

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：脊椎骨水泥、抗生素骨水泥(俗稱自費骨水泥)特材評估案

學名：N/A

事由：

1. 本案為衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於民國 109 年 10 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對尚未納入全民健康保險給付之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」進行醫療科技評估。
2. 依據廠商送審資料及快速文獻搜尋結果，本報告將針對「抗生素骨水泥用於全髖關節置換術或全膝關節置換術」及「脊椎骨水泥用於椎體整形術」進行實證資料彙整，輔以財務衝擊估算數據，以供健保相關審議會議參考。

完成時間：民國 110 年 03 月 12 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

(一) 評估報告

抗生素骨水泥	脊椎骨水泥
<p>1. 加拿大 CADTH 於民國 97 年至 104 年間，針對「抗生素骨水泥用於首次全髖關節置換術或全膝關節置換術的臨床效益與成本效益表現」先後發佈三份快速回應報告。總結來說，臨床實證資料多受限於異質性和缺乏干擾因子校正的問題。雖然少數實證資料呈現出，使用抗生素骨水泥病人術後的感染率和抗藥性低，但較多的研究結果認為一般骨水泥的表現與抗生素骨水泥的表現沒有差異。與其他的關節置換術抗感染方式所需支出的費用相比，抗生素骨水泥或可提供在費用方面的好處，但基於臨床相對效益的比較結果具不確定性，解讀此一優點時應謹慎。</p> <p>2. 至民國 110 年 1 月 16 日止，於澳洲 MSAC 及英國 NICE 網站未尋獲可供本案參考之相關評估報告。</p>	<p>1. 英國 NICE 於民國 102 年公告「以椎體整形術處置骨鬆性椎體骨折(TA279)」評值報告，內容提及使用不同成分骨水泥可能會影響手術結果，並列出兩篇分別於民國 97 年與 101 年發表的隨機分派試驗研究，包括比較 Cortoss 骨複合材料與 PMMA 骨水泥，以及比較不同黏度脊椎骨水泥 (本報告皆已納入評估)。</p> <p>2. 至民國 110 年 1 月 16 日止，於加拿大 CADTH 及澳洲 MSAC 網站未尋獲可供本案參考之相關評估報告。</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 給付價格

1. 澳洲給付用於關節置換術及椎體成形術的骨水泥價格如附錄表三。給付的方式大抵是「一般骨水泥」給付一個價格(最低)、「抗生素骨水泥」給付一個價格(稍高)、「骨水泥附混合系統」給付一個價格(最高)。較新穎之顯影性「脊椎骨水泥」的給付價格較「骨水泥附混合系統」的給付價格更高。
2. 英國給付用於髖關節置換術的骨水泥價格如附錄表四；前述資料摘自英國國家衛生研究院(NIHR)於民國 105 年發表之醫療科技評估報告，所列骨水泥價格皆為推估所得的平均值，而值得注意之處是，如果抗生素骨水泥作為預防之用，則其給付價格將打七折。

二、相對療效及安全性

(一) 有關抗生素骨水泥用於全髖關節置換術(total hip arthroplasty, THA)與全膝關節置換術(total knee arthroplasty, TKA)

本報告共納入 14 項隨機分派試驗及 6 篇系統性文獻回顧進行彙整，另亦摘述各國登錄系統分析數據之發表文獻或年報，以及各學會建議。

1. 隨機分派試驗(randomized controlled trial, RCT)^a

- (1) THA (6 項 RCT)：各研究結果大致顯示，在股骨柄位移情況、周邊關節感染(periprosthetic joint infection, PJI)感染比例或病人生活品質等指標的評估，「抗生素骨水泥」的表現較「一般骨水泥」為佳，不同成分之「抗生素骨水泥」的表現相近，「無骨水泥之人工關節固定」方式較適用於年輕患者。
- (2) TKA (8 項 RCT)：各研究結果方向不一致；其中 1 項於 2013 年發表的大型試驗(受試者人數為 2948 人)，其研究結果並未支持在 TKA 全面性的使用「抗生素骨水泥」^b，並建議進行臨床試驗探討「抗生素骨水泥」是否適用於高風險病人。而 1 篇由台灣 Chiu 等人在 2001 年發表的 78 人研究結果顯示，含 cefuroxime 骨水泥(非本案評估品項)可以有效預防糖尿病人在初次 TKA 後的 PJI。

2. 系統性文獻回顧(systematic review, SR)

- (1) TKA (3 篇 SR)：有 2 篇的研究結果並未顯示抗生素骨水泥可以降低病人術後之 PJI 感染比例，另 1 篇則建議探詢用於高風險病人是否會有更好的效益。
- (2) THA 及 TKA (3 篇 SR)：雖然有 2 篇文獻認為在全關節置換術時使用抗生素骨水泥，可能可降低病人術後的 PJI 感染比例，但也有 2 篇研究建議需進一步以較佳

^a 本案評估品項中，Simplex P with tobramycin、Hi-Fatigue G 及 Palacos R+G 等品項有執行 RCT，惟其中僅 Simplex P with tobramycin 骨水泥的臨床試驗的對照組骨水泥(Simplex P)為目前健保已給付者。

^b 在手術前後已給予病人全身性抗生素的情況下，全膝關節置換術使用含 erythromycin 與 colistin 骨水泥，並未降低病人術後之感染情況(對照組使用一般骨水泥)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究設計、較多受試者之臨床試驗來確認抗生素骨水泥的臨床效益。

- (3) 研究限制：針對抗生素骨水泥在全關節置換術的應用，目前相關臨床試驗尚未將「骨水泥加入抗生素的種類與劑量」、「骨水泥的混合方法與填充方式」、「給予全身性抗生素的時間點、藥品種類與劑量」、「手術室的設備、手術方式、麻醉方法、手術時間長短」、「人工關節的差異」等因素做為干擾因子(confounding factors)納入評估指標分析，是目前實證資料的侷限之一。

3. 各國登錄系統分析數據

歐洲國家的分析結果多半呈現出「抗生素骨水泥」的感染預防效益，但是，北美洲國家的分析結果卻未呈現出「抗生素骨水泥」與「一般骨水泥」的表現差異。

解讀不同國家的全國性登錄系統數據之前應瞭解到，各國除了有不同的公私立保險支付系統之外，歐洲與美洲地區醫師執行此類手術的方式也各自有其背景差異。例如，美國醫師在執行 THA 或半髖關節置換術時，大部分以「無骨水泥方式固定人工關節」，在執行 TKA 時，則主要以「骨水泥方式固定人工關節」^c；而在骨水泥的選擇上，美國、紐西蘭等國僅在高風險病人手術時使用抗生素骨水泥，但是，芬蘭、英國等歐洲國家在全關節置換術時已常規使用抗生素骨水泥。亦即，這些分析數據可能會受到選擇性偏差(selection bias)的影響。此外，進行分析時，考慮納入或排除的變項不盡相同^d，皆可能影響最後的分析結果。

4. 學會建議

- (1) 不同指引或共識的建議不盡相同。缺乏高等級實證資料，臨床醫師多依其臨床經驗使用抗生素骨水泥。
- (2) 美國骨科醫學會(AAOS) 108 年版指引，基於臨床實證資料的實證等級低，且現有實證資料無法顯示抗生素骨水泥得以降低 TKA 或 THA 病人的 PJI 風險，故不建議醫師常規使用抗生素骨水泥，並敦促進行試驗設計良好之隨機分派試驗以驗證其臨床效益。
- (3) 美國骨骼肌肉感染學會(MIS)在 108 年的「細菌生物膜研討會」資料指出，目前仍缺乏實證等級第一級的決定性研究結果，用以支持常規使用抗生素骨水泥預防 THA 與 TKA 初次置換手術後的感染。部分建議將抗生素骨水泥用於高風險病人，惟目前仍缺乏足夠的實證資料。
- (4) 107 年人工關節的周邊關節感染國際共識會議(ICMPJI)認為，應在關節再置換手術，特別是因為感染導致人工關節需要再置換時，使用抗生素骨水泥；抗生素的

^c 在我國，根據健保資料庫的分析結果並諮詢多位臨床醫師意見，國內醫師進行 THA 時，超過九成以「無骨水泥方式固定」人工關節。而在進行 TKA 時，目前並沒有「無骨水泥方式固定」的做法；經由諮詢臨床醫師瞭解到，造成這種情況的主要原因是相關醫材昂貴，已退出台灣市場。

