volgens de fabrikanten niet het geval.
- In de meldingen was regelmatig van ALVAL sprake of van vergelijkbare klachten of symptomen: pijn, loszitten van de prothese, pseudotumoren, cystevorming of verhoogde concentraties van kobalt en chroom in het bloed.
- Vaak werd naar de gebruikshandleiding verwezen, waarbij dan werd gerefereerd aan korte, algemene uitspraken over mogelijke allergieën voor kobalt of chroom.
- Geen van de fabrikanten besteedde nadere aandacht aan de effecten van verhoogde concentraties van kobalt en chroom in het bloed. Toch werden soms erg hoge bloedwaarden gerapporteerd, waarbij in de literatuur<sup>[17]</sup> de relatie wordt gelegd met systemische (niet lokale) effecten in het lichaam.
- Sommige fabrikanten meldden een niet-optimale positionering van de prothese, met daardoor meer wrijving, maar zonder daar duidelijke conclusies aan te verbinden.
- Veel meldingen waren fenomenologisch van aard. In de uiteindelijke analyse werd geconstateerd dat de fabrikant de oorzaak niet kon vaststellen. Hierdoor konden deze incidentmeldingen niet naar oorzaak wordt geclusterd. Mogelijk registreerden de fabrikanten hierdoor relatief lage faalpercentages.
- De eindconclusie van de fabrikanten was veelal dat het metaal-op-metaal-heupimplantaat binnen de door hen gestelde specificaties bleef.
- Eén fabrikant bracht alle incidenten in verband met de manier van implanteren. Daarom heeft deze fabrikant in 2009 de chirurgische handleiding aangescherpt en alle orthopedisch chirurgen een waarschuwing toegestuurd (een zogenoemde Field Safety Notice). De orthopeden ontvingen daarbij een trainings-DVD, die zij verplicht moesten bekijken en dit door middel van registratie moesten bevestigen.
- Eén fabrikant heeft de indicatiestelling en de contra-indicaties in de gebruikshandleiding aangepast, waarbij ALVAL als mogelijk risico wordt benoemd.

### *Gebrek aan klinische informatie*

De incidentmeldingen en -analyses van fabrikanten vertoonden vaak een gebrek aan klinische informatie over de casus van de patiënt. Dit betreft dan onder meer de implantatie- en explantatiedatum, het geslacht en de leeftijd van de patiënt, het operatieverslag, de radiologische beelden en de bloedwaarden. Deze informatie is nodig om het incident in een klinische context te kunnen analyseren. Fabrikanten gaven daarbij veelvuldig aan dat de zorginstelling of de zorgprofessional deze

informatie niet, slechts deels of moeizaam beschikbaar stelde. Vaak was ook het explantaat niet voor onderzoek beschikbaar gesteld of ontbraken productgegevens. In gevallen waar de fabrikant na meermalen aandringen geen informatie van een ziekenhuis beschikbaar gesteld kreeg, heeft de inspectie contact gezocht met het betreffende ziekenhuis en daarbij de vigilantieverplichting van de fabrikant toegelicht en de daarvoor noodzakelijke informatievoorziening vanuit het ziekenhuis aangeduid.

#### *Onderrapportage van meldingen naar de inspectie*

Veel metaal-op-metaal-heuprevisies in Nederland worden niet door fabrikanten aan de inspectie gemeld, doordat de fabrikanten hierover geen informatie van de zorginstelling of de zorgprofessional hebben gekregen. De instellingen in de incidentmeldingen blijken maar een deel van de Nederlandse ziekenhuizen te betreffen, waar metaal-op-metaal-heuplantaten zijn geplaatst<sup>[13]</sup>. Orthopedische privé-klinieken komen er helemaal niet in voor. Verder is uit contacten met ziekenhuizen gebleken dat fabrikanten niet of slechts deels op de hoogte waren van het exacte aantal uitgevoerde revisies. Ook extrapolatie naar de Nederlandse situatie van revisiepercentages in onderzoeksstudies<sup>[11,12]</sup> leidt tot aanmerkelijk hogere aantallen meldingen dan de inspectie heeft ontvangen.

#### *Oorzaken van onvolledige meldingen naar de fabrikanten*

Dat zorginstellingen en zorgprofessionals heuprevisies niet of onvolledig aan fabrikanten melden, heeft een aantal oorzaken.

- Zorginstellingen en zorgprofessionals zijn niet wettelijk verplicht om incidenten met een medisch hulpmiddel bij de desbetreffende fabrikant te melden.
- Orthopeden en ziekenhuisbestuurders blijken soms niet bekend met de wettelijke verplichting voor fabrikanten om incidenten bij de inspectie te melden. Zij beseffen niet dat de inspectie deze meldingen gebruikt om toezicht te houden op de veiligheid van medische hulpmiddelen en daarmee op de kwaliteit van de zorg.
- Bij een deel van de orthopeden bestaat een voorbehoud om fabrikanten te informeren en een rol in de incidentanalyse te geven. Men vindt dat fabrikanten subjectief zijn en niet de belangen van de orthopeden dienen. Soms is er ook een voorbehoud naar het systeem van markttoelating voor medische hulpmiddelen. Men kiest eerder voor de eigen kwaliteitsregistratie via de Landelijke Registratie Orthopaedische Implantaten. In dit verband kan ook het advies van de NOV van 3 juni 2012<sup>[16]</sup> worden genoemd om geëxplanteerde prothesen niet naar de fabrikant, maar naar een 'onafhankelijk retrieval laboratorium' te sturen.
- Ook blijkt er vaak een belemmering op juridisch vlak liggen. Een aantal ziekenhuizen heeft een juridische aansprakelijkheidsdiscussie met een fabrikant. Verloopt deze aansprakelijkstelling moeizaam, dan krijgen het explantaat en de klinische patiëntgegevens een juridische betekenis. Een transparante informatie-uitwisseling tussen ziekenhuis en fabrikant blijkt dan nauwelijks mogelijk.

### **3.3 Kwaliteit van technische dossiers en post market surveillance**

#### *Beoordelingen in het perspectief van veiligheid en prestaties*

De beoordeling door het RIVM van de opgevraagde dossiers is vastgelegd in het rapport 'Metaal-op-metaal-heuprothesen – Een kritische beschouwing van de technische documentatie van de fabrikanten, met bijzondere aandacht voor post market surveillance-activiteiten' (zie bijlage 1). Dit rapport behandelt alle eerder genoemde dossieritems. De tabellen geven aan in hoeverre subonderdelen aanwezig waren en de begeleidende tekst schetst een meer kwalitatief beeld van de aangetroffen informatie. De beoordelingen worden in het perspectief geplaatst van de

veiligheid en de prestaties van de hulpmiddelen en de beoogde intenties van de wetgeving. De belangrijkste resultaten worden hier samengevat.

#### *Algemeen*

- Van alle beoordeelde dossieritems scoorde op basis van de gekozen scoremethodiek 71 procent onvoldoende, 14 procent matig en 6 procent goed; 8 procent kon niet worden beoordeeld.
- Dossieritems die cruciaal zijn voor een beheersing van mogelijke risico's van het medisch hulpmiddel, zoals de gebruikshandleiding, de risicoanalyse, de klinische evaluatie en de post market surveillance, scoorden nooit goed, soms matig, maar meestal (46 tot 91 procent) onvoldoende.

#### *Risicomanagement*

- In de risicoanalyses werd het specifieke risico van vrijkomende metaalionen vaak niet of onvolledig behandeld of er werd gesteld dat de risico's niet bekend waren. Een actieve risicobeperking door terugkoppeling binnen een kwaliteitscyclus werd niet aangetroffen.
- De beschrijving van risico's in de gebruikshandleiding was veelal onvolledig en werd als onvoldoende ingeschat om orthopeden in staat te stellen een goede risicobatenafweging voor de patiënt te maken.

#### *Biocompatibiliteit*

- Voor biocompatibiliteitsgegevens werd veelal naar niet-geharmoniseerde, niet-Europese standaarden verwezen. Bovendien werd het specifieke dynamische gebruik van de desbetreffende metalen (slijtagedeeltjes door bewegende contactdelen) daarbij niet meegenomen.

#### *Klinische evaluatie*

- Klinische evaluaties ten behoeve van de aanvankelijke CE-markering werden niet aangetroffen. Evaluaties van latere datum waren vaak op een combinatie van klinische gegevens van het eigen product en van producten van concurrenten gebaseerd. De kwantiteit en kwaliteit van de gegevens varieerden sterk.
- Fabrikanten hanteren geen eenduidige, vooraf vastgestelde acceptatiecriteria voor de levensduur van hun producten en gebruiken slechts de faalpercentages van concurrerende producten als leidraad.

#### *Post market surveillance*

- Criteria voor de wijze waarop en volgens welk tijdpad passende acties naar aanleiding van de post market surveillance moeten worden ondernomen, werden nauwelijks aangetroffen.
- De beslissing om al dan niet acties te ondernemen was meestal beperkt onderbouwd of werd gebaseerd op de prestaties van concurrerende producten.
- Slechts een beperkt deel van de genoemde bronnen in de post market surveillance werd daadwerkelijk bij de analyse gebruikt.
- De verstrekte gegevens maken niet duidelijk hoe vaak de post market surveillance wordt geanalyseerd.

#### *Vigilantie*

- Vigilantieprocedures waren in het algemeen aanwezig, maar waren vooral op het melden van incidenten bij de bevoegde autoriteiten gericht. Correctieve acties en actieve risicomanagementactiviteiten werden veelal gemist.

#### *Training en instructie*

- In alle dossiers zat een chirurgische handleiding. Toch werd niet duidelijk in hoeverre fabrikanten hun producten bij orthopedisch chirurgen gestructureerd

introduceren en in hoeverre zij daarbij specifieke klinische implantatievaardigheden overbrengen, bijvoorbeeld door trainingen of de inzet van 'skill labs'.

### 3.4 **Commentaar van aangemelde instanties**

De inspectie had twee aangemelde instanties om commentaar gevraagd. Binnen de gestelde responstijd van één maand heeft er één gereageerd. Deze aangemelde instantie was verantwoordelijk voor de conformiteitsbeoordeling van vijf van de elf onderzochte metaal-op-metaal-heupimplantaten. Het commentaar hield het volgende in.

- De informatie die volgens de Europese Richtlijn vereist is, was per onderdeel in de beoordeelde dossiers aanwezig en voldeed aan de gestelde vereisten. Specifieke risico's van metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn in gebruikershandleidingen genoemd.
- Bij de conformiteitsbeoordeling is nagegaan of in het dossier een plan voor de post market surveillance aanwezig was. Ook is de aanwezigheid nagegaan van proactieve elementen ('post market clinical follow-up'-studie<sup>f</sup> of een lopende klinische studie) en reactieve elementen (literatuurbeoordeling, vigilantie- en klachtenprocedure). Gekeken is of de fabrikant kon aantonen dat hij gedurende de aangegeven levenscyclus van het product klinische gegevens zou verzamelen.
- Volgens de voorwaarden van de contractovereenkomst moet de fabrikant de aangemelde instantie meldingen van incidenten toesturen. Fabrikanten hebben de aangemelde instantie diverse, herziene dossierdocumenten toegestuurd (gebruikershandleiding, chirurgische handleiding, PMCF-plan en chirurgische training). Deze zijn door de aangemelde instantie beoordeeld. De fabrikanten hebben de betreffende autoriteit hiervan op de hoogte gehouden.
- Documenten over de klinische evaluatie waren in de dossiers aanwezig en zijn door de aangemelde instantie beoordeeld en getoetst aan de toen vigerende versie M4<sup>g</sup> van de Europese Richtlijn 93/42/EEG. De veiligheid en de prestaties van de producten werden als voldoende beoordeeld, gegeven de kennis van dat moment. Klinische data van als gelijkwaardig beoordeelde producten werden gebruikt, de onderbouwing van de gelijkwaardigheid werd akkoord bevonden. De aangemelde instantie merkt op dat de heupimplantaten toen de conformiteit werd beoordeeld, nog in een lagere risicoklasse ingedeeld dan nu het geval is (IIb in plaats van III).

### 3.5 **Waarnemingen vanuit het gezichtspunt van de patiënt**

De inspectie heeft informatie van een advocatenkantoor ontvangen, gebaseerd op de cliëntendossiers die dit kantoor in behandeling heeft. Daarnaast heeft de inspectie informatie uit meldingen van patiënten aan de inspectie. Op grond daarvan kan het volgende worden waargenomen.

#### *Ernst van de opgelopen gezondheidsschade*

- De gezondheidsschade bij patiënten kan ingrijpend zijn, met veel pijnklachten en immobiliteit, soms gedurende lange tijd voordat tot een heuprevisie wordt besloten.
- Veel patiënten hebben secundaire materiële gevolgschade. Deze kan groot zijn, bijvoorbeeld als sprake is van langdurige arbeidsongeschiktheid. Patiënten kunnen hun werk of gezinsverzorgingstaken niet meer uitvoeren en soms moet de woning worden aangepast.

<sup>f</sup> Een post market clinical follow-up (PMCF) studie betreft het via klinische studies verzamelen van klinische data ná het op de markt brengen van het product als aanvulling op klinisch onderzoek voorafgaand aan de markt-introductie.

<sup>g</sup> Dit betreft een voorgaande versie (2003) van de huidige Richtlijn 93/42/EEG (2007).

- De gezondheidsschade bestaat veelal uit weefselschade en aantasting van het bot direct rondom het implantaat. Daarnaast komen hartklachten, zichtklachten en huidklachten voor. Deze kunnen wijzen op systemische effecten in het lichaam als gevolg van sterk verhoogde chroom- en kobaltconcentraties in het bloed.
- Soms verloopt het herstel na de revisieoperatie moeizaam of wordt dit niet bereikt. Dit komt meestal door een complicatie tijdens of direct na de revisieoperatie of door de ernstige schade in het lichaam door het metaal-op-metaal-heupimplantaat.
- Een groot deel van de metaal-op-metaal-heupimplantaten is bij relatief jonge patiënten geplaatst. Veel van deze patiënten zullen na een eerste revisieoperatie later in hun leven nog een tweede revisieoperatie nodig hebben. Dit verhoogt het risico op complicaties.

#### *De informatievoorziening naar de patiënt*

- Veel patiënten zijn niet of slecht voorgelicht over de risico's van een metaal-op-metaal-heupimplantaat. Volgens veel behandelaars zou er volop mee kunnen worden gesport en zou het implantaat langer meegaan dan een conventionele prothese.
- Patiënten weten vaak niet goed welk merk en type metaal-op-metaal-heupimplantaat bij hen is geïmplantéerd.

