



金屬對金屬人工髖關節的安全資訊

蘇美芳¹

2013年1月17日，美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration）發佈了金屬對金屬髖關節植入物(metal-on-metal hip Implants)的安全資訊⁽¹⁾。此篇安全資訊是自2011年2月美國食品藥物管理局設立金屬對金屬髖關節植入物網頁後，提供予病患和醫療提供者更新的安全資訊，其資訊來源包括金屬對金屬髖關節植入物風險效益評估研究論文以及2012年6月骨科及復健醫療器材諮詢小組會議的結果。其內文所指的金屬對金屬髖關節植入物包含傳統全髖關節置換系統(Traditional total hip replacement systems)與表面置換型人工髖關節(Resurfacing hip systems)兩種形式的金屬鈷鉻鉬合金植入物。

所謂的金屬對金屬髖關節植入物是由全金屬材料的球體(ball)、閥桿(stem)和外殼(shell)製成，相較於其他髖關節植入物具有低磨損、脫位率較低與不易斷裂的優點。⁽²⁾但此次美國食品藥物管理局發佈的安全資訊指出，金屬對金屬髖關節植入物除具有所有髖關節植入物的一般風險外，還具有特有的風險。此特有風險來源在於這些金屬植入物（金屬球和金屬髖臼）消耗和磨損所釋放的金屬微粒與其他組成部份所釋放的金屬離子。這些金屬微粒可損壞植入物周圍的骨骼和軟組織，造成局部組織不良反應(adverse local tissue reaction；ALTR)或金屬碎片不良反應(adverse reaction to metal debris；ARMD)。軟組織的損傷可能導致疼痛，髖關節植入物鬆動或需外科手術的再介入。此外，金屬離子釋放進入血液，循環到身體的其他部分，也可能引起身體其他部位(或全身)的症狀或疾病。目前，美國食品藥物管理局尚不具有足夠的科學數據用來判定金屬離子濃度與病患不良反應的關連；病患所產生的不良反應似乎是特定於個別患者，不同的患者對金屬磨耗粒子具有不同的反應。

此次更新後的安全資訊，主要建議為了減少植入金屬對金屬髖關節所產生的不良反應，醫生於手術前需評估病患使用金屬對金屬髖關節與使用其他替代髖關節系統（金屬對聚乙烯，陶瓷，聚乙烯，陶瓷對陶瓷或陶瓷對金屬）的風險與效益，考慮的因素要包括患者的年齡、性別、體重、診斷和活動程度，並且告知病患金屬對金屬髖關節植入物的風險與效益，包括髖關節植入物的風險及未來可能需要更換。術後追蹤部份，則建議醫師至少每1-2年經由身體檢查和常規放射性檢查追蹤無症狀的患者；發生金屬器材磨損和局部組織不良反應的病患，則至少每6個月追蹤一次。美國食品藥物管理局建議有症狀的患者進行影像檢查，並檢測金屬離子濃度。(參考表一)

¹ 醫療器材組



	有症狀的患者	無症狀的患者
常規臨床評估	至少 6 個月一次	至少每 1-2 年
軟組織檢查	進行磁振造影、電腦斷層和超音波檢查，評估病人的效益和風險。	如果髖關節功能正常則不需進行
金屬離子監測	考慮監測連續金屬離子濃度。目前鈷濃度最可靠的檢測方法為 EDTA 抗凝血液檢測法。重複檢測時要用同一類型的樣本、檢測方法和最好為相同的實驗室。	如果髖關節適當則不必要

此外，美國食品藥物管理局為了金屬對金屬髖關節植入物的安全性，近期已採取下列措施：

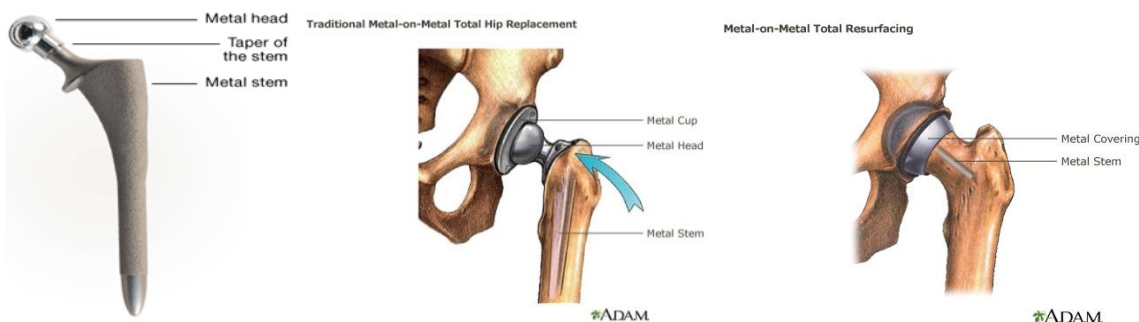
1. 2011 年 5 月 6 日，美國食品藥物管理局指示金屬對金屬全髖關節置換術（metal-on-metal total hip replacement）器材製造商應進行上市後監測。目前已批准五家製造商上市後的監測研究計劃。從這些研究數據可為病患和醫療人員提供植入物的安全性資訊，包括金屬離子的濃度在血液中的影響。
2. 2012 年 6 月 27-28 日，美國食品藥物管理局召開了骨科及復健醫療器材諮詢小組會議，收集科學和臨床專家對金屬對金屬髖關節系統優點和風險的意見。
3. 2013 年 1 月 17 日，美國食品藥物管理局簽發了一份建議命令(proposed order)，要求金屬對金屬全髖關節置換系統製造商提交上市前批准（PMA）。