在日本，則有超過八成的關節置換術(包含全/半膝關節置換術與全髖關節置換術等術式)皆以「無骨水泥方式固定」。

^d 例如，某些分析完全排除術後出現感染之高風險病人(如抽菸或糖尿病病人)，某些分析也未將手術時間長短納入做為對於感染比例的影響因子，另外，也有某些分析排除可能有較高感染風險的人工關節(如金屬對金屬人工關節[metal-on-metal procedures])，或者，僅分析較常被使用的人工關節數據等。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

種類與劑量由醫師依病人病況判斷。在初次 THA 或 TKA 手術時如欲使用抗生素骨水泥，建議用於有感染高風險的病人。再者，雖然目前有多項體外試驗比較不同 PMMA 骨水泥的抗生素釋放狀況，但尚無任何人體臨床試驗驗證這個問題；與會醫師認為，不同廠牌(成分)之 PMMA 骨水泥，在關節置換術後之手術部位感染或人工關節周邊感染發生率並沒有明顯差異；惟不同骨水泥釋放抗生素的情況，會受到骨水泥種類(成分)、抗生素種類、抗生素使用劑量而有差別。

(二) 有關脊椎骨水泥用於椎體成形術

本報告共納入 7 項 RCT 及 1 篇 SR 進行彙整，研究主題包含「比較脊椎骨水泥與最適止痛藥(1 項 RCT)」、「比較非 PMMA 脊椎骨水泥與 PMMA 脊椎骨水泥(1 項 RCT)」，以及「比較不同黏度脊椎骨水泥(4 項 RCT 及 1 篇 SR)」、「比較不同黏度脊椎骨水泥用不同寬度套管灌入椎體(1 項 RCT)」等，大部分病人皆因骨質疏鬆性椎體骨折接受手術處置；略述其研究結果於後。

1. 比較脊椎骨水泥(Osteopal V)與最適止痛藥用於椎體成形術的研究結果顯示，術後兩週內，接受手術處置的病人有較快且顯著地脊椎活動與功能性改善。
2. 比較非 PMMA 脊椎骨水泥(Cortoss)與 PMMA 脊椎骨水泥(SpinePlex)用於椎體成形術的研究結果大致顯示 Cortoss 的表現不劣於 SpinePlex，惟使用 Cortoss 脊椎骨水泥的病人，有術後較低再次出現椎體骨折的風險。
3. 比較不同黏度之脊椎骨水泥在骨水泥滲漏的研究結果方向不一致^e；統合分析^f的結果則顯示，「高黏度脊椎骨水泥」可以具統計顯著降低滲漏的發生率，惟病人自評的疼痛與功能性改善狀況，則與「低黏度脊椎骨水泥」的表現相近。

三、財務影響推估

本報告參考 104 年至 108 年健保資料庫之骨水泥使用情形，估計未來五年脊椎骨水泥與抗生素骨水泥之使用情形，進一步參考健保署醫材比價網中各醫療院所收費價格，以兩類特材的價格中位數計算給付價並計算財務影響，整體財務影響為第一年 12.33 億點至第五年 14.75 億點。另依轉用抗生素骨水泥比例(低推估和高推估)、不同給付比例(10%至 40%)、椎體成形術與膝關節置換術使用骨水泥比例及不同給付範圍(限抗生素骨水泥僅給付於關節再置換手術)進行敏感度分析和情境分析，分析結果如後表所示。

^e 各篇文獻交互比較的脊椎骨水泥組合有：[Confidence (HV) vs. Osteopal V (LV)]、[Osteopal Plus (HV) vs. Osteopal V (LV)]、[Confidence (HV) vs. Verbroplastic (LV)]、[Confidence (HV) vs. Mendec Spine (LV)]等幾種。

^f 作者在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫搜尋民國 106 年 8 月前發表的 RCT 文獻與(前瞻性或回溯性)世代追蹤研究。共納入 2 篇 RCT 文獻、5 篇世代追蹤研究，包含 490 位病人，處置 712 個椎體的結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

【本案特材財務影響針對不確定參數進行敏感度分析及情境分析結果綜整表】

	調整參數	參數調整說明	財務影響
敏感度分析	轉用抗生素骨水泥比例	低推估(-10%)	第一年 11.72 億點至 第五年 14.06 億點
		高推估(+10%)	第一年 12.94 億點至 第五年 15.44 億點
情境分析	健保署給付比例	健保署給付特材費用 10%至 40%	第一年 1.10 億點至 4.85 億點至 第五年 1.33 億點至 5.80 億點
	骨水泥使用比例	椎體成形術與膝關節 置換術使用骨水泥比 例皆為 100%	第一年 13.90 億點至 第五年 16.69 億點
	給付條件限制	抗生素骨水泥僅給付 於關節再置換手術	第一年 7.54 億點至 第五年 9.37 億點

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)於2020年10月接獲衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)公文,希望能夠針對目前尚未給付之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」進行醫療科技評估作業^a。

根據健保署提供的廠商資料,此次需要進行評估的商品源自14間廠商,包含25種「PMMA骨水泥」與1種^b「骨填充複合材料」。在25種「PMMA骨水泥」中,有7種^c為「抗生素骨水泥」用於關節置換術,有18種^d為「脊椎骨水泥」用於椎體整形術。而目前健保署已給付者為7種^e「一般骨水泥」。這些醫材的相關資訊如附錄表一所示。

經整理過健保署提供的廠商送審資料並進行初步的快速文獻搜尋後,本報告設定本案的兩項研究主題為「抗生素骨水泥與一般骨水泥在全髖關節置換術與全膝關節置換術的表現差異」,以及「不同品項之脊椎骨水泥用於椎體整形術的表現差異」,以期盡量呈現這個範圍內的實證資料,再輔以初步之健保財務衝擊估算數據,作為未來會議討論的基礎。

二、療效評估

1. 醫材與術式簡介

這個章節包含「骨水泥簡介」、「疾病與術式簡介」以及「章節小結」等三部分。

(1) 骨水泥(bone cement)簡介

依照人體解剖學的定義,關節係指能使兩塊或兩塊以上骨骼之間活動的連結。如果按照關節可以活動的程度區分,可以分為「可動關節(diarthrosis)」、「微動關節(amphiarthrosis)」與「不動關節(synarthrosis)」,如表1所示。

^a 健保署提供之待評估骨水泥,共包含27項「脊椎骨水泥」與8項「抗生素骨水泥」。下一段落所做的分類描述,係為方便各項骨水泥之相對效益評估,在預算衝擊部分的估算,仍舊維持署方提供之品項數不變。

^b 1項骨填充複合材料為Cortoss。

^c 共包含Palacos、Hi-Fatigue G、Simplex P with tobramycin、SmartSet GMV G、Cemex Genta、Vancogenx與Refobacin等7種。

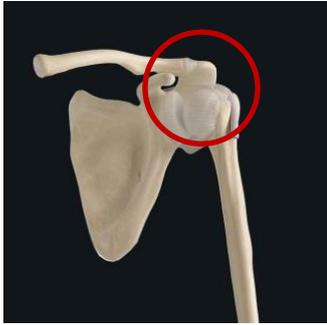
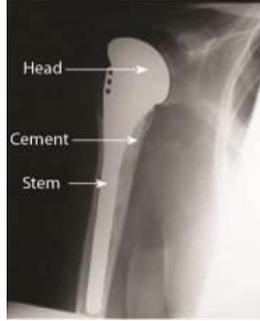
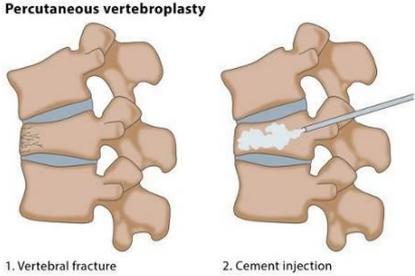
^d 共包括包括Cohesion、Osteopal V、Osteopal Plus、Osteopal G、Vertebroplastic、Confidence(骨水泥&骨水泥系統)、Spine Fix、Opacity Plus、F20、High V Plus、Mendec(骨泥、骨泥組、骨水泥系統)、OsseoFix Plus、BonOs、XeliteMed BondFix、Barclay、Strong Wing、Linli、Wiltrom等18種PMMA脊椎骨水泥。