#### *De diagnose en de behandeling van het probleem*

- Veel patiënten met gezondheidsklachten werden door hun arts of ziekenhuis niet, pas na lange tijd of pas bij een second opinion serieus genomen. Dit kwam onder meer doordat röntgenonderzoek geen aanwijzingen voor de klachten liet zien. Pas na de terugroepactie in 2010 en de NOV-richtlijnen in 2011 werden patiënten met een metaal-op-metaal-heupimplantaat voor bloedonderzoek en zo nodig een MRI-scan opgeroepen. Daaruit bleek veelal wel de oorzaak van de klachten.
- Sommige artsen/ziekenhuizen zijn veel eerder bereid een metaal-op-metaal-heupimplantaat te vervangen dan andere. Sommige artsen gaan tot vervanging over zodra de chroom- en kobaltwaarden in het bloed zeer hoog zijn, ook al heeft de patiënt nog geen klachten. Andere artsen stellen de revisieoperatie zo lang mogelijk uit. Zij kijken daarbij mogelijk af van de adviezen van de NOV ten aanzien van de klinische consequenties van hoge kobaltwaarden in het bloed.
- Het is onduidelijk in hoeverre behandelend orthopeden klachten, die op systemische effecten van metaalvergiftiging kunnen wijzen, voldoende herkennen en daar, in samenspraak met andere specialismen, adequaat op handelen.
- In minstens twee gevallen is een ander merk of type metaal-op-metaalprothese geïmplantéerd dan vooraf met de patiënt werd besproken.
- Geëxplanteerde metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn in een aantal gevallen in het ziekenhuis kwijtgeraakt of weggegooid. Ziekenhuizen koppelen de bevindingen van onderzoek aan de explantaten nauwelijks aan patiënten terug. De NOV heeft geadviseerd explantaten voor onderzoek niet naar de fabrikanten, maar naar onafhankelijke laboratoria te sturen. Onduidelijk is of dit ook gebeurt, wat de bevindingen dan zijn en wat daarmee wordt gedaan.
- De adviezen van de NOV worden niet altijd voortvarend opgevolgd. In 2011 en begin 2012 zijn nog metaal-op-metaal-implantaties uitgevoerd ná het sterk behoudende advies van de NOV in juni 2011. Dit blijkt ook uit onderzoek van het televisieprogramma KRO Reporter in samenwerking met het vaktijdschrift Medisch Contact in mei 2012. Vastgesteld werd dat zeker vier ziekenhuizen pas in 2012 met het plaatsen van metaal-op-metaal-heupimplantaten zijn gestopt. Ook is een aantal patiënten in afwijking van de NOV-adviezen niet of pas erg laat voor controle bij de orthopeed opgeroepen. De inspectie kent één geval

waarin de patiënt de uitslag (ernstige weefselschade) moest vernemen door er bij het ziekenhuis zelf naar te vragen.

#### *Juridische aspecten*

- Tot nu toe heeft geen enkele fabrikant of ziekenhuis binnen Nederland aansprakelijkheid richting de patiënt erkend. In een enkel geval heeft een fabrikant voorafgaand aan de revisieoperatie een minnelijke regeling aangeboden. Deze hield in dat geen aansprakelijkheid zou worden erkend en dat tegen finale-kwijting een beperkte vergoeding zou worden uitgekeerd. Van twee ziekenhuizen is bekend dat zij een beperkte vergoeding hebben uitgekeerd, zonder hierbij aansprakelijkheid te erkennen. Dit gebeurde onder voorbehoud van de rechten van de patiënt, zodat deze de mogelijkheid behield om verdere schade-vergoeding te vorderen.
- Eén van de fabrikanten maakt in het contact met patiënten gebruik van een gespecialiseerd schade-afhandelingsbureau. Getracht wordt met de patiënten vaststellingsovereenkomsten te sluiten, waarbij de patiënten vergaand afstand doen van verdere aansprakelijkstelling. Ziekenhuizen en verzekeraars blijken patiënten actief en expliciet naar een dergelijk afhandelingsproces te verwijzen.
- Een aantal ziekenhuizen heeft patiënten expliciet verzocht een medische machtiging te ondertekenen. De patiënt geeft het ziekenhuis daarmee toestemming om de door het ziekenhuis gemaakte kosten rechtstreeks op de fabrikant te verhalen. Mogelijk tekenen patiënten zo'n machtiging zonder de juridische consequenties te kennen, zoals het verstrekken van medische informatie aan de fabrikant en aan eventuele derden.
- Een juridisch proces om op grond van productaansprakelijkheid tot een vordering richting een fabrikant te komen, blijkt complex. Dit komt onder meer door de internationale context en de geldende verjarings- en vervaltermijnen op grond van de Europese productwetgeving. Een aanspraak op mogelijke schade-vergoeding kan daarbij extra worden belemmerd door een niet voortvarende diagnose van gezondheidsklachten door de arts of het ziekenhuis en door een gebrek aan actieve en adequate informatieverstrekking over onder meer het merk en type van het implantaat.





## 4 Summary

In 2011, the Dutch Health Care Inspectorate (the Inspectorate) started an investigation prompted by growing signs of clinical problems with metal-on-metal hip implants.

The aim of the investigation was to gain more insight into the quality assurance chain for medical devices, in this case metal-on-metal hip implants. Within this chain, manufacturers, medical doctors, 'notified bodies' and others each have a distinct role and responsibility in relation to assuring the safety and responsible use of medical devices. Medical devices are subject to European regulation. The regulatory system provides a framework for market entry, market introduction, incident response and the monitoring of a product's use following its market introduction. The Inspectorate wished to establish how well that system was working and how it might be improved.

The investigation involved collecting and studying information about problems involving metal-on-metal hip implants, analysing incident reports received by the Inspectorate and an assessment of the product dossiers requested from the manufacturers of such implants.

Where metal-on-metal hip implants are concerned, the European quality assurance system for medical devices appears to be inadequate in various respects. Once the product has been introduced to the market, manufacturers operate only a limited quality cycle of active product evaluation and follow-up action where necessary. There is also scope for improvement in terms of the clinical evaluation prior to market introduction, assurance of users' expertise during product introduction and active response to incident reporting. The Inspectorate believes that the role of notified bodies is unduly restricted to the assessment of product dossier conformity during market entry. Very little active monitoring of medical devices takes place in the post market phase.

The Dutch Orthopaedic Association (NOV) has advised that, until more is known about the long-term effects, metal-on-metal hip implants should no longer be used in regular patient care, but used only in the context of clinical studies. The Inspectorate endorses that advice. The Inspectorate has observed that information from the orthopaedic surgeons' own quality monitoring activities is not being exchanged with other parties in the system. The investigation confirms the need for an implant registry in the Netherlands. Patients need to be more carefully informed about the possible risks associated with certain types of implants. Furthermore, the follow-up of patients experiencing problems with metal-on-metal implants should be carried out with more uniformity and more care by orthopaedic surgeons.

The Inspectorate recommends tightening up the European system in various ways. The European legislation is currently being reviewed at EU level, offering the Netherlands an opportunity to actively propose appropriate amendments.



## Bronvermeldingen

- 1 DePuy International Ltd, Field Safety Corrective Action ASR-product, Leeds 24 augustus 2010
- 2 Richtlijn 93/42/EEG van de Raad betreffende medische hulpmiddelen, 14 juni 1993, laatst herzien 11 nov 2007, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF>
- 3 European Commission, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) - requests [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/requests/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/requests/index_en.htm)
- 4 Staat van de Gezondheidszorg 2008 - Risico's van medische technologie onderschat, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag 2008 ([www.igz.nl](http://www.igz.nl))
- 5 Medische technologie at risk, Expertgroep medische technologie, Ministerie van VWS, april 2011
- 6 Convenant Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen / Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra / Revalidatie Nederland, Utrecht 2011
- 7 Kamerbrief van 20 november 2012 over het voorstel voor een register van implantaten, <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2012/11/20/kamerbrief-over-het-voorstel-voor-een-register-van-implantaten.html>
- 8 Kamerbrief van 5 april 2012 inzake reactie aan EU-commissaris Dalli over de veiligheid van medische implantaten, <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/brieven/2012/04/06/afschrift-brief-aan-european-commission.html>
- 9 Smith AJ, Dieppe P, Porter M, Blom AW. Risk of cancer in first seven years after metal-on-metal hip replacement compared with other bearings and general population: linkage study between the National Joint Registry of England and Wales and hospital episode statistics. *BMJ* 2012;344:e2383
- 10 Rosengren BE. Metal-on-metal hip implants and the risk of cancer. *BMJ* 2012;345:e4605
- 11 Smith AJ, Dieppe P, Vernon K, Porter M, Blom AW. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet* 2012;379:1199-1204
- 12 Smith AJ, Dieppe P, Vernon K, Porter M, Blom AW. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet* 2012;380:1759-1766
- 13 Croonen H, Maassen H. Dossier metaal-op-metaal heupprothesen. *Medisch Contact* 2012;67:1272-1273
- 14 Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Het gebruik van metaal-op-metaal heupprothese: aangescherpt advies aan de NOV leden, NOV 17 januari 2012
- 15 Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Work-up van een patiënt met een metaal op metaal (M-o-M) heupprothese, Werkgroep Heup NOV, 17 januari 2012
- 16 Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Uitwerking NOV advies metaal op metaal articulerende implantaten (MoM), NOV 3 juni 2012
- 17 Dijkman MA, Vries I de, Mulder-Spijkerboer H, Meulenbelt J. Kobaltvergiftiging door metaal-op-metaalheupprothese. *Ned. Tijdschr Geneesk.* 2012;156:A4983



Bijlage 1                      Onderzoeksrapportage van het Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

“Metaal-op-metaal heupprothesen – Een kritische beschouwing van de technische documentatie van de fabrikanten, met bijzondere aandacht voor post market surveillance-activiteiten”





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## Metaal-op-metaal heupprothesen

Een kritische beschouwing van de technische documentatie van de fabrikanten, met bijzondere aandacht voor post market surveillance activiteiten

*Auteurs:*

Adrie de Bruijn  
Arjan van Drongelen  
Boris Roszek  
Claudette de Vries  
Robert Geertsma





## Inhoud

### **Samenvatting – 5**

### **Introductie – 7**

### **Methode – 9**

### **Discussie en resultaten – 13**

### **Referenties – 31**

Annex I	Assessment form – 33
Annex II	Hazards and contributing factors – 36
Annex III	Risks and contraindications identified based on literature – 39
Annex IV	Clinical evaluation MoM hip implants – 41
Annex V	References in Annex III and IV – 42
Annex VI	UK Guidances on selection of hip prostheses – 44



## Samenvatting

Heupimplantaten met metaal-op-metaal (MoM) contactoppervlakken van chroom-kobalt legeringen zijn in de jaren '90 opnieuw geïntroduceerd na een minder succesvolle eerste toepassing in de jaren '60. In Nederland is recentelijk een toename in het aantal klinische problemen met MoM-implantaten voor zowel totale heupartroplastiek als heup resurfacing<sup>a</sup> geconstateerd. De problemen zijn onder andere metaalslijtagedeeltes en verhoogde concentraties van metaalionen in het bloed. Specifiek voor de resurfacing MoM-heupimplantaten is het risico voor dijbeen-halsfracturen hoger. Daarnaast tonen nationale implantatenregisters (Australië en Engeland/Wales) aan dat MoM-heupimplantaten een hoger revisiepercentage hebben. De Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is een toezichtproject gestart gericht op MoM heupimplantaten. IGZ heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) de opdracht gegeven om de kwaliteit van de (technische) documentatie van MoM-implantaten te beoordelen, inclusief de post-market surveillance (PMS) procedure en de resultaten van PMS-activiteiten.

Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen weergegeven:

- Een groot deel van de technische documentatie vertoonde belangrijke tekortkomingen.
- De beschrijvingen van de risico's en contra-indicaties in de gebruiksaanwijzingen waren incompleet. Bijkomende tekortkomingen hadden betrekking op wettelijke eisen die gesteld worden aan gebruiksaanwijzingen en lay-out aspecten van de gebruiksaanwijzingen (bijvoorbeeld moeilijk leesbaar door gebruik van te kleine letters).
- In de risicoanalyses werden algemene risico's (zoals gevaren en bijdragende factoren) en specifieke MoM-gerelateerde risico's vaak niet volledig behandeld. Bovendien was de samenhang tussen de risicoanalyse en de gebruiksaanwijzing vaak gebrekkig. Dat wil zeggen: waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties, zoals vermeld in de gebruiksaanwijzing, werden niet of gedeeltelijk vermeld in de risicoanalyse.
- In de documentatie over de biocompatibiliteit werden hoofdzakelijk niet-geharmoniseerde, niet-Europese ASTM<sup>b</sup>-standaarden gebruikt om aan de eisen te voldoen. Metaalslijtagedeeltes vormen een belangrijk zorgpunt bij het gebruik van MoM-implantaten, maar dit wordt niet behandeld in deze ASTM-standaarden.
- Fabrikanten verstrekten geen initiële klinische evaluaties (de evaluaties gebruikt voor CE<sup>c</sup>-markering), maar de recente versies van hun klinische evaluaties.
- De klinische evaluaties waren vaak gebaseerd op een combinatie van klinische gegevens van het eigen product en gegevens van MoM-implantaten van andere fabrikanten. De hoeveelheid gegevens en het niveau van het klinische bewijs varieerde per dossier. Voor het overlevingspercentage van MoM-heupimplantaten was er geen algemeen erkend criterium beschikbaar. Enkele fabrikanten gebruikten de NICE<sup>d</sup>-maatstaf als acceptatiecriterium, terwijl andere fabrikanten alleen verwezen naar faalpercentages van andere MoM-heupimplantaten.

---

a Bij artroplastiek wordt een natuurlijk gewricht operatief vervangen door een kunstgewricht. Bij totale heupartroplastiek worden de hals en de kop van het dijbeen verwijderd en vervangen door een metalen kop die op een steel in het dijbeen wordt geplaatst. Tevens wordt de kom in het bekken uitgefreesd en ook vervangen door een metalen kom. Resurfacing is een techniek waarbij alleen een deel van de kop wordt verwijderd, waarna een nieuwe bovenkant wordt aangebracht. Bij resurfacing wordt ook de kom vervangen door een metalen component.

b American Society for Testing and Materials.

c Conformité Européenne.

d Het Britse National Institute for Clinical Excellence.