而金屬對金屬髖關節的安全問題也突顯出另一個醫療器材管理上的問題。2013 年 1 月新英格蘭醫學雜誌（NEJM）同時也發表的一篇報告⁽³⁾，指出目前有許多已進入美國市場的醫療器材，為美國人帶來了很大的安全隱憂，其中包括金屬對金屬髖關節植入物。作者經由髖關節置換植入物—DePuy 公司所生產的 ASR XL hip system 產品的系譜(ancestral tree)，說明未上市醫療器材安全性以和現有市售產品之間的類似性作為確認的方式，這是一種間接的非劣性測試，並不能真正保證器材的安全性和有效性。美國食品藥物管理局於 1976 年修訂醫療器材分為三類設備：I 類包括低風險的器材，如牙刷；II 類中等風險器材，如輸液幫浦；III 類高風險器材與等待適當分類的器材，如金屬對金屬髖關節植入物。這些分類大致具有相對的上市前評估，I 類和 II 類醫材可經實質等同比對審查獲准上市；第 III 類醫材則是會被要求臨床試驗，接受更嚴格的上市前審查（PMA）。上述以「實質等同」比對上市的方法即目前美國食品藥物管理局採用的 510(k) 上市途徑，許多經此途徑上市的器材並未評估安全性和有效性，而有部份則因為臨床表現不佳而遭到市場淘汰。此外，510(k) 一開始被設定為低風險器材上市途徑，但現在有 19 種高風險器材依據 510(k) 上市，包括金屬對金屬髖關節植入物。（金屬對金屬髖關節

節植入物分類資訊見表二)

Device	prosthesis, hip, semi-constrained (metal uncemented acetabular component)
Regulation Description	Hip joint metal/metal semi-constrained, with an uncemented acetabular component, prosthesis
Regulation Number	888.3330
Product Code	KWA
Device Class	3
Submission Type	510(k)

2008 年 ASR XL 髖關節系統經由 510(k)途徑，不需進行臨床試驗獲准上市，但之後多篇報導顯示該產品的再次手術率(revision rate)偏高而召回(recall)。NEJM 此篇報告使用美國食品藥物管理局的資料庫，以 DePuy 公司的 ASR XL 髖關節系統為例，透過 95 個不同的器材完成 ASR XL 的系譜。ASR XL 廠商於實質比對選擇類似品時，關注三個特點：多孔骨長入面(porous bone ingrowth surface)、金屬對金屬關節材質(metal-on-metal articulation)與較大的金屬股骨頭植入物尺寸(large femoral head size)。同時具有這三個特點特性的 ASR XL，通過選擇性的挑選不同的產品進行比對，其中比對的產品並未有任何一個為包含所有的上述三個特點，但被評價為「實質等同」。



出處：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/MetalonMetalHipImplants/>

圖一 人工髖關節植入物

在多孔骨長入面部份，ASR XL 實質比對的類似品有些並非為金屬對金屬產品，另有些類似品和 ASR XL 設計上有顯著的差異，在 ASR XL 的系譜中，並無和 ASR XL 有相同髖白組成特性的類似品。在應用較大股骨頭部份，ASR XL 最終比對了 3 個使用早於 1976 年使用，且因再次手術率高於其他髖關節產品而停產的產品。另外，ASR XL 和原有具有臨床資料支持的 Metasul hip 產品相比則有 2 個很大的設計差異：Metasul hip 具含有聚乙



烯的三明治結構，及較小的植入頭(head)設計。

ASR XL 系譜揭示了利用 510(k)程序審查金屬對金屬髖關節的缺陷。而該文作者最後指出近期通過的「醫療器材使用者付費修正案(Medical Device User Fee Amendments 2012, MDUFA III)」中的規定，能讓主管機關更容易對產品進行重新分類，進而阻止這個漏洞。

以上兩篇近期文章報告了金屬對金屬人工髖關節因使用 510(k)途徑，未經臨床試驗評估上市後長期觀察的結果，發現可能對某些病患產生不良反應。「實質等同」概念應用於如此類高風險醫療器材時，會因實質比對類似品的選擇方式，產品與類似品間存在的差異，而讓產品有安全風險的疑慮。因此以 510(k)上市的高風險醫療器材，應藉由對產品的重新分類，改變上市途徑，或增加上市後監控及術前的風險效益評估來減少產品對病患可能的不良反應。

參考文獻

- (1) FDA Safety Communication: Metal-on-Metal Hip Implants.

美國食品藥物管理局網站

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm335775.htm>.

accessed 2013/01/17.

- (2) Metal-on-Metal Hip Implant Systems；美國食品藥物管理局網站

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/MetalonMetalHipImplants/ucm241601.htm>. accessed 2013/03/18.

- (3) Brent M. Ardaugh, M.P.H., Stephen E. Graves, et al.: The 510(k) Ancestry of a Metal-on-Metal Hip Implant: N Engl J Med 2013; 368:97-100 January 10, 2013