^e 包含Surgical Simplex P、Hi-Fatigue、Cemex、CMW、Cranioplastic(頭顱整形泥)、Mendec Cranio(頭顱成形骨泥)、Cranioplastic(頭顱整形泥)。其中,CMW骨水泥的一張仿單中含有CMW 1/2/3等三種品項。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表 1、人體關節分類 – 依活動度

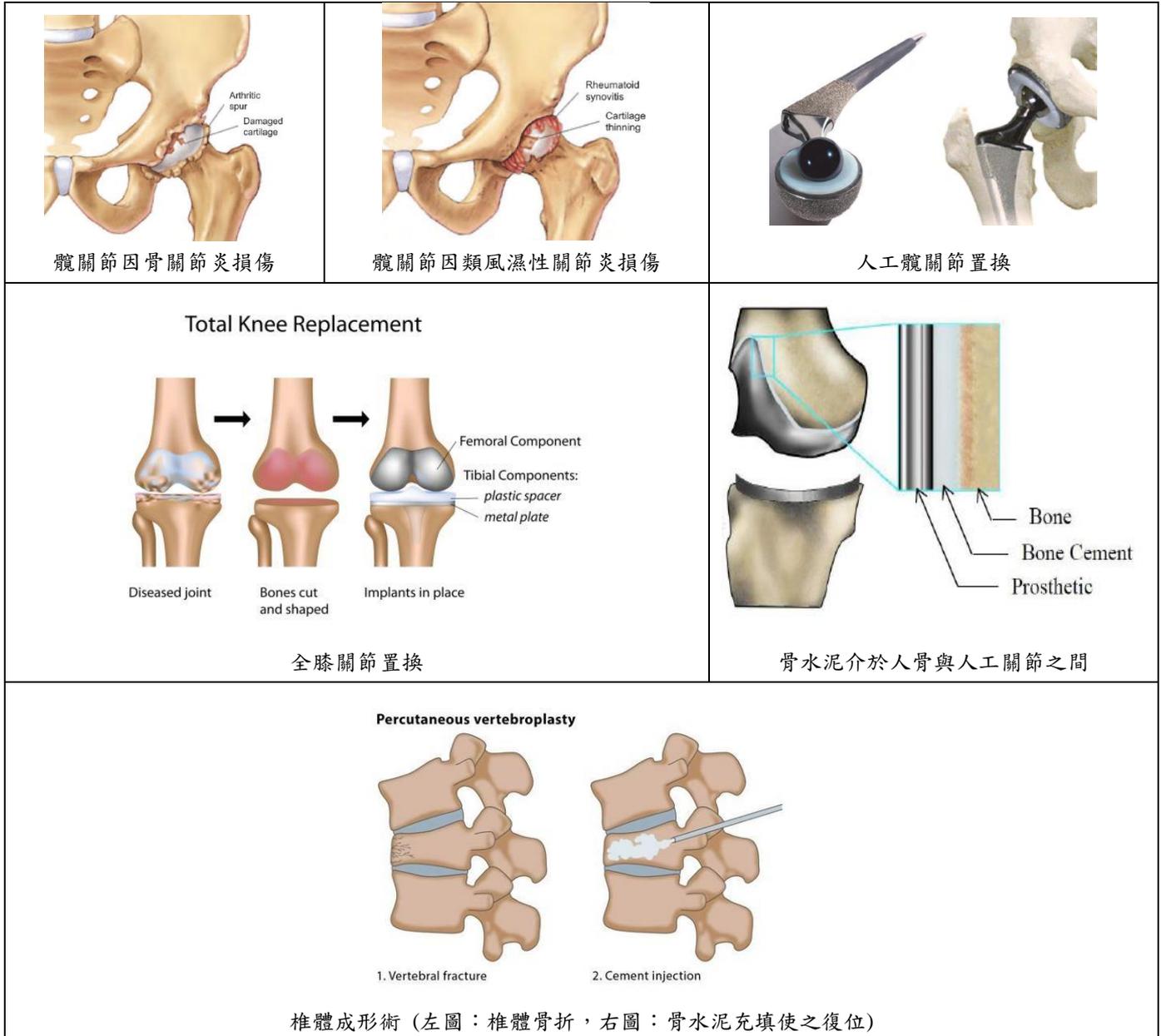
關節活動度	說明	圖示[1]	骨水泥的使用範例[2-4]
可動關節 (diarthrosis)	骨骼與骨骼之間具有腔隙，例如上肢或下肢的關節(肩關節、腕關節、膝關節、髖關節)，活動度大。		
微動關節 (amphiarthrosis)	骨骼與骨骼之間有軟骨組織，可以活動的範圍非常小，例如脊椎骨。		
不動關節 (synarthrosis)	骨骼與骨骼之間有結締組織，無法活動，例如顱骨。		

人體不同部位的關節可能因為運動、退化、遺傳基因、免疫疾病等因素而受損。一般而言，關節初步受損時會先給予保守療法，例如改變生活型態(減重、減少活動量)、物理療法、口服/注射藥物等。如果這些處置都無法有效改善關節疼痛、活動受限的情況，或者，當腫瘤侵犯至關節、外傷造成關節嚴重損傷時，皆可以手術置換或修補之，如圖 1 所示。

根據病人的年齡、損壞的關節種類、位置與程度，有不同的手術類型可以進行。目前，可能涉及骨水泥使用的術式有關節置換術(arthroplasty)、椎體成形術(vertebroplasty)、椎體後突成形術(kyphoplasty)、顱骨成形術(cranioplasty)、顱骨顏面重建手術(craniofacial reconstruction surgery)等。主要的適應症包括用於因骨關節炎、類風溼性關節炎、外傷性關節炎、骨頭壞死、骨質疏鬆、創傷後嚴重的繼發

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

性關節破壞等需進行之「關節重建」；修正先前進行的人工關節再置換^f；椎體骨折後之充填補強；顱骨置放植入物等[5]。依不同的手術目的，骨水泥的作用有「填充骨骼與植入物之間的空隙(類似灌漿的動作)^g」、「穩定骨折之椎體」、「填補骨質缺損」等幾類，如圖 1 所示。



^f 骨水泥也可以在關節再置換手術的兩階段中間，做為暫時性的「間隔層(cement spacer)」使用。

^g 骨水泥本身並無可以促進物質黏合的成分，主要是藉由其與不規則之骨骼表面和植入之人工關節之間的緊密機械鑲入(mechanical interlock)使之固定[6, 7]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料



骨水泥之粉末與液體

徒手備置與使用骨水泥

圖 1、關節重建與骨水泥備置和使用示意圖[7-12]

如果從歷史的觀點來看骨水泥在骨科的發展與應用，最初的嘗試是德國醫師 Themistokles Gluck，在 1880 年代進行了第一例的人工關節置換，以及嘗試使用樹脂與石膏類的骨水泥協助固定關節。聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA^h) 聚合物最早為化學家 Otto Röhm 於 1901 年在其論文中描述過。但是，真正商品化卻是在 30 年後ⁱ[5]。而 PMMA 骨水泥在近代的應用，始於 1940 年代中期，Jean Judet 與 Robert Judet 首先發表其關於股骨之人工半髖關節置換(femoral hemiarthroplasties) 的手術經驗，在 1950 年代中期，Sven Kiær 與 Edward J Haboush 則分別發表了初步使用 PMMA 骨水泥在股骨頭置換手術的結果^j。這段期間由於第二次世界大戰的爆發，進一步促使此類骨水泥用於顱骨嚴重受傷的處置。而 PMMA 骨水泥在骨科應用的首次成功案例，為 1960 年英國骨科醫師 Sir John Charnley 藉由硬化的 PMMA 骨水泥，成功地固定金屬股骨頭人工關節(prostheses)之全髖關節置換手術。這項手術的成功(包含發展了當今以骨水泥固定人工關節的方法[cementing technology])被視為是 20 世紀的一項醫學突破[5, 7]。