- Criteria om actie te ondernemen en risicomanagementactiviteiten uit te gaan voeren naar aanleiding van PMS-bevindingen werden nauwelijks beschreven in de PMS-procedures.
- De analyse van PMS-gegevens omvatte vaak een vergelijking met andere MoM-implantaten. De onderbouwing van te ondernemen acties, indien van toepassing, was meestal beperkt. Daarnaast had geen van de fabrikanten een tijdspad aangegeven voor te nemen acties naar aanleiding van de resultaten uit de PMS-gegevens.
- De risicoanalyse, klinische evaluatie en PMS-activiteiten zijn belangrijke onderdelen, zowel voor de continue cyclus van productverbetering als om vast te stellen dat de veiligheid en prestaties van het product nog steeds gegarandeerd is. Dit zijn de onderdelen waarvoor aanzienlijke tekortkomingen zijn geconstateerd en een systematische aanpak ontbrak.
- Resurfacing MoM-heupimplantaten worden in de volksmond sportheupen genoemd, wat suggereert dat de implantaten bij uitstek geschikt zijn voor patiënten met een actieve levensstijl. De beoordeelde dossiers bevatten deze terminologie echter niet. Bovendien bevatten de meeste gebruiksaanwijzingen waarschuwingen over de beperkingen van de activiteiten van patiënten die een resurfacing MoM-heupimplantaat geïmplanteerd hebben gekregen.
- Alle fabrikanten hadden een handleiding voor de chirurgische techniek toegezonden, maar slechts een paar fabrikanten gaf ook aan dat er de mogelijkheid was tot een training voor orthopedische chirurgen.

## Introductie

Heupimplantaten met metaal-op-metaal (MoM) contactoppervlakken van chroom-kobalt legeringen zijn in de jaren '60 van de vorige eeuw geïntroduceerd. Deze eerste generatie MoM-heupimplantaten raakten in onbruik vanwege hoge faalpercentages en werden vooral vervangen door implantaten met metaal-op-polyethyleen contactoppervlakken. MoM-implantaten zijn echter opnieuw geïntroduceerd in de jaren '90 van de vorige eeuw [1]. Verbeterde legeringen en tribologische<sup>e</sup> eigenschappen van de MoM-contactoppervlakken hebben geleid tot een nieuwe generatie heupimplantaatsystemen die gezien werden als een sterker en duurzamer alternatief voor systemen met metaal-op-polyethyleen contactoppervlakken. MoM-contactoppervlakken worden gebruikt voor zowel totale heupartroplastiek als heup resurfacing artroplastiek. Bij totale heupartroplastiek worden de kop en hals van het dijbeen verwijderd en vervangen door een metalen kop en hals welke is verbonden met een steel, die in het dijbeen wordt geplaatst. De kom van het bekken wordt ook vervangen door een metalen component. Heup resurfacing is een alternatief voor totale heupartroplastiek. Bij heup resurfacing wordt de dijbeenkop afgefreest en niet volledig met de hals verwijderd zoals bij een conventionele heupprothese. Op de afgefreeste kop komt een metalen kap die met cement gefixeerd wordt. Er zijn enkele specifieke risico's/complicaties voor MoM-heupimplantaten, zoals verhoogde serumconcentraties van metaalionen (chroom, kobalt), metaalslijtagegedeeltes en overgevoeligheid voor metaal [2]. Naast deze risico's is het breken van de dijbeenhals een specifieke complicatie voor een resurfacing heupimplantaat [3]. Uit recente publicaties van nationale heupimplantatenregisters (Australië, Engeland/Wales) bleek dat MoM-heupimplantaten eerder gereviseerd moesten worden [4-7]. Eerste problemen met MoM-heupimplantaten werden al in 2008 vastgesteld [8]. Dit roept de vraag op waarom fabrikanten van MoM-heupimplantaten niet hebben gereageerd op dergelijke problemen gedurende de afgelopen jaren.

De Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) constateerde een toename van de incidentie van klinische problemen met MoM-heupsystemen (zowel totale heupartroplastiek als resurfacing) gebaseerd op het aantal gerapporteerde revisies uitgevoerd in Nederland, de voorzorgsmaatregelen vanuit de medische beroepsgroepen en de literatuur. Daarom heeft de IGZ besloten om een toezichtsproject te starten. Een belangrijk onderdeel van dit project is het analyseren van de interpretatie die de fabrikant geeft aan zijn post-market surveillance (PMS) verplichtingen. Als onderdeel van het onderzoek heeft de IGZ het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) de opdracht gegeven om de kwaliteit van de (technische) documentatie van MoM-heupimplantaten te beoordelen.

---

<sup>e</sup> Tribologie (wrijvingsleer): De wetenschap van interacties tussen oppervlakken die ten opzichte van elkaar bewegen, inclusief de studie over smering, slijtage en wrijving.



## Methode

### **MoM-heupimplantaten**

Op basis van een inventarisatie van op de Nederlandse markt beschikbare implantaten, zijn elf MoM-heupimplantaten door IGZ geselecteerd ter beoordeling. De geselecteerde implantaten waren afkomstig van zowel grote als kleine fabrikanten. De documentatie werd door de fabrikanten op tijd aangeleverd. Het betrof hier zowel dossiers van resurfacing heupimplantaten als componenten van totale heupimplantaten. In elk van de twee hoofdgroepen waren er fabrikanten die verscheidene implantaten leverden. In die gevallen is de documentatie van één type implantaat beoordeeld. In de meeste gevallen was er geen onderscheid tussen de verschillende producten in belangrijke dossieronderdelen, zoals de risicoanalyse en de klinische evaluatie.

Eén implantaat werd op de markt gebracht door een bedrijf dat was geïdentificeerd als fabrikant, maar in werkelijkheid werd het implantaat geproduceerd door een andere fabrikant. Het aangeleverde dossier bevatte weinig informatie, omdat werd verwezen naar de daadwerkelijke fabrikant voor de meeste dossieronderdelen. Deze daadwerkelijke fabrikant was ook in het onderzoek opgenomen en had een dossier ingediend van zijn eigen product. Daarin was ook informatie over het andere product opgenomen. Hoewel het op deze manier samengestelde dossier nog steeds een aantal onderdelen miste, werd besloten dit implantaat toch in het onderzoek op te nemen. Eén van de beoordeelde dossiers had geen betrekking op een echt MoM-implantaat, omdat de metalen contactoppervlakken waren voorzien van een keramische coating. Na zorgvuldige afweging werd besloten om dit product toch in het onderzoek mee te nemen.

Zes dossiers betroffen resurfacing heupimplantaten, één dossier betrof een totaal heupimplantaat en vier dossiers hadden betrekking op zowel totale heupimplantaten als resurfacing heupimplantaten.

### **Opgevraagde informatie**

Fabrikanten werden verzocht om de volgende (technische) documentatieonderdelen op te sturen:

- 1 Gebruiksaanwijzing (instructions for use (IFU));
- 2 Risicoanalyse;
- 3 Biocompatibiliteitsgegevens;
- 4 Klinische evaluatie;
- 5 PMS-procedure(s);
- 6 Samenvatting en analyse van PMS-gegevens;
- 7 Vigilantieprocedure(s);
- 8 Informatie over de aangeboden training en aanvullende instructies;
- 9 Beschrijving hulpmiddel; en
- 10 Referentie naar gelijkwaardige hulpmiddelen of eerdere generaties van het hulpmiddel.

Wanneer er dossieronderdelen ontbraken, werd een herinneringsbrief verstuurd naar de fabrikant. Dossiers met ontbrekende onderdelen werden niet uitgesloten. Ontbrekende onderdelen werden als afwezig gescoord.

### **Literatuuronderzoek naar MoM-gerelateerde risico's**

De risico's van heupimplantaten en van MoM-heupimplantaten in het bijzonder werden geïdentificeerd op basis van een literatuurzoekopdracht in Scopus (Elsevier BV, Nederland). De zoekopdracht werd uitgevoerd op 16 september 2011. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie ten aanzien van de taal of publicatiedatum. In combinatie met de logische operators 'AND' en 'OR', werden de volgende zoek-

termen gebruikt: *metal on metal, hip resurfacing, arthroplasty, biocompatibility, toxicology, allergy, hypersensitivity, adverse reactions, soft-tissue reactions, pseudotumor, corrosion, loosening, injury, wear, indications, contraindications, complications, survival, osteolysis, surgical, future, progress, risk, chromium, chrome, cobalt*. Daarnaast werd de logische operator 'AND NOT' in combinatie met de zoekterm *cervical* gebruikt. Twee onderzoekers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de relevantie van de publicaties op basis van de titels en de samenvattingen. Daarnaast werden de referentielijsten van publicaties doorgenomen om andere relevante artikelen te vinden. De uitkomsten van deze literatuurstudie werden gebruikt om lijsten met geïdentificeerde risico's en aandachtspunten (zie bijlagen III en IV) samen te stellen. Een lijst met de gebruikte referenties is opgenomen in bijlage V. De lijsten met geïdentificeerde risico's en aandachtspunten werden gebruikt als hulpmiddel bij de beoordeling van de risicoanalyses, IFUs en klinische evaluaties. Het doel van de literatuurstudie was echter niet om een allesomvattend overzicht te geven.

### **Beoordeling van de dossieronderdelen**

Voor de beoordeling van de documentatie werd een formulier ontwikkeld. Onderdelen 9 en 10 van de documentatie werden niet beoordeeld, maar werden gebruikt om de beoordelaars achtergrondinformatie te verschaffen over het desbetreffende product. In geval van referentie naar gelijkwaardige producten (onderdeel 10) werden bepaalde aspecten in andere dossieronderdelen beoordeeld, zoals de klinische evaluatie, indien van toepassing. Voor de onderdelen 1-8 werden subonderdelen opgesteld (zie bijlage I). De beoordeling was in grote lijnen gebaseerd op de aanwezigheid/beschrijving van het betreffende subonderdeel. Voor de subonderdelen konden de scores N (nee), P (gedeeltelijk) en Y (ja) worden gescoord. Voor de beoordeling van het behandelen van specifiek MoM-gerelateerde risico's en de samenhang tussen de IFU en de risicoanalyse werden grenswaarden van <20%, 20-80% en >80% gebruikt. De samenhang tussen de IFU en de risicoanalyse betekent dat in de risicoanalyse geïdentificeerde restrisico's worden genoemd in de IFU en vice versa worden waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties uit de IFU meegenomen in de risicoanalyse [9]. Indien een subonderdeel niet van toepassing (NA) was voor een specifiek hulpmiddel werd dit toegelicht en werd dit subonderdeel niet meegenomen bij het berekenen van de score (onvoldoende, matig, goed). Subonderdelen die niet ontvangen waren, werden met NR (Not received) aangeduid. In overleg met IGZ werd een hoger gewicht en een hogere score toegekend aan belangrijke subonderdelen, die waren gerelateerd aan risico- en veiligheidsaspecten. Deze subonderdelen werden als Major aangeduid. In bijlage I, zijn de details van de gebruikte scores en de classificatie van elk subonderdeel weergegeven.

Voor elk onderdeel was er op het formulier ruimte om opmerkingen (qualifying remarks) te maken over de toegekende scores en andere bevindingen. Dit werd beschouwd als een waardevolle mogelijkheid om de kwaliteit van het desbetreffende onderdeel duidelijker te beschrijven.

### **Kwaliteit van de dossieronderdelen**

Om tot een score te komen voor de onderdelen 1-7, werden de punten voor de subonderdelen opgeteld. Voor de totalen zijn waarden aangegeven voor de scores 'goed', 'matig' en 'onvoldoende'. Een onderdeel scoorde 'goed' als het totaal maximaal was, dus elk subonderdeel voldoende was behandeld. Er is besloten dat bij het ontbreken van een belangrijk (major) onderdeel, of een gelijkwaardig aantal ontbrekende punten, de eindscore 'onvoldoende' was. Deze beoordelingsystematiek is gebaseerd op het principe dat alle belangrijke onderdelen noodzakelijk zijn voor een goed systeem (vergelijk met de schakels van een ketting) en daarmee een goede score. Indien één van de onderdelen ontbreekt, functioneert het systeem niet

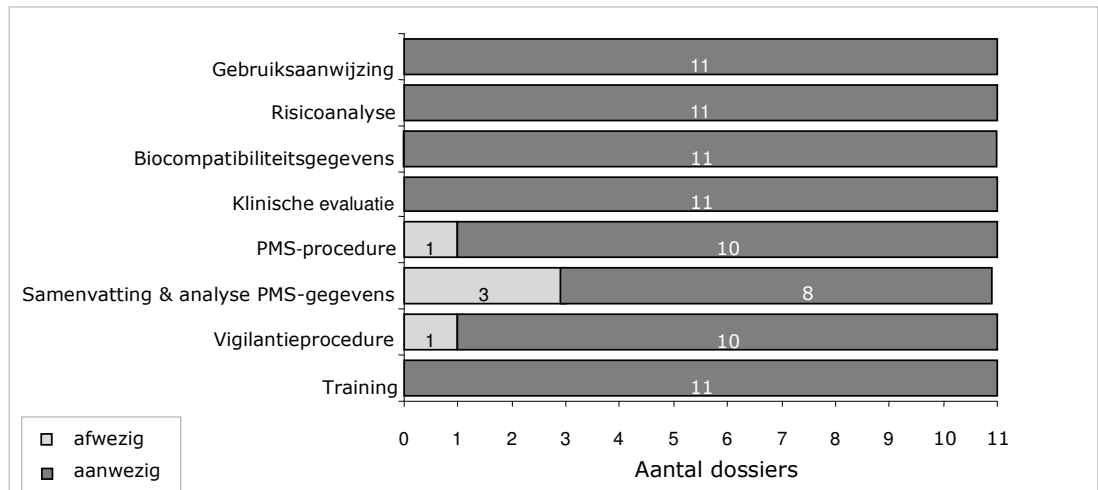


naar behoren, dus onvoldoende. De IFU, risicoanalyse, biocompatibiliteitsgegevens en klinische evaluatie scoorden onvoldoende indien één of meer Major subonderdelen ontbrak, of andere subonderdelen ontbraken die samen resulteerden in een aftrek van vier of meer punten. PMS- en vigilantieprocedure(s) scoorden onvoldoende indien tenminste één subonderdeel ontbrak of twee andere subonderdelen 'deels' waren behandeld. De samenvatting en analyse van de PMS-gegevens scoorden 'onvoldoende' indien één of meer subonderdelen ontbraken. Een score 'matig' werd toegekend wanneer de score tussen 'goed' en 'onvoldoende' lag. Voor onderdeel 8 (training) is geen score toegekend, omdat het mogelijk is dat niet alle subonderdelen nodig zijn. Dit is een vrij strenge beoordelingssystematiek, waarin een beperkt aantal suboptimale scores voor subonderdelen tot een eindscore 'onvoldoende' leidt. Dit werd echter als gerechtvaardigd beschouwd voor deze beoordelingen.