到了 1970 年代，美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 正式核准 PMMA 骨水泥用於髖關節或膝關節置換手術[5, 7]。1980 年代初始，低黏度骨水泥上市，磷酸鈣骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)也首次在臨床使用，於此同時，無骨水泥之人工(膝或髖)關節固定方式(cementless fixation technology)開始流行。到了 1980 年代中期，Galibert P 與 Deramond H 兩位法國醫師，進行了第一例「注射用」PMMA 骨水泥之經皮椎體成形術^k，以重建骨折之椎體的機械強度並減緩病人疼痛[13]。至 1990 年代，關節置換術之混合式(hybrid)的人工關節固定方法開始流行^l。

^h 又稱為「壓克力」、「有機玻璃」。

ⁱ 目前，在生物醫學領域，它被廣泛用於眼科(隱形眼鏡、人工水晶體)、腎臟科(透析膜)、牙科(牙冠、牙橋)以及骨科(關節置換手術)；在製藥技術領域，它則被用於疫苗之微膠囊包覆技術(microencapsulation)，或者口服藥物傳遞系統之包覆(coating)[5]。

^j 術中使用的骨水泥量不多，導致固定效果不佳。

^k 將骨水泥打進 C2 頸椎。

^l 關節置換術中，固定人工關節的方法由最初的「以骨水泥方式固定(cemented)」，後續新增「無骨水泥方式固定(cementless)」以及「混合方式固定」。以全髖關節置換術為例，「以骨水泥方式固定」係指以骨水泥固定股骨端與髖白端的人工關節，「無骨水泥方式固定」則是將股骨端與髖白端的人工關節直接固定在骨頭上，「混合方式固定」則指股骨或髖白一端使用骨水泥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1996 年美國食品藥物管理局核准磷酸鈣骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)用於非負重骨(如顱骨)缺損處置，在 2003 年，則首次核准含抗生素(tobramycin)之骨水泥上市[5, 7]。值得注意之處是，在 2001 年歐法法規單位正式核准「脊椎骨水泥」用於經皮椎體成形術之前，當時臨床醫師以「調整成分後之一般 PMMA 骨水泥^m」用於經皮椎體成形術，係屬「仿單外使用(off-label use)」的情況[14-19]。

市售骨水泥之主成分雖然多為聚甲基丙烯酸甲酯，但是，不同品項之化學物質組成不盡相同，使得這些骨水泥會有不同的物理特性，如黏度、放熱之溫度、力學特性，並進而影響手術時處理的時間和手術結果[20]。我們可以從多個不同的面向去看骨水泥的種類，例如依據其主成分、是否有添加物(如抗生素)、黏度高低以及使用方法等，如表 2 所示。

表 2、骨水泥種類

以主成分區分 ^a				
種類	聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 (PMMA)	磷酸鈣骨水泥 (CPC)	硫酸鈣骨水泥 (CSC)	複合物骨水泥 (如 PMMA 與羧基磷灰石或生物玻璃複合)
適用範圍	關節置換手術 全(膝/髖/肩/踝/肘)關節 椎體整形術 (椎體成形術、後凸成形術) 顱骨、顏面骨缺損填補術	脊椎整形術 外傷/腫瘤之骨缺損填補 顱骨、顏面骨缺損填補術	椎體整形術	椎體整形術
以添加物區分				
種類	含抗生素 PMMA 骨水泥		不含抗生素 PMMA 骨水泥	
抗生素種類 ^o	gentamicin、vancomycin、tobramycin、clindamycin、 ciprofloxacin、cephalosporine、tetracycline		---	
劑量 ^p	低劑量	高劑量	---	
	每 40g 之 PMMA 粉末所含 之抗生素小於等於 1g	每 40g 之 PMMA 粉末含有 4g 之抗生素		
製作方法	手術時醫師視病況製作，成分/劑量非統一 廠商已混合好特定成分/劑量之市售商品		---	
以製作方式區分				

固定、一端使用無骨水泥方式固定(hybrid & reverse hybrid)。

^m 因為骨水泥使用於椎體成形術時係以注射方式進入脊椎，用於關節置換術之「一般骨水泥」的黏度過高，所以醫師需要修改骨水泥的單體(monomer)與聚合物(polymer)比例，使之變稀不會快速固化，以增加醫師可以注射的操作時間。但是，改變原始骨水泥的配方成分，將影響骨水泥凝固時的溫度以及凝固後的機械強度。此外，因為脊椎位於人體的深部，與膝關節、髖關節位置較表淺不同，在手術後進行 X 光攝影時，如若以一般骨水泥的遮光劑劑量，將無法明確顯影，須加重遮光劑的含量以達到適當的顯影目的。同樣的，改變原本骨水泥的成分，可能影響骨水泥凝固時的溫度以及凝固後的機械強度。如果添加抗生素成分，也會有類似的問題[14]。

ⁿ 針對本案涉及之術式(如關節置換術或椎體整形術)，可以使用到的醫用材料有「骨水泥和可注射骨填充物」與「醫用陶瓷材料」等。其中，「骨水泥和可注射骨填充物」包含「聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥」、「可注射骨填充物」、「生物活性骨水泥」等。而「醫用陶瓷材料」則有「生物活性陶瓷」(如羧基磷灰石[HA]、羧基磷灰石生物活性陶瓷、生物活性玻璃)以及「可生物降解陶瓷」(如可生物降解磷酸三鈣陶瓷、可生物降解硫酸鈣)等多種[21]。此處僅列出目前較常見之幾類。

^o 此處所列者，為外國文獻中之常見成分。

^p 此處所列之劑量為文獻中常見者，亦另有不同定義之文獻。

財團法人醫藥品查驗中心

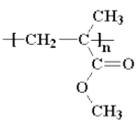
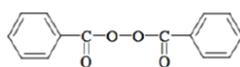
醫療科技評估報告補充資料

方式	醫師手術時徒手製作	醫師手術時以機器混合	廠商以大型機器製成之市售商品
以黏度高低區分^q			
黏度高低	低黏度 (可注射狀)	中等黏度	高黏度 (生麵團狀)

本案主要探討之 PMMA 骨水泥，是由「粉劑」與「液劑」以特定的比例(例如 2:1 或 3:1)混合如凝膠之糊狀物，經過聚合(polymerization)之化學反應後成形，亦即，基於甲基丙烯酸甲酯單體(methylmethacrylate monomers)與聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate)的聚合反應而成，如圖 1 [7]所示^r。不同廠牌之骨水泥的粉劑與液劑成分不盡相同，表 3 為一個範例[5, 23]。

目前，美國食品藥物管理局已核准之各類骨水泥(系統)、骨填充複合材料、骨泥醫材超過 500 項^s。已發表文獻中臨床較常使用的骨水泥大致有 Barclay、BonOs、Cemex、CMW、Cobalt、Hi-Fatigue、OsseoFix、Osteopal、Palacos、Refobacin、Simplex、Simplex P、SmartSet 等多種不同類型品項。我國已上市之骨水泥(或骨泥、骨填充複合材料)共有 46 個品項^t，涵蓋上述主要產品，如附錄表二所示。

表 3、骨水泥之組成成分[5]

構成	成分	名稱	化學結構	功用
粉劑	聚合物 ^u	PMMA 或 MMA-copolymers 聚甲基丙烯酸甲酯		預先形成的聚合物之化學鏈(約 40 μm)，在遇到已活化的單體後會使之變長。
	起始劑 (啟動化學反應)	Benzoyl peroxide (BPO) 過氧化苯甲醯		使自由基聚合的啟動劑，可以促使聚合物之化學鏈增長。

^q 「黏度」的定義是流體對剪切變形(shear deformation)的抵抗力。骨水泥的黏度越高，代表醫師越不容易通過噴嘴擠出骨水泥，或者，越不容易將人工關節插入骨水泥塊[20]。

^r 較為人所熟知的磷酸鈣骨水泥，首先在 1980 年代被研發出來用於齒科，1996 年才被 USFDA 核准上市。其形成方式與 PMMA 骨水泥的聚合物聚合反應完全不同，係依靠溶解和沉澱過程形成。簡言之，即於人體溫度下，磷酸四鈣(tetracalcium phosphate)、磷酸二鈣(dicalcium phosphate)與水混合後，便可快速形成羧基磷灰石(hydroxyapatite，人體牙齒中之主要礦物質)硬塊，其機械強度為 PMMA 骨水泥的 2-3 倍。磷酸鈣骨水泥的凝固過程中放熱較少，也不易收縮(shrinkage)。基於羧基磷灰石的生物相容性，其於體內會逐漸被人體生成之新骨所取代。其缺點是剛性過強、脆性強、不易注射，對於骨質疏鬆症病人用於負重骨處置時(load-bearing application)，經過長期骨質吸收生成作用之後，其支撐力不足[20, 22]。此外，用於椎體成形術或椎體後凸成形術之磷酸鈣骨水泥，其粉末中之遮光劑含量為用於關節置換術的 PMMA 骨水泥的三倍[5, 17]。

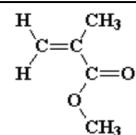
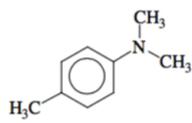
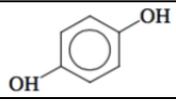
^s 在 USFDA 官網之 510(k)Premarket Notification 頁面[24]，鍵入關鍵字“cement”後，獲得超過 500 筆資料。

^t 2020 年 12 月 17-19 日，在食品藥物管理署網頁鍵入“中文品名：骨水泥”，共獲得 156 筆資料。如果更新關鍵字為“中文品名：骨水泥；註銷狀態：未註銷”，共獲得 101 筆資料。經過閱讀逐筆資料，排除與本案研究主題無關之品項(如骨水泥塞片、骨水泥分配器、骨水泥攪拌器、骨水泥工具組、骨水泥器具組、骨水泥體白杯、骨水泥式股骨柄、骨水泥導入針等)，共有 44 品項與本案較相關。

^u 目前市售骨水泥中，其「粉劑」部分所使用之聚合物除 PMMA 外，尚有 MMA 同元聚合物(methylmethacrylate homopolymer)[如 CMW1、CMW3、Cemex RX 骨水泥]、MMA-MA 不同分子共聚物(methylmethacrylate-methacrylate copolymer)[如 Palacos R、Osteopal、SmartSet HV 骨水泥]、MMA-BMA 共聚物(methylmethacrylate-butylmethacrylate copolymer)[如 Sulfix-6、Boneloc、Biolos 骨水泥]、MMA-Styrene 共聚物(methylmethacrylate-Styrene copolymer)[如 Surgical Simplex RO、Osteo-bond、CMW Endurance 骨水泥]等多種。在 MMA 再加入甲基丙烯酸酯(MA)使得骨水泥有更多的親水性與彈性。這個親水的特性將加速粉末溶解和單體吸收，亦即，加入的 MA 濃度越高，骨水泥一開始混和時的黏度便越高。苯乙烯(styrene)具有疏水性，因此，與 MMA-MA 聚合物相比，含苯乙烯的聚合物需要更長時間達到均質混和；加入苯乙烯將增強骨水泥之疲勞強度(fatigue strength)，亦即，長期承受週期性動態負荷作用後，較不易產生疲勞破壞現象[20]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

構成	成分	名稱	化學結構	功用
	遮光劑 (放射線不透)	Barium Sulphate (BaSO ₄) 硫酸鋇 Zirconium dioxide (ZrO ₂) 二氧化鋯	---	使骨水泥可以在 X 光下顯影，以便進行監控作業，或確認關節置換失敗。
	添加劑	抗生素(gentamicin,clindamycin, tobramycin, erythromycin, colistin) 染色劑(chlorophyll) 增塑劑(dicyclohexyl phthalate)	---	抗生素用於感染預防或治療。染色劑用於手術時，以利區分不同組織。 增塑劑用於增加骨水泥黏度。
液劑	單體 ^v	MMA 甲基丙烯酸甲酯單體		為自由基存在的情況下，會被激活的 PMMA 基本組成，可以促進聚合物鏈的增長。
	活化劑	N,N-dimethyl-p-toluidine(DMPT) N,N-二甲基對甲苯胺		藉由分解過氧化苯甲醯以形成自由基，使聚合物能夠在室溫即固化。
	抑制劑	Hydroquinone 對苯二酚		避免在儲存過程中過早開始聚合之化學反應。
	添加劑	染色劑(chlorophyll)	---	染色劑用於手術時以利區分不同組織。

PMMA 骨水泥的粉劑與液劑混合後出現的聚合化學反應，起始於粉劑中的聚合物與液體中的單體相遇後，產生自由基並衍伸一連串的單體分子聚合作用，使得粉劑中的粒狀(beads)聚合物聚集一處形成如麵團塊的物質，並最終固化成水泥硬塊。整個聚合凝固的反應為一放熱的過程，在體內的最高溫度約 40°C~47°C，這些熱能可能經由血液、人工關節或周圍組織四處散播。當聚合反應完成後，溫度開始下降，骨水泥也開始收縮(shrink)。聚合反應的固化過程可以分為四個階段，茲簡要分述如下^w[6, 7, 20]。

A. 混合階段(mixing phase)

此一階段係指骨水泥之粉劑與液劑充分混合。骨水泥之粉劑與液劑充分均勻混合可以避免毛孔產生。如果徒手混合親水性的甲基丙烯酸酯(MA)骨水泥，所需時間約在 30 秒左右，如果混合的是疏水性的苯乙烯骨水泥，則可能會需要 2 分

^v 目前市售的骨水泥中，其「液體」成分中，「單體(monomers)」的類型將影響骨水泥製成時熱量聚積的多寡。亦即，增加(粉劑 P)/(液體 L)比例，可以降低骨水泥製成時所散出之熱量。舉例來說，MMA 的 P/L 比例為 2.1w/w，如果調整骨水泥成份使其 P/L 比例上升至 3.0w/w，則化學反應的熱量將會降低 30%。目前市售的骨水泥的 P/L 比例高低不一，傳統者(100% MMA)如 Palacos R、Osteopal、Surgical Simplex、CMW1/3 之 P/L 比例為 2.1w/w，Sulfix-6(85% MMA+15%BMA)之 P/L 比例為 2.3w/w，Cemex RX(100% MMA)之 P/L 比例為 3.0w/w。另外一種降低發熱反應的方法為使用高分子量之單體，例如，以 BMA(M=140)取代 MMA(M=100)[20]。

^w 等待成團階段所需的時間(dough time)以及硬化階段所需的時間(setting time)皆從混合時間開始計算時間，工作階段所需的時間(working time)則是「等待成團階段所需的時間」與「硬化階段所需的時間」中間的一段時間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

鐘才能充分混合。

B. 等待成團階段(waiting phase/dough time)

這個階段係指骨水泥成分開始聚合到它可以被手拿起來，亦即，骨水泥已經達到一個適宜的黏度，不會黏在外科手套上。在一般的溫度與濕度條件下^x，等待成團的時間約 2 至 3 分鐘。之後，骨水泥可以放入注射器或灌注槍中。

C. 工作階段(working phase/working time)

這個階段係指骨水泥可以開始被使用，進行關節置換術之人工關節也需在此一階段置放完成。需要注意的是，人工關節置放需在骨水泥的工作階段時限內完成，因為骨水泥的黏度與熱量的釋放會逐漸增加。工作階段的時間一般約 5 至 8 分鐘，如果使用注射器充填骨水泥，則會再額外增加 1 至 1.5 分鐘左右。

D. 硬化階段(setting phase/setting time)

在這個階段，骨水泥完成硬化、溫度也達到頂峰，整個聚合反應完成。隨著溫度逐漸降低至人體溫度，骨水泥會出現體積收縮。硬化過程所需時間長短會受到骨水泥溫度、手術室溫度與人體溫度影響。「硬化時間所需時間(setting time)」定義為自骨水泥開始混合至其最高溫度的一半值之時，一般而言約在 8 至 10 分鐘左右。

總結來說，可能影響骨水泥的「等待成團時間」、「工作時間」與「硬化時間」的因素，包含了(a)混合階段過快，加速開始成團，將造成骨水泥的孔隙過多；(b)每增加手術室溫度 1°C，將導致「等待成團時間」與「硬化時間」增加 5%，降低手術溫度所導致的影響比例相同；(c)手術室濕度較高將加速「硬化時間」[6]。圖 2、圖 3 所顯示者，即以 Palacos R 骨水泥為例，分別呈現醫師以「徒手混合」與以機器「真空混合」時，固化過程在不同手術室溫度下之時間長短差異。

經過多年的基礎研究結果眾人瞭解到，許多因素都可能影響骨水泥的使用時限和應用結果，包括其化學成分、孔隙(porosity)、黏度^y(viscosity)、是否添加抗生素^z和