## Discussie en resultaten

### Beschikbaarheid van documentatie



*Figuur 1. Aanwezigheid van de dossieronderdelen voor MoM-heupimplantaten.*

Niet alle fabrikanten hebben alle hierboven weergegeven dossieronderdelen opgestuurd. Drie dossiers waren niet compleet (Figuur 1). Drie onderdelen waren niet altijd aanwezig. Uiteindelijk was 94% (83/88) van de onderdelen beschikbaar.

Eén MoM-heupimplantaat (heup 11) werd op de markt gebracht door fabrikant **A**, die een beknopt dossier had opgestuurd, maar deze heup werd feitelijk door fabrikant **B** gemaakt. Voor de onderdelen risicoanalyse, biocompatibiliteitsgegevens, klinische evaluatie en samenvatting & analyse van PMS-gegevens en de vigilantieprocedure verwees fabrikant **A** naar fabrikant **B**. De verstrekte PMS-procedure was van fabrikant **C**, die later fabrikant **B** heeft overgenomen. Daarnaast bleek in het productdossier van fabrikant **B** nog informatie aanwezig te zijn die ook van toepassing was op het product van fabrikant **A** (heup 11). Hoewel het onduidelijk blijft wie nu officieel heup 11 fabriceert en op de markt brengt, is de beschikbare informatie over deze heup beoordeeld, voor zover van toepassing.

De resultaten van de beoordeling van de verschillende dossieronderdelen worden in de volgende paragrafen beschreven.

### Beoordeling van de kwaliteit van dossieronderdelen

In deze paragraaf worden de resultaten van de beoordeling van alle dossiers behandeld. Voor elk beoordeeld onderdeel worden de resultaten in tabellen en tekst gepresenteerd. De tabellen geven scores, die aangeven in hoeverre onderdelen en subonderdelen zijn behandeld in de dossiers. In de tekst worden details besproken die niet direct in scores kunnen worden uitgedrukt, maar die wel extra inzicht verschaffen in de manier waarop de fabrikanten onderdelen aanpakken. Bovendien plaatst de informatie in de tekst de scores in perspectief met betrekking tot de relevantie voor de veiligheid en prestaties van de hulpmiddelen.

## 1 Gebruiksaanwijzing (IFU)

Tabel 1  
Beoordeling van de IFUs van MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
1.1	Voldoen aan EE	P	Y	P	P	P	P	Y	P	Y	P	P
1.2	Chirurgische technieken	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	P	P	Y	Y
1.3	Nederlandse taal	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y
1.4	Samenhang: restrisico's in de IFU	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	NA	N	>80 %	>80 %	20-80%	20-80%	NA
1.5	Indicaties	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
1.6	Risico's en contra-indicaties (Bijlage III)	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%	20-80%
1.7	Duidelijk geschreven	Y	Y	Y	P	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y
1.8	Goede structuur	Y	Y	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
1.9	Leesbaarheid	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y
<b>Beoordelingsscore</b>		<b>M</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>

Gearceerde rijen zijn belangrijke (major) subonderdelen.

IFU-gebruiksaanwijzing (instructions for use), EE- essentiële eisen.

Scores subonderdelen: Y- Ja (yes), P- gedeeltelijk (partial), N- Nee (no).

NA: niet van toepassing (not applicable), omdat de risicoanalyse niet was ontvangen en daardoor de samenhang tussen de IFU en de risicoanalyses niet kon worden beoordeeld.

Beoordelingsscore per MoM-heupimplantaat: M- Matig (Moderate), I- Onvoldoende (Insufficient).

Verscheidene IFUs voldeden niet aan de essentiële eisen 13.6.a – 13.6.q uit de medische hulpmiddelen richtlijn (Tabel 1). Ontbrekende informatie betrof de gegevens die noodzakelijk zijn om het hulpmiddel te identificeren en informatie over het risico van de wederzijdse beïnvloeding door de aanwezigheid van het implantaat tijdens specifieke onderzoeken of behandelingen, bijv. MRI-scans. De meeste IFUs verwezen naar een handleiding over chirurgische technieken. Twee IFUs scoorden hiervoor "gedeeltelijk" omdat de IFU aangaf dat de chirurg volledig bekend moet zijn met het implantaat, de instrumenten en de chirurgische procedure voordat de ingreep plaatsvindt. Er werd aangegeven dat de chirurg contact moet opnemen met de fabrikant voor de productspecifieke chirurgische technieken, maar de beschikbaarheid van een handleiding chirurgische technieken werd niet vermeld. Verschillende IFUs waren niet in de Nederlandse taal geschreven (4/11). Hoewel niet toegestuurd, gaven enkele fabrikanten aan dat hun IFU ook in het Nederlands beschikbaar was. In de meeste IFUs was 80% of meer van de restrisico's, waarvoor in de risicoanalyse was aangegeven dat ze in de IFU moesten worden vermeld, ook daadwerkelijk aanwezig in de IFU. In één IFU was dit slechts 20% of minder van de restrisico's. Overigens heeft één fabrikant (heup 5, heup 11) geen risicoanalyse opgestuurd, waardoor de samenhang tussen de restrisico's in de risicoanalyse en de

bewoording in de IFU in die gevallen niet kon worden beoordeeld. Dit subonderdeel werd in die gevallen als niet van toepassing (NA) gescoord. De indicaties voor het gebruik werden in alle IFUs genoemd. De IFUs benoemden slechts een deel van de MoM-gerelateerde risico's en contra-indicaties die in de literatuur staan vermeld, zie tekstbox 1.

De meeste IFUs waren duidelijk geschreven en goed gestructureerd. De leesbaarheid van de IFUs was vaak moeilijk, omdat verschillende IFUs waren geprint in een lettergrootte 7 (Times New Roman). De beoordelaars beschouwden een lettergrootte 9 (Times New Roman) als acceptabel.

#### Tekstbox 1 Restrisico's in de IFUs.

Hoewel de meeste fabrikanten in hun dossiers aangaven dat ze zich bewust waren van de potentiële problemen die gerelateerd kunnen zijn aan het vrijkomen van metaalionen en metaalslijtagedeeltes van het metaal van de bewegende oppervlakken, gaven zij in de IFUs aan dat de lange termijn biologische effecten op dit moment onbekend zijn. Deze informatie is op een anekdotische manier beschreven; het blijft onduidelijk hoe deze informatie door een arts kan worden gebruikt bij een risico-baten afweging, zodat de arts een juiste klinische beslissing kan nemen en dit kan uitleggen aan zijn patiënten.

Verscheidene fabrikanten gaven aan dat er geen direct verband is tussen de MoM bewegende oppervlakken en lange termijn medische problemen, inclusief kanker. Eén fabrikant stelde dat problemen met MoM-implantaten en het vrijkomen van metaalslijtagedeeltes en metaalionen geen oorzakelijk verband hoeven te hebben. Potentiële problemen kunnen in de toekomst tot daadwerkelijke problemen leiden, maar dat hoeft niet. De onzekerheid over het ontstaan van daadwerkelijke problemen moet worden afgewogen tegen de voordelen van het vervangen van de heup. De fabrikant gaf geen informatie om de arts te helpen bij het maken van de risico-baten afweging, rekening houdend met de lange termijn.

Over twee zaken waren de fabrikanten zeer duidelijk. Het gebruik van metaalimplantaten is over het algemeen gecontraïndiceerd voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Verschillende fabrikanten sloten vrouwen in de vruchtbare leeftijd in het geheel uit vanwege het onbekende effect van een verhoogde concentratie metaalionen op de foetus. Alle fabrikanten waarschuwden tegen het gebruik van metaalimplantaten bij patiënten waarvan bekend is dat deze een metaalallergie hebben en patiënten met een verminderde nierfunctie. Er was echter slechts één fabrikant die aanraadde dat patiënten moeten worden getest op metaalallergie.

Hoewel het resurfacing heupimplantaat in de volksmond "sportheup" wordt genoemd, wat impliceert dat het implantaat bij uitstek geschikt is voor mensen met een actieve leefstijl, kwam dit niet terug in de IFUs. De fabrikanten gaven zeer duidelijk aan dat een heupvervangend implantaat gedurende een lange periode niet dezelfde mate van activiteiten toestaat als het natuurlijke gewricht. De instructies van de fabrikanten waren hierover duidelijk: de patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen onrealistische functionele verwachtingen en moeten worden geïnstrueerd om af te zien van extreme fysieke activiteiten, werk en sport. Het niet volgen van deze instructies kan leiden tot het falen van het implantaat, het losraken van het implantaat of overmatige slijtage.

## 2 Risicoanalyse

Tabel 2  
Beoordeling van de risicoanalyses van MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
2.1	Datum	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N
2.2	Risicocategorieën (Bijlage II)	Y	P	P	P	N	P	P	Y	P	P	N
2.3	MoM-gerelateerde risico's (Bijlage III)	20-80%	<20%	20-80%	20-80%	N	20-80%	<20%	>80%	<20%	<20%	N
2.4	Risico-inschatting	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N
2.5	Risicobeheersing & beperking	Y	P	P	P	N	Y	Y	Y	P	P	N
2.6	Acceptatiecriteria restrisico's	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N
2.7	Samenhang: WPC in risicoanalyse	>80%	<20%	<20%	<20%	N	20-80%	<20%	20-80%	20-80%	<20%	N
<b>Beoordelingscore</b>		<b>M</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>M</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>

Gearceerde rijen zijn belangrijke subonderdelen.

WPC- waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties (warnings, precautions and contraindications).

Scores subonderdelen: Y- Ja, P- Deels, N- Nee.

Beoordelingscore per MoM-heupimplantaat dossier: M- matig, I- onvoldoende.

Eén fabrikant (van heup 5 en 11) heeft geen risicoanalyse verstrekt maar alleen een samenvatting van risicoanalyse & beheersing. Geen van de te beoordelen subonderdelen voor de risicoanalyse werden beschreven in dit document (Tabel 2). Door de andere fabrikanten werden verschillende soorten documenten verstrekt, zoals (ontwerp) faalwijze en gevolgenanalyse (Failure Mode and Effects Analysis: FMEAs), risicobeoordelingen, risicomanagementrapporten of -plannen. De datering van de documenten varieerde van 2001 tot 2011. Verschillende prothesen waren al voor 2001 op de markt geïntroduceerd, terwijl de laatste marktintroductie van een product uit dit onderzoek dateerde uit 2006. Dit betekent, dat de meeste van de documenten met risico-gerelateerde informatie niet de originele documenten waren van het moment van marktintroductie. Bovendien waren zes van de negen documenten minstens twee jaar oud, wat aangeeft dat de laatste ontwikkelingen hierin niet zijn opgenomen. De revisiehistorie van de documenten was meestal niet opgenomen. Het concept van de continue productverbetering (continuous cycle of improvement (CCI)) vereist dat fabrikanten op basis van ervaringen met het hulpmiddel regelmatig de risicoanalyse herzien [10]. Het ontwerp van het hulpmiddel of de bijbehorende IFU kunnen vervolgens worden aangepast om de kwaliteit en de veiligheid van het hulpmiddel te verbeteren. Uit het onderzoek bleek dat de CCI niet naar behoren functioneerde en er geen gebruik werd gemaakt van mogelijkheden om het hulpmiddel te verbeteren. Een groot deel van de risicoanalyses (7/9) behandelde niet alle (algemene) gevaar/risicocategorieën (Bijlage II). Voor de MoM-gerelateerde risico's en contra-indicaties uit de literatuur waren de bevindingen als volgt: in 4/9 dossiers werd < 20% van deze risico's en contra-indicaties behandeld, terwijl ook in 4/9 dossiers 20%-80% van deze risico's en contra-

indicaties werden behandeld. MoM-gerelateerde risico's werden slechts in één dossier voor het grootste deel (> 80%) behandeld, zie tekstbox 2. Slechts in één geval werd > 80% van de waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties, zoals vermeld in de IFU, behandeld in de risicoanalyse. De risico's werden in alle gevallen gekwantificeerd. De beschrijving van de maatregelen voor beheersing en beperking van de risico's was vaak beperkt (5/9). De criteria voor de acceptatie van restrisico's waren niet aanwezig in twee beoordeelde risicoanalyses.

#### Tekstbox 2

Risico's van MoM-implantaten en de vermindering van deze risico's.

Het risico van metaalgevoeligheid werd over het algemeen beperkt door het gebruik van standaardmaterialen die al lang in gebruik zijn voor implantaten (zie ook paragraaf 3). Het feit dat de standaarden, waaraan deze materialen voldeden, geen aandacht besteden aan de potentiële problemen van het vrijkomen van metaalionen en metaalslijtagedeeltes van over elkaar bewegende metaaloppervlakken, werd verder niet behandeld. Hoogstens gaf de fabrikant aan dat de lange termijn effecten van metaalslijtagedeeltes en verhoogde serumconcentraties van metaalionen op de patiënt momenteel niet bekend zijn. Dit risico werd niet beperkt, maar alleen als informatie aan de gebruiker gecommuniceerd door dit gebrek aan kennis in de IFU op te nemen.

Ongeveer de helft van de fabrikanten beschreef het risico van overmatige slijtage en de daarbij vrijkomende metaalionen en metaalslijtagedeeltes. Ze benadrukten het belang van de selectie van het juiste implantaat, de juiste chirurgische technieken, het goed centreren van het implantaat, het goed op elkaar passen van de heupkop en -kom en een goede instructie van de patiënt met betrekking tot beperkingen van de fysieke activiteiten.

### 3 Biocompatibiliteitsgegevens

Tabel 3

Beoordeling van biocompatibiliteitsgegevens van MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
3.1	Literatuuroverzicht	N	N	Y	N	N	N	P	N	N	N	N
3.2	EN ISO 10993-1 Annex B of gelijkwaardig	N	N	Y	N	N	N	N	P	N	Y	N
3.3	Testen	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	Y	N
3.4	Geschiktheid testen	N	N	N	N	N	P	N	N	N	Y	N
3.5	Normen	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3.6	Testprotocollen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3.7	Analyse gegevens	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N
3.8	Samenvatting	N	N	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	N
<b>Beoordelingsscore</b>		<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>

Scores subonderdelen: Y- Ja, P- Deels, N- Nee.

Beoordelingsscore per MoM-heupimplantaat dossier: I- Onvoldoende.