^x 溫度介於 23°C 至 25°C 之間，65%相對溼度。

^y 黏度會影響骨水泥的處理時間以及其滲透至骨鬆骨的程度，亦即影響骨水泥的固定情況和壽命。「最佳黏度」代表骨水泥要有足夠的流動性，使其得以被送入骨髓腔並滲入骨鬆骨之間隙。依不同的黏度，骨水泥可以分為「低黏度(low viscosity, LV)骨水泥」、「中等黏度(medium viscosity, MV)骨水泥」與「高黏度(high viscosity, HV)骨水泥」[6]。無論廠商將某項骨水泥歸類為低、中或是高黏度，所有骨水泥在製作之初始，皆由較低黏度之階段轉而進展至高黏度階段，其間差異在於因其黏度大小不同而有較快或較慢的進展時間[25]。高黏度的骨水泥是最初被設計出來易於徒手操作的品項(如 Palacos R、CMW-1)，這類骨水泥可以很容易地徒手搓揉。它們的起始黏度很高，使得製程快速。如果高黏度的骨水泥要在注射器內使用，則需要在 15-18 度的低溫下使用(低溫降低其黏性)。大部分低黏度的骨水泥都是較晚開發出來的商品，由於此類骨水泥的初始黏度非常低，無法以徒手使用，較易以含有細噴嘴之注射器注射使用(如 CMW 3、Osteopal、Palacos 等品項)[20]。

^z 並非所有種類的抗生素都適合添加於骨水泥中。需要考慮的要素包含：(1)對溫度變化是穩定的，特別是骨水泥之聚合物在合成過程中的高溫放熱情況；(2)屬於廣譜的抗生素(可以對抗格蘭氏陽性與陰性菌種)；(3)可以做成粉末；(4)低致敏性；(5)在一段適當的時間之後會脫離骨水泥等[6]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

遮光劑^{aa}(opacifiers)、骨水泥的混合方法、滅菌情況(sterilization)、室溫、濕度等[6, 23]。
表 4 即為骨水泥成分的不同變化，進而影響其固化時間、抗壓強度的資訊。

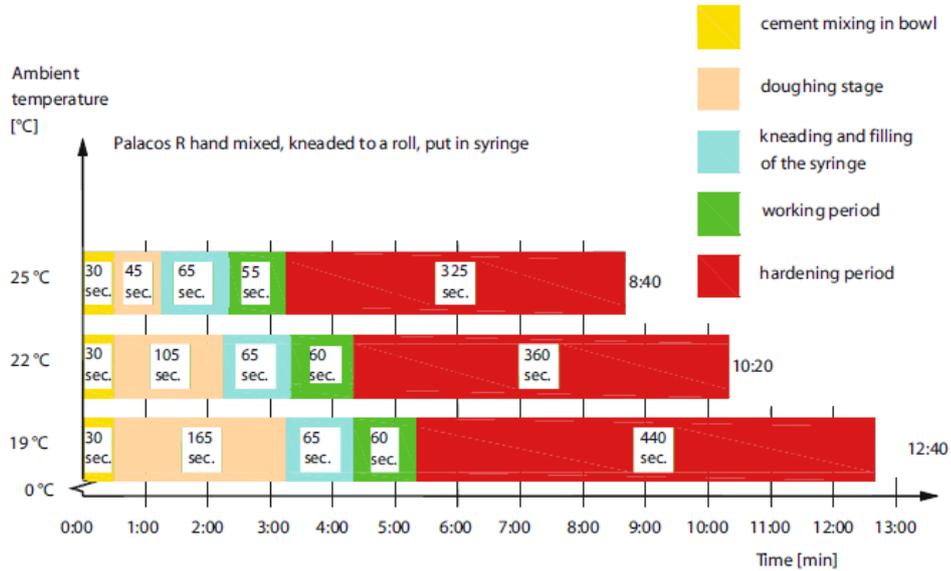


圖 2、Palacos R 骨水泥經徒手混合後之固化過程時限圖[20]

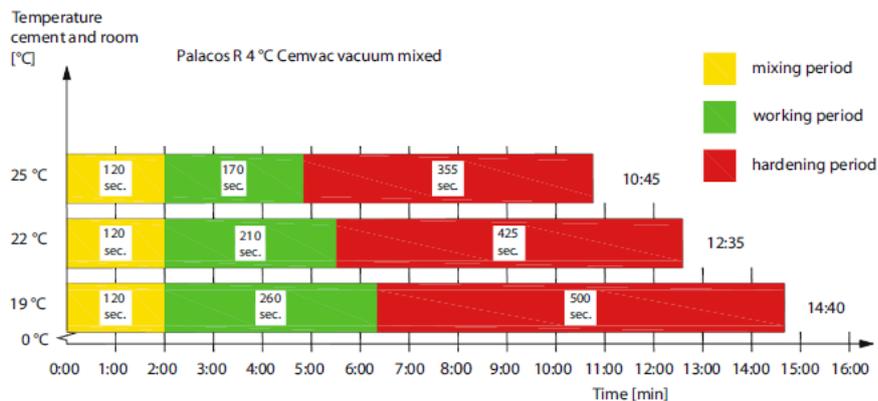


圖 3、Palacos R 骨水泥在 4°C 以真空方式混合後之固化過程時限圖[20]

表 4、骨水泥成分與其固化時間、抗壓強度資訊表[22]

骨水泥成分特性	固化時間	聚合反應溫度	抗壓強度
(液劑/粉劑)比例增高	增加	增加	降低
粉劑中之起始劑 BPO 濃度高	減少	不確定	增加
液劑中之活化劑 DMPT 濃度高	減少	不確定	增加
遮光劑濃度增加	不確定	不確定	降低

^{aa} 因為 PMMA 骨水泥在 X 光下無法顯影，為了讓骨水泥在 X 光片下顯影，需要在其成分中加入「遮光劑」。一般而言，在椎體整形術時，需要添加更高比例的遮光劑。市售骨水泥最常使用之遮光劑有「硫酸鋇(BASO₄)」與「二氧化鋯(ZrO₂)」兩種成分。使用二氧化鋯作為遮光劑的優點是，(在相等數量情況下)它們有較佳的顯影效果，而且，比較不會聚集成團(cluster)造成骨水泥的機械力學性能降低。惟早期臨床研究顯示，即使在骨水泥中僅加入微量(submicron size)之遮光劑，也會顯著降低骨水泥與結合介面之強度(疲勞測試(fatigue test))[20]。可能解決這類問題的方法為，製作骨水泥時，需充分均勻混合粉劑與液劑[22]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

自 Sir John Charnley 醫師首次成功地應用骨水泥固定人工股骨頭至今已超過 60 年，骨水泥固定技術(cementing techniques)已發展至第三代，如表 5 所示。簡言之，不同代的骨水泥固定技術主要差異在於「骨水泥的混合方式」、「骨床(bone bed)的準備」與「骨水泥的填充方式」等三個面向[5, 7, 23]。

表 5、骨水泥固定技術[7, 23]

代數	骨水泥的混合方式	骨床的準備方法	骨水泥的填充方式	圖示[26, 27]
第一代 (~1970s)	將粉劑與液體置入碗中，醫師徒手以抹刀攪拌、捏合，並以手指填料。骨水泥可能混入氣泡或雜質。	在填充骨水泥前，極少清理骨髓腔與骨鬆骨。	骨水泥以指壓方式填充進骨髓腔。	
第二代 (1970s~)	開始使用低黏度骨水泥與加壓骨水泥槍或注射器，以確保骨水泥的穿透力。	以髓腔刷沖洗骨髓腔，避免雜質。藉此提高骨水泥向骨小樑的滲透(減少孔隙)，並降低加壓過程出現脂肪栓塞的風險。	骨水泥以骨水泥槍填充進骨髓腔(由遠至近逆行)。並使用骨水泥塞(plug)加壓骨水泥，使之得以置於預定的位置。	
第三代 (1990s~)	以(1)徒手混合骨水泥後離心攪拌，或(2)真空混合骨水泥後再徒手攪拌。真空離心處置可以降低孔隙率、減少單體蒸發。	以脈衝方式沖洗清理股骨之骨髓腔與骨鬆骨。	骨水泥以加壓之骨水泥槍填充進骨髓腔，並使用人工關節置中器(centralizer)，以避免人工關節位置偏移，也使得骨水泥厚度一致。	

而製作「抗生素骨水泥(antibiotic-loaded bone cement, ALBC)」的概念，最早在 1970 年由 Buchholz HW 與 Engelbrecht H 提出，為將 gentamicin 加入骨水泥中，以預防關節置換術後之深層組織感染[28]。人工關節周邊關節感染(prosthetic joint infection, PJI)即指「涉及人工關節與關節周圍組織的感染」，為關節置換手術的一項嚴重併發症[29]。

一般而言，在生物性宿主(host)的組織表面或者非生物性的植入物表面都可能發現有生物膜(biofilms)附著。生物膜通常在微生物、細菌或真菌黏附於植入物表面後形成，多發生在手術中或手術後，如圖 4 所示。生物膜生成後會進一步增長並造成深層組織感染，是導致骨科植入物失敗的主因。生物膜可以耐受抗菌藥物並逃避宿主的免疫系統[28]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

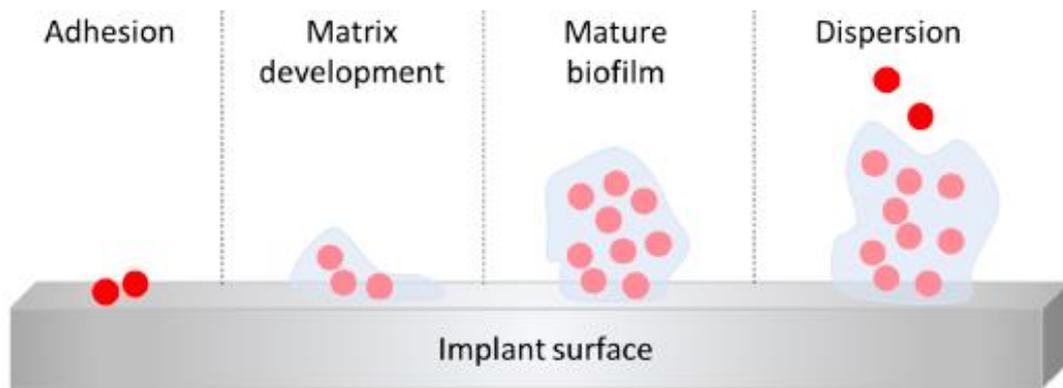


圖 4、生物膜的形成過程^{bb}[30]

雖然，直到近幾年，診斷「人工關節周邊關節感染」的定義才比較明確，影響了疾病的發生率與盛行率估算^{cc}，但是，隨著人口老化，我們可以預期需要接受關節置換手術的人數增加^{dd}。各國登錄系統的整合數據與各別研究的分析結果都顯示了一個上升的趨勢[33, 34]。根據美國骨科醫學會(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2019 年版)指引的系統性文獻回顧結果，髖關節置換術後兩年內的 PJI 感染盛行率約 1.63%，膝關節置換術後的 PJI 感染盛行率約 1.55%，這兩項術式術後十年的 PJI 感染盛行率超過 2%^{ee}[32]。

在我國，因為缺乏全國性的關節置換手術登錄系統，所以，我們無法瞭解國內「人工關節周邊關節感染」的具體情況，也無法與英國[35-39]、加拿大[40]、澳洲[41]、挪威[42, 43]、瑞典[44]等多個國家之全國性登錄系統數據的分析結果進行比較。但是，根據 Wang 等人[33]分析台北榮總 2002~2014 年 13 年間，10,768 位接受「全膝關節置換術」病人的數據，我們初步瞭解，該院 13 年間的膝關節置換術後之 PJI 感染率呈現逐年下降趨勢，與外國 PJI 感染率持平或持續上升的情況明顯不同。作者認為這是他們適時地給予病人「預防性抗生素藥品」、「使用抗生素骨水泥」以及「術中使用雙層手套」的綜合性成果。

一項關節置換術後是否發展出 PJI 感染，會受到病人、手術與醫院各項因素的影響[45]。隨著醫學研究的深入，目前，協助降低「人工關節周邊關節感染」發生率的

^{bb} 由左至右分別為「微生物或細菌/真菌附著」、「發展出基質」、「生物膜形成」與「散布」[30]。

^{cc} 「人工關節周邊關節感染」可以依據發生的時間點不同，而區分為「早期感染(術後 3 個月內)」、「延遲感染(術後 3-12 個月)」以及「晚期感染(術後 12 個月之後感染)」。早期與延遲之人工關節周邊關節感染主要與手術時的直接感染有關，而晚期的人工關節周邊關節感染則主要與感染源經血流造成感染所致。根據研究結果，想要完全根除人工關節上的感染是不可能的。而過往認為「PJI 感染導因於術中病原菌附著在人工關節表面」亦僅是造成 PJI 感染的原因之一，PJI 感染也有可能是受到病人自身存在菌種的影響所致[31]。

^{dd} 因為需要接受「首次關節置換手術(primary joint arthroplasty)」的病人增多，相應因為人工關節周邊感染而需要接受「再次置換手術(revision arthroplasty)」的人數也預期會同步上升[32]。

^{ee} 不同研究呈現的「人工關節周邊關節感染」發生率具明顯差異。舉例來說，Bistolfi 等人[30]2019 年發表的研究表示，全髖關節置換術後的人工關節周邊關節感染發生率在 1.5%~2.0%之間、全膝關節置換術後的 PJI 感染發生率在 2.5%~5.0%之間；但是，Tsai 等人[34]同年發表的研究則引用另外的數據，認為全髖關節置換與全膝關節置換術後的 PJI 感染發生率僅在 1%~2%之間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

方法，可以從以下三個面向進行^{ff}[31]：

A. 在術前執行的方案(preoperative strategies)

病原菌的成功感染有賴於足夠的數量以及宿主本身的免疫情況。前者與良好的手術感染管控有關，後者則與術前篩選出感染高風險病人有關。雖然，目前尚未完全明瞭所有可能導致 PJI 感染的風險因子，對於個別風險因子的調控與預防 PJI 感染的實證資料仍不穩健，但是，藉由瞭解病人的共病情況(如慢性腎臟衰竭、糖尿病、營養不良)，事前即給予處置，或將有助於避免病人接受關節置換術後的 PJI 感染。

B. 在圍手術期執行的方案(perioperative strategies)

基於多項研究顯示，除了病人與手術室內的醫護人員皆有可能為手術傷口、器械或關節置換術使用的人工關節的病原菌來源以外，手術室的環境品質(人員動線、空調的氣流模式)也會影響感染情況。這個部分已有穩健的實證資料可以借鑒，包含手術部位的清潔方法、手術室內器械的設置方式、進行手術之醫護人員的無菌要求等。

其次，手術前給予全身性的抗生素^{gg}、使用含抗生素的人工關節、醫師手術時間的掌控等因素^{hh}，也都將影響病人術後的 PJI 感染情況。

C. 在術後執行的方案(postoperative strategies)

術後早期出現傷口滲漏是 PJI 感染的一項風險因子，所以，傷口照護方法為術後執行的重要預防方案。而當傷口癒合後，自身病原菌經血流運行傳播以及附著在人工關節上的病原菌，則是術後另外的 PJI 感染方式。目前較常見的做法為術後的抗生素療法。

在眾多協助降低「人工關節周邊關節感染」發生率的方法中，於關節置換手術中使用「抗生素骨水泥」為其中一種方法。「抗生素骨水泥」的取得有廠商事先混合好之市售商品以及醫師於術中製作兩個製作方式，包含高低兩種劑量ⁱⁱ、單方與複方

^{ff} 除上述各類方法之外，目前也有嘗試運用機器學習(machine learning, ML)模型，希望借助軟體演算法(software algorithm)持續彙整新的病人數據，並在分析過後可以進一步改善醫療照護的結果，更有效地預防 PJI 感染的發生[31]。