De evaluatie van de biocompatibiliteit in de context van de Europese medische hulpmiddelen richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd als onderdeel van het ontwerp- en ontwikkelingsproces en een integraal onderdeel uitmaken van het risicomanagementproces. Fabrikanten moeten altijd rekening houden met de algemeen erkende stand van de wetenschap. Daarnaast wordt vanuit dierenwelzijn vereist dat er geen onnodig proefdieronderzoek wordt uitgevoerd. Om deze redenen is een literatuuronderzoek een eerste stap om te bepalen welke biocompatibiliteitsonderwerpen moeten worden onderzocht. Vervolgens worden reeds beschikbare gegevens beoordeeld, waarna moet worden besloten welke biocompatibiliteitstesten worden uitgevoerd. Dit was in geen van de dossiers zichtbaar (Tabel 3).

Een systematische evaluatie conform Annex B van EN ISO 10993-1 (geharmoniseerde Europese norm voor biologische evaluatie van medische hulpmiddelen,) of een gelijkwaardige andere methode om te bepalen welke testen moeten worden uitgevoerd was vaak niet aanwezig (7/10). De uitgevoerde testen, de geschiktheid van de uitgevoerde testen, een analyse van de testresultaten en een samenvatting waren vaak niet aanwezig. Testprotocollen waren in geen van de gevallen aanwezig. In plaats van een systematische werkwijze in overeenstemming met de Europese richtlijnen, gaven de meeste fabrikanten aan dat de materialen die worden gebruikt voor heupimplantaten voldeden aan de specificaties die zijn opgesteld door de ASTM (American Society for Testing and Materials) als ASTM-standaarden. Deze standaarden bevatten een paragraaf over biocompatibiliteit, waarin staat vermeld dat de beschreven materialen al langere tijd succesvol klinisch worden toegepast met een acceptabele biologische reactie mits op de juiste manier toegepast. Bovendien wordt vermeld dat de materialen een goed gekarakteriseerde biologische reactie hebben wanneer deze wordt getest volgens een andere ASTM-standaard. Deze standaard, die de biocompatibiliteitsbeoordeling van chirurgische implantaten voor het effect op spieren en bot behandelt, vereist dat de biocompatibiliteit wordt beoordeeld door stukjes implantaatmateriaal in spieren of bot te implanteren. Hierbij worden het daadwerkelijke gebruik en bijbehorende slijtage-effecten niet nagebootst. Het voldoen aan specificaties in deze standaarden werd gebruikt als onderbouwing om geen verdere biocompatibiliteitsbeoordeling of testen te doen. Om te voldoen aan de essentiële eisen uit de Europese richtlijnen, kan de 'ASTM-methode' niet als voldoende worden beschouwd. De ASTM-standaarden zijn in Europa niet als geharmoniseerde standaarden geaccepteerd en daarom niet geschikt als referentie. De gunstige claims aangaande biocompatibiliteit in de materiaalstandaarden zijn niet gebaseerd op een literatuuronderzoek en/of testresultaten van onderzoek met de ASTM-standaard. Bovendien hebben de fabrikanten geen onderbouwing aangedragen voor equivalentie met geharmoniseerde Europese standaarden. Hierdoor kan niet worden vastgesteld in hoeverre deze methode de Europese eisen afdekt. Verder ontbreken onderwerpen gerelateerd aan het gebruik van het eindproduct dat is gemaakt van dit materiaal/deze materialen. Zo zijn bijvoorbeeld de effecten van grootte, vorm, oppervlaktetopografie, implantatieplaats (inclusief overwegingen ten aanzien van de belastingskarakteristieken) buiten beschouwing gelaten. Belangrijk is ook dat de bekende problemen met metaal-slijtagedeeltes die ontstaan tijdens het gebruik, zoals schade aan het omliggende weefsel en verhoogde serumconcentraties van metaalionen, niet in de standaarden zijn meegenomen. Fabrikanten moeten deze punten wel meenemen in de biologische evaluatie.

---

f ASTM F981-04 (2010): Standard practice for Assessment of Compatibility of Biomaterials for Surgical Implants with Respect to Effect of Materials on Muscle and Bone.



#### 4 Klinische evaluatie

Tabel 4  
Beoordeling van de klinische evaluatie van MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
4.1	Datum	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N
4.2	Onderbouwing gelijkwaardigheid	P	NA	P	NA	Y	NA	NA	NA	Y	NA	Y
4.3	Naam hulpmiddel	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4.4	Identificatie fabrikant	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
4.5	Beschrijving hulpmiddel & bedoeld gebruik	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4.6	Indicaties	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
4.7	Claims veiligheid en prestatie	P	N	P	P	P	Y	P	Y	N	Y	P
4.8	Doel klinische evaluatie	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y
4.9	Onderbouwing keuze van type klinische data.	Y	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N
4.10	Samenvatting en beoordeling klinische data	Y	P	Y	P	Y	P	N	Y	P	Y	Y
4.11	Analyse prestaties en veiligheid	P	P	Y	P	Y	Y	P	Y	Y	Y	Y
4.12	Indicaties, contra-indicaties, uitkomsten (Bijlage IV)	20-80%	>80%	>80%	>80%	20-80%	>80%	<20%	>80%	>80%	>80%	20-80%
4.13	Conclusies	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
4.14	Zoekstrategie	Y	Y	Y	Y	Y	P	N	Y	Y	Y	Y
<b>Beoordelingscore</b>		<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>M</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>

Gearceerde rijen zijn belangrijke subonderdelen.

Scores subonderdelen: Y- Ja, P- gedeeltelijk, N- Nee.

NA: niet van toepassing, omdat de klinische evaluatie gegevens bevatte van het eigen product van de fabrikant en niet was gebaseerd op gelijkwaardigheid.

Beoordelingscore per MoM-heupimplantaat dossier: M- Matig, I- Onvoldoende.

Rapporten van de klinische evaluaties waren geschreven in 2007 (n=2), 2008 (n=2), 2009 (n=3) en 2011 (n=1). Drie rapporten van klinische evaluaties bevatten geen datum (Tabel 4). De klinische evaluaties die ten tijde van CEg-markering (1996-2006) waren gebruikt, waren niet toegestuurd. De verstrekte rapporten van klinische

evaluaties waren recentere documenten, die geen inzicht gaven in het klinische bewijs dat beschikbaar was ten tijde van de CE-markering.

In vijf rapporten van klinische evaluaties werd het principe van gelijkwaardigheid toegepast. Voor de onderbouwing van de gelijkwaardigheid hadden fabrikanten de eigenschappen van hun hulpmiddelen vergeleken met de eigenschappen van de hulpmiddelen die als gelijkwaardig werden beschouwd. In de meeste gevallen werd dit in tabellen samengevat. In drie van deze vijf rapporten werd de invloed van verschillen tussen de hulpmiddelen op de gelijkwaardigheid bediscussieerd. De twee andere rapporten bevatten een gedeeltelijke onderbouwing van de gelijkwaardigheid, maar de invloed van de verschillen tussen de betrokken hulpmiddelen werd niet bediscussieerd. In de zes andere rapporten van klinische evaluaties was het principe van gelijkwaardigheid niet gebruikt. In deze gevallen werd het onderdeel "onderbouwing gelijkwaardigheid" als "ja" gescoord, omdat deze aanpak even steekhoudend was als gelijkwaardigheid met een onderbouwing.

Alle fabrikanten gebruikten klinische data van hun eigen hulpmiddelen in verschillende mate. Het niveau van het klinische bewijs varieerde; gegevens van verschillende studietypen werden gebruikt, variërend van studies van individuele gevallen tot observationele studies en gerandomiseerde klinische studies. Fabrikanten gebruikten daarnaast gegevens afkomstig van nationale implantatenregisters. De meeste fabrikanten die de klinische data van hun eigen heupimplantaat gebruikten, vergeleken in verschillende mate hun resultaten met andere heupimplantaten. De rapporten van de evaluaties gaven geen inzicht hoe de klinische data waren verkregen, dat wil zeggen door studies gesponsord door de fabrikanten of geïnitieerd door onderzoekers.

De gegevens die gebruikt werden voor de klinische evaluatie varieerden tussen de dossiers. Enkele fabrikanten richtten zich in hun klinische evaluaties vooral op een beperkt aantal publicaties, terwijl anderen uitgebreid alle gevonden publicaties hadden samengevat. Een directe vergelijking tussen de verschillende MoM-hulpmiddelen was niet altijd mogelijk. Eén fabrikant paste de gegevens van zijn eigen hulpmiddel aan voor demografische variabelen om vergelijking met andere hulpmiddelen mogelijk te maken. Er werd echter geen inzicht gegeven in de aard en wetenschappelijke onderbouwing van deze aanpassingen. Enkele fabrikanten refereerden aan de maatstaf van het Britse National Institute for Clinical Excellence (NICE) van 10% revisies in 10 jaar tijd, om hun prestaties te vergelijken (bijlage VI). Andere fabrikanten gaven geen acceptatiecriteria voor de prestaties van hun hulpmiddelen. De aanvaardbaarheid van de prestaties werd geëvalueerd door de prestaties te vergelijken met andere MoM-hulpmiddelen. Als de prestaties binnen dezelfde ordegrootte lagen, dan werd dit algemeen als acceptabel beschouwd door de fabrikanten.

In de rapporten over de klinische evaluaties werd de naam van het heupimplantaatsysteem, de beschrijving en het beoogde gebruik altijd vermeld. De fabrikant werd altijd vermeld, behalve in één rapport waarvan de koptekst van het rapport een drieletterige code bevatte, die een indicatie gaf van de fabrikant van dat hulpmiddel. Behalve voor één klinische evaluatie werden de indicaties voor gebruik altijd vermeld. De conclusies ontbraken ook in één geval. De veiligheids- en prestatieclaims waren vaak deels aanwezig (5/10) of afwezig (2/10), evenals de samenvatting en beoordeling van de klinische gegevens (deels aanwezig 4/10, afwezig 1/10). De analyse van de prestaties en de veiligheid was vaak deels aanwezig. De indicaties, contra-indicaties en de uitkomsten werden in de meeste gevallen vermeld in het rapport van de klinische evaluatie (7/10).

Het doel van de klinische evaluatie werd, evenals de beschrijving van de literatuurzoekstrategie, vaak vermeld. Een tekortkoming die vaak voorkwam was het ontbreken van de onderbouwing van de keuze van het type klinische data dat werd gebruikt (7/10); de fabrikant gaf niet aan waarom of literatuur, of klinische data of een combinatie van beide werd toegepast voor de klinische evaluatie.

Er werd besloten om geen uitgebreide beoordeling te doen van de wetenschappelijke validiteit van de resultaten van de klinische evaluaties, omdat hiervoor meer diepgaande kennis van de producten en hun klinische toepassing nodig is dan op dit moment beschikbaar is bij de beoordelaars.

## 5 PMS-procedures en -activiteiten

De medische hulpmiddelen richtlijn vereist "de verbintenis van de fabrikant om een systematische procedure op te zetten en bij te houden aan de hand waarvan de na het productiestadium met de hulpmiddelen opgedane ervaring wordt onderzocht, met inbegrip van de in bijlage X [van de medische hulpmiddelen richtlijn] bedoelde bepalingen, alsook om passende maatregelen te treffen teneinde de nodige verbeteringen aan te brengen."

Tabel 5  
Beoordeling van de PMS-procedures voor MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
5.1	Passieve procedure	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	Y	Y
5.2	Actieve procedure	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	N	Y	Y	Y
5.3	Bronnen actieve procedure >=2	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	N	Y	Y	Y
5.4	CAPA	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	N	Y
5.5	Criteria, incl. tijdsfad	P	P	P	P	P	NR	NR	P	P	N	P
5.6	Risicomanagementactiviteiten	Y	N	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	N	Y
5.7	Beschouwing PMS-gegevens	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	Y	Y
<b>Beoordelingscore</b>		<b>M</b>	<b>I</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>NR</b>	<b>NR</b>	<b>I</b>	<b>M</b>	<b>I</b>	<b>M</b>

CAPA- correctieve en preventieve maatregelen.  
Scores subonderdelen: Y- Ja, P- Deels, N- Nee, NR- Niet ontvangen.  
Beoordelingscore per MoM-heupimplantaat dossier: M- Matig, I- Onvoldoende, NR- Niet ontvangen.

Twee fabrikanten (heup 6, heup 7) hebben geen PMS-procedure opgestuurd (Tabel 5). Eén van deze fabrikanten heeft in plaats daarvan een procedure opgestuurd voor (hulpmiddel)controle (gedurende een klinisch onderzoek). Hoewel deze procedure een beschrijving van actieve verzameling en beoordeling van ervaringen gedurende het klinische onderzoek bevatte, werd dit niet beschouwd als een PMS-procedure zoals beschreven in de medische hulpmiddelen richtlijn. Deze procedure werd niet beoordeeld.

PMS-bronnen die door de fabrikanten in hun PMS-procedures werden genoemd zijn: klachten van klanten, rapportage van ongewenste voorvallen, klantenonderzoeken, beoordelingen van gegevens uit nationale gewrichtsimplantatenregisters, post-market klinische studies, congressen en literatuurstudies (Tabel 6).

Tabel 6  
PMS-bronnen en geplande PMS-beoordelingsactiviteiten zoals beschreven in de PMS-procedures.

*Tekst rechtstreeks overgenomen uit Engelstalige procedures*

	<b>Actieve bronnen</b>	<b>Passieve bronnen</b>	<b>Beoordelingsactiviteiten</b>
Heup 1	Customer surveys, user feedback via sales, clinical investigations, user reactions during training and related workshops, studies on explants, experience with similar devices made by different manufacturers, literature reviews, joint registry reports	Complaints, risk hazard document from design history file, expected performance rate from the design history file	Analyse of PMS data shall be performed at defined intervals and shall be documented in the Design History File
Heup 2	Post market clinical studies, literature reviews, joint registry reports	Complaints, adverse events reports	Monthly review: clinical research, joint registry reports, literature, etc
Heup 3	Surgeon face to face meetings, educational seminars, competitive products analysis, other countries implant registries, literature, post market clinical studies	Customer complaint, adverse event reporting	At a minimum of 5 times per year, a PMS activity will take place by reviewing customer complaints sorting by sales, products, and types of PMS reports. Review period: 6-month, 12-month, other.
Heup 4	Surgeon face to face meetings, educational seminars, competitive products analysis, other countries implant registries, literature, post market clinical studies, customer comments	Customer complaint, adverse event reporting	At a minimum of 5 times per year, a PMS activity will take place by reviewing customer complaints sorting by sales, products, and types of PMS reports. Review period: 6-month, 12-month, other.
Heup 5	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4
Heup 6	PMS procedure not received	PMS procedure not received	PMS procedure not received
Heup 7	PMS procedure not received	PMS procedure not received	PMS procedure not received
Heup 8	No active sources described	Customer complaint	PMS activities will be performed on each product that is actively sold or distributed in the market at least once every 12 months. For devices no longer actively marketed, PMS will still be performed according to the PMS procedure, but the intervals of the activities will be reduced to once in three years for devices not demonstrating significant issues at last review.
Heup 9	Expert users groups, customers surveys, clinical trials, literature reviews, device tracking/implant registries, users reactions during training programs, media, etc	Customer complaints, adverse events reports	Initial PMS review for each of the product family will be conducted after the first twelve months of clinical use. Subsequent reviews will take place at regular intervals that will be determined from receiving information

	<b>Actieve bronnen</b>	<b>Passieve bronnen</b>	<b>Beoordelingsactiviteiten</b>
			on product performance through either manufacturer's vigilance system or published reports on similar products produced by other companies.
Heup 10	General PMS SOP. Per specific product a PMS plan. Examples of sources mentioned are: literature review, review of relevant registries, review of field feedback, post-training complaints.	Customer complaints, review of repairs, service reports, and returns, reviews of design history and design changes.	In general PMS SOP: reviews on a regular basis, timeframe not specified. In PMS plans review periods described.
Heup 11	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4	Same PMS procedure as manufacturer of hip 3 and 4

Het is opmerkelijk dat slechts een beperkt aantal PMS-bronnen (waaronder literatuurstudie, klinische studies en nationale implantatenregisters) die in de meeste procedures (9/11) beschreven werden, ook daadwerkelijk werden gebruikt (Tabel 8). Eén PMS-procedure beschreef alleen klachtenafhandeling/rapportage, zonder bronnen te noemen voor het actief verzamelen en beoordelen van ervaringen. In negen PMS-procedures waren de geplande beoordelingsactiviteiten beschreven (Tabel 6), maar de criteria om actie te ondernemen en het tijdschema ontbraken. Klaarblijkelijk worden beslissingen over de noodzaak tot actie, de inhoud en de omvang van de actie en het tijdschema per geval genomen, rekening houdend met specifieke aspecten van desbetreffend geval.

Twee PMS-procedures beschreven geen risicomanagementactiviteiten of verwezen er niet naar. In één procedure werd niet verwezen naar corrigerende en preventieve maatregelen. Het concept van de CCI van medische hulpmiddelen vereist dat fabrikanten resultaten van de PMS-activiteiten terugvoeren in het risicomanagementproces. Ook dient de fabrikant de noodzaak voor correctieve en preventieve maatregelen, inclusief veranderingen van het ontwerp/IFU overwegen <sup>[10]</sup>. Indien de toepassing van dit concept niet is gegarandeerd via de PMS-procedure, is het functioneren van het CCI-concept niet optimaal ingebed in de organisatie van de fabrikant.

## 6 Samenvatting en analyse van PMS-gegevens

De resultaten van de beoordeling van de samenvatting en analyse van de PMS-gegevens staan weergegeven in tabel 7 en 8.

Tabel 7.

Beoordeling van de samenvatting en analyse van PMS-gegevens voor MoM heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
6.1	PMS-bronnen	Y	Y	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	Y	NR
6.2	Samenvatting PMS-gegevens	P	Y	Y	P	Y	NR	NR	Y	Y	P	NR
6.3	Analyse PMS-gegevens	Y	N	Y	Y	Y	NR	NR	Y	Y	N	NR
6.4	Beslissing over acties	Y	Y	Y	N	N	NR	NR	Y	Y	Y	NR
<b>Beoordelingscore</b>		<b>M</b>	<b>I</b>	<b>G</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>NR</b>	<b>NR</b>	<b>G</b>	<b>G</b>	<b>I</b>	<b>NR</b>

Scores subonderdelen: Y- Ja, P- Deels, N- Nee, NR- Niet ontvangen.

Beoordelingscore per MoM-heupimplantaat dossier: G- Goed, M- Matig, I- Onvoldoende, NR- Niet ontvangen.

Drie fabrikanten (heup 6, heup 7 en heup 11) hadden geen samenvatting en analyse van PMS-gegevens verstrekt. De bronnen die werden gebruikt voor PMS-gegevens, waren altijd vermeld in de andere dossiers (Tabel 7). In de meeste gevallen waren de samenvatting en analyses van PMS-gegevens in de vorm van presentaties van de fabrikanten, overzichten van literatuur, beschouwingen van klinische evaluaties en/of beschouwingen van verschillende gewrichtsimplantaten-registers (Tabel 8). Hoewel klachten van klanten en beoordelingen van gebruikers als bronnen werden beschreven in de PMS-procedures om PMS-gegevens te verkrijgen, werden in bijna geen van de documenten over PMS-gegevens resultaten van deze klachten of beoordelingen beschreven of geanalyseerd. Dit wekt de indruk dat fabrikanten selectief bepaalde soorten PMS-gegevens gebruiken voor verdere analyse. Uit de verstrekte gegevens was het vaak onduidelijk wat de frequentie en het tijdpad voor deze analyses waren. Eén fabrikant stuurde een beperkte hoeveelheid PMS-gegevens toe zonder verdere analyse. Deze fabrikant concludeerde echter wel, gebaseerd op de PMS-gegevens, dat er geen actie hoefde te worden ondernomen omdat de risico's al waren afgedekt.

De verstrekte gegevens waren te beperkt om de rechtvaardiging van de beslissingen van de fabrikanten te kunnen beoordelen. Hoewel de literatuur problemen beschrijft met slijtagedeeltjes van (MoM) heupimplantaten, zijn de omvang en de oorzaken van het probleem nog niet duidelijk. Wanneer het overlevingspercentage van het implantaat wordt beoordeeld wordt dat meestal vergeleken met het overlevingspercentage van producten van andere fabrikanten. Als er geen significante verschillen in het overlevingspercentage werden geconstateerd werd geen verdere actie beschreven. Daarnaast refereerden verschillende fabrikanten aan de Britse NICE-maatstaf (10% revisie in 10 jaar) om hun prestaties te vergelijken (bijlage VI). Vergelijkbare aanbevelingen ten aanzien van het overlevingspercentage van heupimplantaten zijn opgenomen in een richtlijn van de Nederlandse Orthopedische

Vereniging (NOV<sup>[11]</sup>). Zij raden aan dat de keuze voor een heupimplantaat moet worden gemaakt op basis van goed gedocumenteerde lange termijn effectiviteit en kosten. Goed gedocumenteerde lange termijn effectiviteit betekent in dit geval publicaties in 'peer reviewed' tijdschriften met klinische follow-up met een 10-jaar overleving van meer dan 90%.

Tabel 8  
Gebruikte PMS-bronnen en informatie over gegevensanalyse.

*Tekst rechtstreeks overgenomen uit Engelstalige informatie fabrikant.*

	Gebruikte bronnen voor PMS-gegevens	Door de fabrikant uitgevoerde analyse van PMS-gegevens
Heup 1	National joint registries, survival analysis clinical study, multi-centre clinical study	Harris Hip score (effectiveness), Kaplan-Meier survivorship (safety) , adverse events (safety) Results showed improved function, activity level and reduced pain and stiffness. Combined survivorship of the MoM total hip arthroplasty (THA) products of this manufacturer have shown to be within these of other MoM THA hip products.
Heup 2	Literature, clinical data, adverse event reports	Published data shows a high survivorship for young, active patients treated with hip resurfacing (HR) systems. 93.5% survivorship at 10 years. Most prevalent risk of failure of HR: femoral neck fracture. Risk is greatly reduced by correct patiënt selection and surgical techniques. In the IFU, risk of femoral neck fracture is described, including warnings regarding to high activity levels which can cause these fractures. Clinical results: 0.22% revised due to metallosis or ALVAL. Other studies 0.08% and 0.3% ARMD cases. Survivorship curve: 93.7% at 5 years. Adverse events data are summarized not analysed.
Heup 3	Clinical studies, review activities of the London Implant Retrieval Centre (LIRC)	Failure rate is comparable to other MoM hip implants. In 2007 LIRC investigated high incidence of unexplained failures of MoM hips of all types and brands. LIRC retrieved cases from all manufacturers: cause extremely high wear of MoM hip replacement. Associated with excessive inclination and version angles. Evidence from resurfacing data indicates that smaller diameter heads have a higher risk of revision than larger heads. Resurfacing class has a higher risk of revision compared to THR based on registry data due to femoral neck fractures and use of monoblock cups with MoM bearings which are more position sensitive. Females may be more sensitive to metal wear debris. Field Safety Notification in 2010 (FSN): take special care when deciding to use smaller size of implants, examine patients for signs of metal reactions if there are complaints. In IFU risk of femoral neck fracture described, including warnings regarding to high activity levels which can cause these fractures.
Heup 4	Clinical studies, national joint registries	THA percentage revised (Kaplan-Meier) at 6 years: 3.9% MoM (n= 6557), 2.2% CoC (n= 359), 2.4% MoP (n= 9358), 1.3% CoP (n= 1259), 1.4% CoM (n= 600 at 3 years). No decisions on actions.
Heup 5	National joint registries	Failures caused by femoral neck fracture (28%), component loosening (12.5%), infection in 4 cases, dislocation in 2 cases and 5 cases wear or soft tissue reaction to wear debris. The manufacturer stated: 'The incidence and nature of the revision cases identified do not raise any concern around the performance of the hip implant. Fractures of the femoral neck is a recognised risk within resurfacing and there can be a number of causes for such an outcome, including less than optimal bone

		quality and poor surgical technique.' No further actions or analysis of data observed in this document. In IFU risk of femoral neck fracture described, including warnings regarding to high activity levels which can cause these fractures.
Heup 6	Not received	Not received
Heup 7	Not received	Not received
Heup 8	Literature review, national joint registries, complaints, adverse events.	PMS data are reviewed per source and actions to take, if applicable, are described. In IFU risk of femoral neck fracture described, including warnings regarding to high activity levels which can cause these fractures.
Heup 9	Complaints, manufacturers own registries, customer surveys, similar competitive products, clinical literature evaluation, media, National joint registries, Maude, MHRA and AFSSAPS databases, failure analysis, CAPA/recalls.	PMS data is reviewed per source and action to take are described in the conclusions/ recommendations per sub-item, e.g. design control, CAPA process, customer support.
Heup 10	Complaints and adverse events history, post-training complaint review, reviews field feedback, literature and registries	Summary per source, no data analyses.
Heup 11	Not received	Not received

Een ander belangrijk feit voor resurfacing MoM-implantaten is dat deze voornamelijk worden toegepast bij relatief jonge patiënten, die waarschijnlijk een actieve levensstijl hebben. Eén analyse van een van de fabrikanten van de gegevens uit het Zweedse heupimplantatenregister liet zien dat het faalpercentage aanzienlijk afneemt bij toenemende leeftijd van de patiënt. Bijna alle fabrikanten die resurfacing heupen op de markt brengen, onderkennen het breken van de dijbeenhals als het meest voorkomende risico van resurfacing heupimplantaten in hun PMS-gegevens. Bijna alle fabrikanten vermeldden het risico van breken van de dijbeenhals in de IFU. Bovendien werden voorzorgsmaatregelen, zoals het beperken van het activiteitsniveau na de implantatie om dit risico te voorkomen, in de IFUs beschreven.

Hoewel de fabrikanten verplicht zijn om de algemeen aanvaarde stand van de wetenschap mee te wegen, moeten ze nog steeds de risico's zover mogelijk reduceren. De samenvatting van PMS-gegevens was vaak beperkt zonder getallen, consequenties en dergelijke. Beslissingen over acties die moeten worden ondernomen, werden vaak niet beschreven. Het concept van de CCI van medische hulpmiddelen vereist dat fabrikanten resultaten van de PMS-activiteiten terugvoeren in het risicomanagementproces en de noodzaak voor correctieve en preventie maatregelen, inclusief veranderingen van het ontwerp/IFU, overwegen<sup>[10]</sup>. Wanneer dit concept niet voldoende ver wordt doorgevoerd, is het zoveel mogelijk beperken van risico's niet gegarandeerd, waardoor niet volledig wordt voldaan aan de relevante essentiële eisen uit de Europese medische hulpmiddelen richtlijnen.



## 7 Vigilantieprocedure(s)

Tabel 9  
Beoordeling van de vigilantieprocedures voor MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel	Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
7.1 Melden van incidenten	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NR	Y	Y	Y	Y
7.2 FSCA	Y	Y	N	P	P	Y	NR	Y	Y	Y	P
7.3 Correctieve actie	P	Y	N	P	P	Y	NR	N	Y	N	P
7.4 Risicomanagement activiteiten	P	N	Y	N	P	N	NR	N	Y	N	P
<b>Beoordelingscore</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>NR</b>	<b>I</b>	<b>G</b>	<b>I</b>	<b>I</b>

FSCA- field safety corrective action.

Scores subonderdelen: Y- Ja, P- Deels, N- Nee, NR- Niet ontvangen.

Beoordelingscore per MoM-heupimplantaat dossier: G- Goed, I- Onvoldoende, NR- Niet ontvangen.

Eén fabrikant had geen vigilantieprocedure toegestuurd. Eén fabrikant stuurde een vigilantieprocedure van een andere fabrikant die al onderdeel was van dit onderzoek. Alle vigilantieprocedures beschreven het melden van incidenten aan de bevoegde autoriteiten (Tabel 9). Risicomanagementactiviteiten werden echter vaak niet (afdoende) beschreven of naar gerefereerd in de vigilantieprocedures (7/9). Correctieve acties werden slechts in drie procedures afdoende beschreven. Het concept van CCI van medische hulpmiddelen vereist dat fabrikanten resultaten van de vigilantie-activiteiten terugvoeren in het risicomanagementproces en de noodzaak voor correctieve en preventie maatregelen, inclusief veranderingen van het ontwerp/IFU, overwegen[10]. Indien de toepassing van dit concept niet is gegarandeerd via de vigilantieprocedure, is het functioneren van het CCI-concept niet optimaal ingebed in de organisatie van de fabrikant.

Er kan worden geconcludeerd dat de meeste vigilantieprocedures hoofdzakelijk gericht zijn op het melden van incidenten. De onvolledige toepassing van het CCI-concept vermindert de kans dat er verbeteringen aan een hulpmiddel worden doorgevoerd op basis van ervaringen die zijn opgedaan tijdens de toepassing van de hulpmiddelen. Er kan daarom worden geconcludeerd dat de procedures van de fabrikanten niet in lijn zijn met de essentie van de medische hulpmiddelen wetgeving.

## 8 Informatie over de aangeboden training en aanvullende instructies

Tabel 10  
Beoordeling van de training voor MoM-heupimplantaten.

Subonderdeel		Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
8.1	Opsturen van een handleiding over de chirurgische technieken	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
8.2	Trainingen via skills labs	N	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N
8.3	Toezicht door ervaren chirurg	N	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N
8.4	Toezicht door bedrijf	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Scores subonderdelen: Y- Ja, N- Nee.

Voor elk heupimplantaatsysteem was een handleiding over de chirurgische technieken aanwezig (Tabel 10). Fabrikanten gaven niet vaak de optie van een training voor de orthopedische chirurg aan. Voor drie heupimplantaatsystemen gaven de fabrikanten trainingen in 'skills labs' of onder toezicht van een ervaren orthopedische chirurg aan. De fabrikant van één heupimplantaatsysteem gaf de mogelijkheid van een training onder toezicht van een bedrijfsvertegenwoordiger aan. Informatie over de hoeveelheid trainingen die aan chirurgen wordt gegeven of het aantal bezoeken aan 'skills labs' was niet beschikbaar in de beoordeelde dossiers.

### Totaaloverzicht van de kwaliteit van de documentatie

Tabel 11  
Totaaloverzicht van de scores dossieronderdelen van MoM-heupimplantaten

	Heup 1	Heup 2	Heup 3	Heup 4	Heup 5	Heup 6	Heup 7	Heup 8	Heup 9	Heup 10	Heup 11
<b>Score Onvoldoende (I)</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
<b>Score Matig (M)</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Score Goed (G)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Niet ontvangen (NR)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

Alle dossieronderdelen waarvoor een totaalscore is vastgesteld (onderdelen 1-7) hadden belangrijke tekortkomingen. Zoals hierboven uitgelegd waren drie dossieronderdelen niet in alle dossiers aanwezig. Over het geheel laat de beoordeling zien dat 71% (55/77) van alle beoordeelde onderdelen onvoldoende scoort, 14% (11/77) matig, 6% (5/77) goed en 8% (6/77) kon niet worden beoordeeld vanwege onjuiste of ontbrekende informatie (Tabel 11). Er moet worden opgemerkt dat de beoordelingsscores zijn gebaseerd op het principe dat alle essentiële onderdelen nodig zijn voor een goed systeem (vergelijk met de schakels van een ketting) en dus voor een

goede score. Fabrikanten kunnen goed scoren op een aanzienlijk aantal subonderdelen, maar de totaalscore zal toch onvoldoende zijn. Indien één essentieel onderdeel ontbreekt, kan het systeem niet goed functioneren. Het merendeel van de dossieronderdelen, inclusief IFU, risicoanalyse, biocompatibiliteitsgegevens en PMS-procedure, scoorde nooit goed. Hierbij dient in ogenschouw te worden genomen dat de IFU, risicoanalyse en de PMS-procedure een centrale rol spelen in de CCI van medische hulpmiddelen. Het concept van de CCI van medische hulpmiddelen vereist dat fabrikanten resultaten van de PMS-activiteiten terugvoeren in het risicomanagementproces en de noodzaak voor correctieve en preventieve maatregelen, inclusief veranderingen van het ontwerp/IFU, overwegen[10]. Wanneer dit concept niet voldoende ver wordt doorgevoerd, is het zoveel mogelijk beperken van risico's niet gegarandeerd, waardoor niet volledig wordt voldaan aan de relevante essentiële eisen uit de Europese medische hulpmiddelen richtlijn.

Wanneer de resultaten per dossier (heup 1 – heup 11, zie Tabel 11) worden beschouwd, dan zijn er beperkte verschillen ten aanzien van het aantal onderdelen dat goed, matig en onvoldoende scoort. Slechts voor een beperkt aantal dossiers scoorden de dossieronderdelen klinische evaluatie, samenvatting en analyse van de PMS-gegevens en vigilantieprocedure goed. In deze context moet worden opgemerkt dat er is besloten om op dit moment geen veelomvattende wetenschappelijke beoordeling uit te voeren voor een aantal belangrijke subonderdelen van de klinische evaluatie en de samenvatting en analyse van PMS-gegevens. Deze subonderdelen waren i) de juistheid van de criteria voor gelijkwaardigheid en de toepassing van deze criteria als onderdeel van de klinische evaluatie en ii) de juistheid van de conclusies dat er geen acties hoefden te worden ondernomen op basis van de samenvatting en analyse van de PMS-gegevens, omdat dit een meer diepgaande kennis van de producten en klinische toepassing vereiste dan op dat moment aanwezig was bij de beoordelaars. Om een meer diepgaande beoordeling uit te voeren van de PMS-gegevens wordt geadviseerd om klinische experts (orthopedische chirurgen) te raadplegen.

Tekortkomingen in de toegestuurde technische documentatie betekent niet noodzakelijkerwijs dat de kwaliteit en de veiligheid van de hulpmiddelen onvoldoende is. Het wetgevende systeem is echter in grote mate gebaseerd op de kwaliteit van de technische documentatie. Tekortkomingen in de documentatie kunnen betekenen dat de veiligheid en het veilig gebruik van het hulpmiddel onvoldoende gegarandeerd zijn.



## Referenties

1. Neumann, D.R., et al., *Long-term results of a contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty: a 10-year follow-up study*. J Arthroplasty, 2010. **25**(5): p. 700-8.
2. Macpherson, G.J. and S.J. Breusch, *Metal-on-metal hip resurfacing: a critical review*. Arch Orthop Trauma Surg, 2011. **131**(1): p. 101-10.
3. Lachiewicz, P.F., *Metal-on-metal hip resurfacing: a skeptic's view*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **465**: p. 86-91.
4. NJR, *National Joint Registry of England and Wales. 8th annual report*. 2011.
5. Australia NJRR, *Hip and Knee Arthroplasty. Annual report 2010*. 2010.
6. Smith, A.J., et al., *Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: Analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales*. The Lancet, 2012.
7. Sedrakyan, A., *Metal-on-metal failures—in science, regulation, and policy*. The Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1174-1176.
8. Heneghan, C., D. Langton, and M. Thompson, *Ongoing problems with metal-on-metal hip implants*. BMJ, 2012. **344**.
9. De Bruijn, A., et al., *Coherence between risk analysis and instructions for use in the EU*. Regulatory Affairs Medtech 2011. **March/April, 8-9**.
10. Van Drongelen, A., et al., *Assessing how widespread the continuous cycle of improvement of medical devices is in the EU*. Regulatory Affairs Medtech 2011. **July/August, 20-22**.
11. Nederlandse Orthopaedische Vereniging, *Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose*. 2007.
12. NHS NICE, *Technology Appraisals Guidance No.2 Guidance on the selection of Prostheses for Primary Total Hip Replacement*. 2000 (<http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-selection-of-prostheses-for-primary-total-hip-replacement-ta2>).  
NHS NICE, *Technology Appraisals Guidance No.44 [The clinical effectiveness and cost effectiveness of metal on metal hip resurfacing](#), 2002* (<http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-metal-on-metal-hip-resurfacing-arthroplasty-ta44>).



## Annex I Assessment form

		<b>Manufacturer:</b>		
		<b>Product:</b>		
<b>Major (M)</b>		<b>Documentation item</b>	<b>Options</b>	<b>Score options</b> <b>Score</b>

		<b>1. IFU</b>		
	1	IFU complies with the ERs 13.6.a – 13.6.q	No, partially, fully	0, 1, 2
M	2	IFU contains or refers to a document describing the surgical techniques	No, partially, yes	0, 2, 4
	3	IFU is in Dutch or IFU is not in Dutch, but an exemption for this language requirement is granted	No, yes	0, 2
M	4	Coherence: residual risks from the risk analysis, for which the risk analysis indicated that they are to be addressed in the IFU, are present in the IFU	<20%, 20-80%, >80%	0, 2, 4
	5	Indications for use	No, yes	0, 2
M	6	Risks and contraindications of MoM prostheses, as identified based on literature, are clearly mentioned in the IFU (see Annex III)	No, partially, fully	0, 2, 4
	7	IFU is clearly written	No, partially, yes	0, 1, 2
	8	IFU is well structured	No, partially, yes	0, 1, 2
	9	Readability (font size) of IFU is sufficient	No, yes	0, 2
		<i>Total</i>		24
			<i>Good</i>	24
			<i>Moderate</i>	21-23
			<i>Insufficient</i>	<21
		Qualifying remarks		

		<b>2. Risk analysis</b>		
	1	Dated/version number Date:	No, yes	0, 2
M	2	All risk categories addressed (see Annex II)	None, partially, all	0, 2, 4
M	3	MoM-related risks addressed (see Annex III)	<20%, 20-80%, >80%	0, 2, 4
	4	Risks estimated	No, yes	0, 2
M	5	Risk control/mitigation adequately described	No, partially, yes	0, 2, 4
	6	Acceptability of residual risks addressed	No, yes	0, 2
M	7	Coherence: warnings, precautions and contraindications mentioned in the IFU, are addressed in the risk analysis	<20%, 20-80%, >80%	0, 2, 4
		<i>Total</i>		22
			<i>Good</i>	22
			<i>Moderate</i>	19-21
			<i>Insufficient</i>	<19
		Qualifying remarks		

		<b>3. Biocompatibility</b>		
	1	A literature review is done as the first step for the biocompatibility investigations	No, partially, yes	0, 1, 2

	2	Systematic evaluation using Annex B of ISO 10993-1 to identify the test to be carried out	No, partially, yes	0, 1, 2	
	3	Tests conducted	No, yes	0, 2	
	4	Appropriateness of the tests conducted for MoMs	No, partially, yes	0, 1, 2	
	5	Standards applied	No, yes	0, 2	
	6	Test protocols	No, yes	0, 2	
	7	Analysis of data	No, yes	0, 2	
	8	Summary of results	No, yes	0, 2	
		<i>Total</i>		<i>16</i>	
			<i>Good</i>	<i>16</i>	
			<i>Moderate</i>	<i>13-15</i>	
			<i>Insufficient</i>	<i>&lt;13</i>	
		Qualifying remarks			

		<b>4. Clinical evaluation</b>			
	1	Dated/version number Date:	No, yes	0, 2	
	2	If the clinical evaluation report is based on equivalency, is a rationale given to rationalise the equivalency	No, partially, yes (or not applicable (NA))	0, 1, 2	
	3	Proprietary name of the medical device and any code names assigned during device development	No, yes	0, 2	
	4	Identification of the manufacturer of the medical device	No, yes	0, 2	
	5	Description of the medical device and its intended application	No, yes	0, 2	
	6	Intended therapeutic indications	No, partially, yes	0, 1, 2	
	7	Safety and performance claims made for the medical device	No, partially, yes	0, 1, 2	
	8	Objective of the evaluation	No, yes	0, 2	
	9	Choice of clinical data types (literature, CI or combination) substantiated	No, yes	0, 2	
M	10	Summary of the clinical data and appraisal (considerations leading to conclusions)	No, only summary, yes	0, 2, 4	
M	11	Performance and safety analysis of the medical device	No, partially, yes (including metal wear debris)	0, 2, 4	
M	12	Are the relevant topics adequately addressed (see Annex IV)	<20%, 20-80%, >80%	0, 2, 4	
	13	Conclusions	No, yes	0, 2	
	14	Systematic, documented and appropriate literature search strategy (if applicable)	No, partially, yes	0, 1, 2	
		<i>Total</i>		<i>34</i>	
			<i>Good</i>	<i>34</i>	
			<i>Moderate</i>	<i>31-33</i>	
			<i>Insufficient</i>	<i>&lt;31</i>	
		Qualifying remarks			

		<b>5. PMS procedure</b>			
	1	Customer or user complaints procedure (passive collection procedure)	No, yes	0, 2	
	2	Principle or procedure for the active collection and review of experiences (explicitly mentioned, not just a reference to another procedure)	No, yes	0, 2	
	3	Sources to actively collect experiences other than (customer / user) complaints $\geq 2$	No, partially, yes	0, 1, 2	



4	Corrective and preventive actions will be taken (CAPA)	No, only stand-alone reference, yes	0, 1, 2	
5	Criteria for the necessity to take actions, including time frame	No, not clearly defined (will be decided ad-hoc), yes (clear criteria)	0, 1, 2	
6	Risk management activities will be undertaken	No, only stand alone reference, yes	0, 1, 2	
7	Periodic review of PMS data	No, yes	0, 2	
	<i>Total</i>		<i>14</i>	
		<i>Good</i>	<i>14</i>	
		<i>Moderate</i>	<i>13</i>	
		<i>Insufficient</i>	<i>&lt;13</i>	
	Qualifying remarks			

	<b>6. Summary and analysis of PMS data</b>			
1	PMS sources identified	No, yes	0, 2	
2	Summary of PMS data	No, limited, clear (numbers, consequences, etc)	0, 1, 2	
3	Analysis of PMS data	No, yes	0, 2	
4	Decision on action to be undertaken	No, yes	0, 2	
	<i>Total</i>		<i>8</i>	
		<i>Good</i>	<i>8</i>	
		<i>Moderate</i>	<i>7</i>	
		<i>Insufficient</i>	<i>&lt;7</i>	
	Qualifying remarks			

	<b>7. Vigilance procedure</b>			
1	Principle or procedure for incident reporting and the notification duty to competent authorities	No, yes	0, 2	
2	Principle or procedure for field safety corrective action (FSCA) (formerly known as recall)	No, only stand alone reference, yes	0, 1, 2	
3	(internal) Corrective actions will be taken	No, only stand alone reference, yes	0, 1, 2	
4	Risk management activities will be undertaken	No, only stand alone reference, yes	0, 1, 2	
	<i>Total</i>		<i>8</i>	
		<i>Good</i>	<i>8</i>	
		<i>Moderate</i>	<i>7</i>	
		<i>Insufficient</i>	<i>&lt;7</i>	
	Qualifying remarks			

	<b>8. Training</b>			
1	Surgical technique manual submitted	No, yes	0, 2	
2	Training is offered using skills lab	No, yes	0, 2	
3	Training under supervision of experienced orthopaedic surgeon	No, yes	0, 2	
4	Training under supervision of company representative	No, yes	0, 2	
	Qualifying remarks			

## Annex II Hazards and contributing factors

This appendix provides a selection of categories of risks and is based on hazards described in the standard EN ISO 14971:2000 Medical devices – Application of risk management to medical devices

### 1. Biological and chemical hazards

*Examples:*

- Bio-contamination
  - o By bacteria or
  - o By viruses or
  - o Inability to maintain hygienic safety
- Contact with organic material skin/airway
- Contact with organic material invasive
- Contact with non-organic material (skin/airway/invasive)
- Bio-incompatibility
  - o Toxicity
  - o Allergenicity
  - o Mutagenicity
  - o Oncogenicity
  - o Teratogenicity
  - o Carcinogenicity
  - o Re- and/or cross-infection
  - o Pyrogenicity
  - o Substances that produce adverse physiological effects
- Animal tissue
- Chemical hazards
  - Examples:*
    - o Release/leakage/impurity (substances that should be incorporated))
    - o Contacts to acids or alkalis
    - o Impurity

### 2. Hazards related to environment of the implant

*Examples:*

- Substances that produces adverse physiological effects

### 3. Hazards related to the information

*Examples:*

- Inadequate labelling
- Inadequate operating instructions
  - o Inadequate specifications of accessories to be used with medical device
  - o Inadequate specifications of pre-use checks
  - o Overcomplicated operating instructions
- Inadequate specification of service and maintenance
- Insufficient warnings of side effects
- Inadequate warning of hazards likely with re-use of single use devices
- Incorrect measurements

#### **4. Design**

*Examples:*

- Material degradation
- Incompatibility with other devices with which the device is intended to be used
- Coating quality

#### **5. Manufacturing processes**

*Examples:*

- Change in manufacturing proces
- Insufficient material compatibility information
- Insufficient control of manufacturing processes
- Insufficient control of subcontractors

#### **6. Transport and storage**

*Examples:*

- Inadequate packaging
- Storage conditions
- Transportation

#### **7. Environmental effects to the device**

*Examples:*

- Corrosion
- Degradation
- Biodegradation
- Electromagnetic fields
- Susceptibility to electromagnetic interference
- Temperature, sunlight, humidity, radiation, high-altitude

#### **8. Installation, maintenance and service**

*Examples:*

- Assembly
- Preparation prior to use
- Use requires specific training/skills

#### **9. Cleaning, disinfection and sterilisation**

*Examples:*

- Resterilisation

#### **10. Disposal and scrapping**

#### **11. Normal operation**

*Examples:*

- Ageing
- Shelf-life

#### **12. Use errors**

*Examples:*

- Reasonable foreseeable misuse
- Potential for intentional misuse
- Insufficient warning of side effects
- Inadequate warnings of hazards associated with re-use of single-use medical devices
- Incorrect measurements
- Incompatibility with consumables/accessories/other medical devices

- Operation outside prescribed environmental conditions
- Human factors
  - o Mistakes and judgment errors
  - o Lapses and cognitive recall errors
  - o Slips and blunders
  - o Violation or abbreviation of instructions, procedures, etc.
- Failure modes
  - o Lack of adequate determination of the end of life of the medical device
  - o Loss of /mechanical integrity
  - o Deterioration in function as a result of repeated use
  - o Failure to perform to essential performance requirements

## Annex III Risks and contraindications identified based on literature

### 1. Design and geometry of components

- Clearance (radial / diametral)
- Sphericity
- Surface finish
- Diameter of the bearing
- Carbon content of the alloy

### 2A. Contraindications MoM hip resurfacing

- Infection of body or blood
- Skeletal immaturity

A patiënt status than can compromise implant stability

- Muscular atrophy
- Neuromuscular disease
- Vascular insufficiency

Inadequate bone quality to support the implant

- Severe osteopenia or osteoporosis
- Osteonecrosis with >50% involvement of the femoral head
- Multiple cysts of the femoral head (>1 cm)
- Questionable bone stock

- Women of childbearing age
- Impaired kidney function
- Severe obesity
- Suppressed immune system
- Known metal sensitivity

### 2B. Other contraindications

- Abnormal proximal femoral anatomy / geometry
- Leg length discrepancy greater than 3 cm
- Inflammatory arthropathy
- Large femoral head geodes

### 3. Complications

- Metal sensitivity
- Metallosis
- Aseptic lymphocytic vasculitis associated lesions (ALVAL)
- Pseudotumors
- Adverse reaction to metal debris (ARMD); ARMD is an umbrella term including metallosis, ALVAL, and pseudotumors
- Adverse local tissue reaction (ALTR): it includes periprosthetic tissue reactions, metal allergy, and metallosis. ALTR was initially termed pseudotumors.
- Femoral neck fracture
- Dislocation
- (Ongoing severe) Pain
- Avascular necrosis (of the head)
- Heterotopic ossification
- Nerve palsy
- Haematoma dislocation
- Infection
- Re-operation within 6 months (related to hip implant)

- Osteolysis
- Loosening of components
- Thromboembolic phenomena
- Stiff joint
- Neck notching
- Femoral acetabular impingement
- Painless clicking of the hip
- Squeaking
- Retention of femoral guide pin
- Superficial wound
- Iliopsoas tendinopathy

**4. Metal wear debris** (i.e. particulate metal debris, soluble metal ions, and corrosion products)

- Cytotoxicity
- Mutagenicity
- Carcinogenicity
- Teratogenicity
- Metal wear nanoparticles

**5. Surgical technique**

- Surgeon's experience
- Surgical approach
- Malpositioning of components
- Fixation and cementing technique

## Annex IV Clinical evaluation MoM hip implants

It should be checked whether the heading given is addressed, not whether all items are addressed.

### 1. Indications

- Osteoarthritis
- Traumatic arthritis
- Rheumatic arthritis
- Avascular necrosis or osteonecrosis
- Hip dysplasia

### 2. Contraindications

- Infection of body or blood
- Skeletal immaturity
- A patiënt status than can compromise implant stability
  - Muscular atrophy
  - Neuromuscular disease
  - Vascular insufficiency
- Inadequate bone quality to support the implant
  - Severe osteopenia or osteoporosis
  - Osteonecrosis with >50% involvement of the femoral head
  - Multiple cysts of the femoral head (>1 cm)
  - Questionable bone stock
- Women of childbearing age
- Impaired kidney function (requires kidney function testing)
- Severe obesity
- Suppressed immune system due to diseases such as AIDS or high doses of corticosteroids and/or immune suppressants
- Known metal sensitivity

### 3. Safety

- Revision surgery
- Other (secondary) operations
- Complications, e.g. dislocation, loosening, mechanical failure, fracture, deep vein thrombosis

### 4. Performance

- Patient-oriented outcomes, e.g.
  - Pain
  - Quality of life
  - Ability to perform activities of daily living
  - Implantation success rate
- Other (surrogate) outcomes, e.g.
  - Range of motion
  - Radiographic findings
  - Bone mineral density measurements
  - Laboratory tests

### 5. Survival rates

- Survival rate of hip resurfacing device comparable to state of the art
- Follow-up period acceptable

## Annex V                      References in Annex III and IV

- Amanatullah, DF, Cheung, Y, and Di Cesare, PE, Hip Resurfacing Arthroplasty: A Review of the Evidence for Surgical Technique, Outcome, and Complications. *Orthopedic Clinics of North America*, 2010. 41(2): p. 263-272.
- Amstutz, HC, Present state of metal-on-metal hybrid hip resurfacing. *Journal of surgical orthopaedic advances*, 2008. 17(1): p. 12-16.
- Amstutz, HC, Hip resurfacing arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2006. 14(8): p. 452-453.
- Amstutz, HC, et al., Revision of aseptic loose total hip arthroplasties. *Clinical Orthopedics* 170:21-33, 1982. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(420): p. 2-9.
- Amstutz, HC, et al., Metal-on-metal hybrid surface arthroplasty: two to six-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*, 2004. 86-A(1): p. 28-39.
- Back, DL, et al., Early results of primary Birmingham hip resurfacings. An independent prospective study of the first 230 hips. *J Bone Joint Surg Br*, 2005. 87(3): p. 324-9.
- Baker, RP, et al., A medium-term comparison of hybrid hip replacement and Birmingham hip resurfacing in active young patients. *J Bone Joint Surg Br*, 2011. 93(2): p. 158-63.
- Billi, F and Campbell, P, Nanotoxicology of metal wear particles in total joint arthroplasty: A review of current concepts. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 2010. 8(1): p. 1-6.
- Bozic, KJ, et al., Risk of complication and revision total hip arthroplasty among Medicare patients with different bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res*, 2010. 468(9): p. 2357-62.
- Engh, CA, Jr., et al., 2008 John Charnley award: metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*, 2009. 467(1): p. 101-11.
- Falez, F, et al., Hip resurfacing: why does it fail? Early results and critical analysis of our first 60 cases. *Int Orthop*, 2008. 32(2): p. 209-16.
- Garbuz, DS, et al., The John Charnley Award: Metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*, 2010. 468(2): p. 318-25.
- Gross, TP, Liu, F, and Webb, LA, Clinical Outcome of the Metal-on-Metal Hybrid Corin Cormet 2000 Hip Resurfacing System An up to 11-Year Follow-Up Study. *J Arthroplasty*, 2011.
- Grubl, A, et al., Long-term follow-up of metal-on-metal total hip replacement. *J Orthop Res*, 2007. 25(7): p. 841-8.
- Hing, C, Back, D, and Shimmin, A, Hip resurfacing: indications, results, and conclusions. *Instructional course lectures*, 2007. 56: p. 171-178.
- Jameson, SS, Langton, DJ, and Nargol, AV, Articular surface replacement of the hip: a prospective single-surgeon series. *J Bone Joint Surg Br*, 2010. 92(1): p. 28-37.
- Langton, DJ, et al., Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J Bone Joint Surg Br*, 2010. 92(1): p. 38-46.
- Macpherson, GJ and Breusch, SJ, Metal-on-metal hip resurfacing: a critical review. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011. 131(1): p. 101-10.
- McBryde, CW, et al., The influence of head size and sex on the outcome of Birmingham hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. 92(1): p. 105-12.
- Migaud, H, et al., Cementless metal-on-metal versus ceramic-on-polyethylene hip arthroplasty in patients less than fifty years of age: a comparative study



- with twelve to fourteen-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*, 2011. 93 Suppl 2: p. 137-42.
- Moroni, A, et al., Do ion levels in hip resurfacing differ from metal-on-metal THA at midterm? *Clin Orthop Relat Res*, 2011. 469(1): p. 180-7.
  - Neumann, DR, et al., Long-term results of a contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty: a 10-year follow-up study. *J Arthroplasty*, 2010. 25(5): p. 700-8.
  - Qu, X, Huang, X, and Dai, K, Metal-on-metal or metal-on-polyethylene for total hip arthroplasty: a meta-analysis of prospective randomized studies. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011.
  - Savarino, L, et al., Serum ion levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip arthroplasty: 8-year minimum follow-up. *J Orthop Res*, 2008. 26(12): p. 1569-76.
  - Reininga, IH, et al., Minimally invasive and computer-navigated total hip arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010. 11: p. 92.
  - Shetty, V, et al., Optimal bearing surfaces for total hip replacement in the young patient: a meta-analysis. *Int Orthop*, 2011. 35(9): p. 1281-7.
  - Smith, TO, et al., The clinical and radiological outcomes of hip resurfacing versus total hip arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. *Acta Orthop*, 2010. 81(6): p. 684-95.
  - Thyssen, JP, et al., The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop*, 2009. 80(6): p. 646-52.
  - Treacy, RB, et al., Birmingham hip resurfacing: a minimum follow-up of ten years. *J Bone Joint Surg Br*, 2011. 93(1): p. 27-33.

## Annex VI UK      Guidances on selection of hip prostheses

The UK NHS National Institute for Clinical Excellence (NICE) has written two Technical Appraisals Guidances related to hip replacement. Underneath, the major conclusions of these reports are given.

### *TA2 Guidance on the selection of prostheses for primary total hip*

- 1 Using the most recent available evidence of clinical effectiveness, the best prostheses (using long term viability as the determinant) demonstrate a revision rate (the rate at which they need to be replaced) of 10% or less at 10 years.
- 2 This should be regarded as the current 'benchmark' in the selection of prostheses for primary Total Hip. The evidence used in support of any prosthesis, to establish whether or not it achieves this benchmark, should relate to data on 10 or more years follow up from a number of centres, obtained via adequately sized, well conducted observational studies (preferably with consecutive patients from non-selected populations) or randomised controlled trials. Such evidence should have been published or be available for peer review.
- 3 The Institute also considers it reasonable to recommend consideration of prostheses with a minimum of 3 years revision rate experience (collected as described in 1.2 above) if their performance is consistent with the benchmark of a 10% revision rate at 10 years. Prostheses that achieve this 'entry benchmark' would then need to be subject to annual review (up to 10 years) to ensure that the revision rate remains consistent with the 10 year benchmark.
- 4 Prostheses (cemented, uncemented, and hybrid) that have not been shown to achieve either of these benchmarks, should be the subject of comparative clinical evaluation before they can be recommended for routine use in the NHS<sup>[12]</sup>.

### *TA44 Guidance on the use of metal on metal hip resurfacing arthroplasty*

- 1 Metal on metal (MoM) hip resurfacing arthroplasty is recommended as one option for people with advanced hip disease who would otherwise receive and are likely to outlive a conventional primary total hip replacement. In considering hip resurfacing arthroplasty, it is recommended that surgeons take into account activity levels of potential recipients and bear in mind that the current evidence for the clinical and cost effectiveness of MoM hip resurfacing arthroplasty is principally in individuals less than 65 years of age.
- 2 When MoM hip resurfacing arthroplasty is considered appropriate, the procedure should be performed only in the context of the ongoing collection of data on both the clinical effectiveness and cost effectiveness of this technology. Ideally, this data collection should form part of a UK national joint registry.
- 3 This guidance should be read in conjunction with the Institute's guidance on devices for total hip replacement (Guidance on the selection of prostheses for primary total hip replacement: NICE Technology Appraisal Guidance No 2. April 2000). In that guidance, the Institute recommended that the best prostheses (using long-term viability as the determinant) should demonstrate a 'benchmark' revision rate (the rate at which they need to be replaced) of 10% or less at 10 years or, as a minimum, a 3 year revision rate consistent with this 10-year benchmark. Establishing and confirming similar benchmarking criteria will be necessary for MoM hip resurfacing arthroplasty and will be facilitated by a UK national joint registry. In the interim, the 3 year minimum benchmark should apply to MoM hip resurfacing devices.

- 4 MoM hip resurfacing arthroplasty should be performed only by surgeons who have received training specifically in this technique.
- 5 Surgeons should ensure that patients considering MoM hip resurfacing arthroplasty understand that less is known about the medium- to long-term safety and reliability of these devices or the likely outcome of revision surgery than for conventional total hip replacements. This additional uncertainty should be weighed against the potential benefits claimed for MoM devices<sup>[12]</sup>.