^{gg} 針對全人工關節置換術(total joint arthroplasty, TJA)的 PJI 感染預防，美國疾病管制與預防中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)在 2017 年版的手術部位感染(surgical site infection, 即 PJI)指引中，給予「圍手術期給予一次預防性抗生素處置即可」的建議，刪除了術後抗生素處置的建議。亦即，不建議在全關節置換術後持續使用抗生素療法。雖然，在 2019 年，有不同的作者分別以系統性文獻回顧[46]的方式，或是回溯性分析[47]單一醫院 10 年間接受全膝關節與全髌關節置換手術的兩萬餘位病人的數據，意圖了解術後抗生素治療對於預防 PJI 感染的效益如何。但是，兩項研究結果方向並不一致，仍待前瞻性之隨機分派試驗研究結果證實。2019 年出版的美國骨科醫學會(AAOS)指引[32]亦認為，需要前瞻性 RCT 驗證 US CDC 的建議。目前，全關節置換相關指引最常建議在術前給予 cefazolin 或 cefuroxime，懷疑對第一線抗生素會產生過敏反應者，則可以給予 vancomycin 或 clindamycin[31, 32, 46, 47]。

^{hh} 研究結果顯示，隨著手術時間增加，將給予病原菌更多的時間附著在手術切口或人工關節表面，將增加 PJI 感染的風險[31]。

ⁱⁱ 關於「抗生素骨水泥」的高低劑量定義，在不同文獻有不同的標準。有文獻[48]定義「高劑量」之抗生素骨水泥為「每 40g 之 PMMA 粉末含有 4g 之抗生素」，定義「低劑量」之抗生素骨水泥為「每 40g 之 PMMA 粉末所含之抗生素小於等於 1g」；

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

兩類ⁱⁱ，如表 6 所示。

表 6、「抗生素骨水泥」中較常使用之抗生素成分[30]

抗生素(單方)	效益	抗生素(複方合併成分)
gentamicin	良好	vancomycin, clindamycin
vancomycin	良好	gentamicin, tobramycin
tobramycin	良好	vancomycin
clindamycin	良好	gentamicin
ciprofloxacin	良好	---
cephalosporine	中等	gentamicin
tetracycline	差	---

Palacos 骨水泥加入 gentamicin 粉末在 1970 年上市，是最早上市的抗生素骨水泥。CMW 骨水泥同樣添加 gentamicin，則於 1990 年上市；而加入另一種抗生素 tobramycin 的 Simplex P 骨水泥，則在 2002 年上市。

雖然，在 1980 年代，臨床即開始較為廣泛地使用含有抗生素的骨水泥，但是，直到 2003 年，美國食品藥物管理局始首次核准含 tobramycin 廣譜抗生素之骨水泥上市(Simplex P[®])[51]。當年度共有 Simplex P、DePuy 1、Palacos G 等三項低劑量之抗生素骨水泥在美國上市[52]，時至今日，美國食品藥物管理局未再核准任何複方類型之抗生素骨水泥，而高劑量之抗生素骨水泥的配方，皆係由經驗法則加以確認[50]。附錄表二所示者，為我國食品藥物管理署所核准之抗生素骨水泥產品對照美國食品藥物管理局的核准情況。交叉比對後我們瞭解到，我國所核准之含抗生素 PMMA 骨水泥皆為美國已核准者，而美國尚未上市的含複方抗生素骨水泥，我國則已有一個品項上市，惟尚未獲得健保給付。值得注意之處是，截至目前為止，美國食品藥物管理局僅核准抗生素骨水泥用於因感染需進行之關節再置換手術(第二階段)，如若用於初次關節置換術則屬於「仿單外使用」[53]。

「抗生素骨水泥」的效益受到「抗生素種類的選擇」、「抗生素的含量」、「混合抗生素與骨水泥的方式」、「抗生素釋出的時間」等多個因素影響[30, 48]。如果我們先聚焦在「混合抗生素與骨水泥的方式」的問題，便會發現其中還有很多面向的問題待進一步的研究解決。

舉例來說，雖然過往陸續有許多研究在探究最適宜的「混合抗生素與骨水泥的

另外，也有文獻[30]定義「高劑量」之抗生素骨水泥為「每 40g 之 PMMA 粉末含有大於 2g 之抗生素」，定義「低劑量」之抗生素骨水泥為「每 40g 之 PMMA 粉末所含之抗生素小於 2g」。一般而言，多採取前面之定義方式[49]。而高低劑量之抗生素骨水泥分別用於不同的臨床情境。高劑量之抗生素骨水泥多用於兩階段人工關節再置換術之第一階段時(治療之用)，低劑量抗生素骨水泥則可以用於初次接受關節置換手術時(作為預防之用)，或者，用於兩階段人工關節再置換術之第二階段時。研究結果顯示，當每 40g 骨水泥之抗生素含量大於 2g 時，就會對骨水泥之機械特性造成傷害，並影響人工關節的穩定性，因此，通常建議含高劑量之骨水泥，僅在兩階段關節再置換手術的兩個階段中間，做為暫時性的「間隔層(cement spacer)」使用[30, 49, 50]。

ⁱⁱ 抗生素骨水泥做為治療用途時，多合併兩種不同抗生素之高劑量使用。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

方式」，但是，截至目前為止，此項議題仍為臨床醫師辯論研討中。Kühn 編輯的「管理人工關節周邊關節感染(Management of Periprosthetic Joint Infection)」一書(2018 年版[49])中，即比較廠商以機械混合的[Palacos R+G 抗生素骨水泥]與醫師徒手混合[Palacos R 骨水泥和 gentamicin 粉末]之藥物釋放情況差異，如圖 5 所示。由此圖我們可以看到，廠商製作的產品有明顯較高的藥物釋放量，對於金黃色葡萄球菌的抑制效果也較佳(較大的抑菌範圍)。另一方面，Chang 等人 2013 年發表的文獻[54]，同樣以體外試驗方式，檢測醫師手製的 7 種抗生素骨水泥以及 2 種廠商製作的抗生素骨水泥商品，比較不同成分之抗生素的抑菌表現差異，以及廠商機械製作與醫師徒手製作之抗生素骨水泥的益菌表現差異。與上述研究結果不同，本研究結果顯示，市售之低劑量抗生素骨水泥的抑菌能力與醫師手製者不具顯著差異，其骨水泥的機械強度(mechanical strength)亦未較佳。

針對「抗生素骨水泥」在臨床作為預防 PJI 感染的應用，治療指引與各國醫師的看法各有不同。

美國骨科醫學會(AAOS) 2019 年版指引[32]，基於臨床實證資料的實證等級低，且現有實證資料無法顯示抗生素骨水泥得以降低全膝關節置換手術或全髖關節置換手術病人的 PJI 感染風險，所以，不建議醫師常規使用抗生素骨水泥，並敦促進行試驗設計良好之隨機分派試驗以驗證其臨床效益。美國骨骼肌肉感染學會(Musculoskeletal Infection Society)在 2019 年年會前，基於抗生素骨水泥的使用存在很多問題，舉行了「細菌生物膜研討會」。茲重點摘要與本案相關之議題的討論結果於表 7。

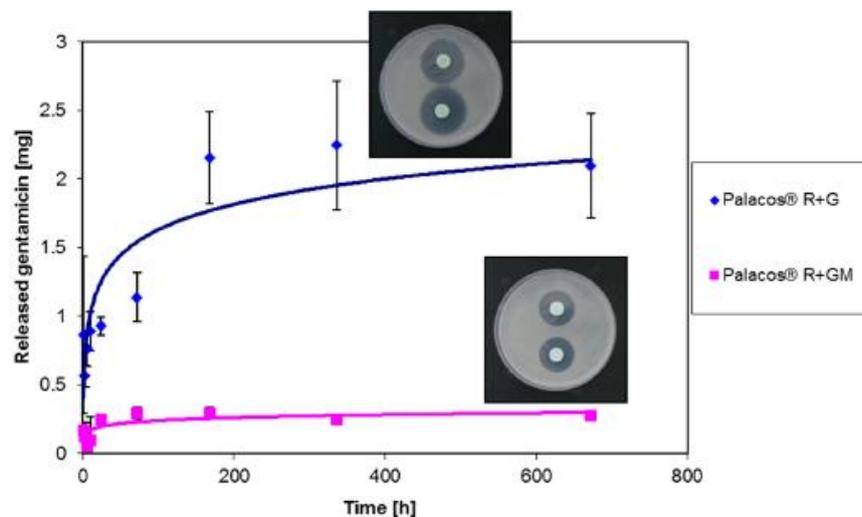


圖 5、廠商機械混合[Palacos R+G]與醫師徒手混合[Palacos R+gentamicin]的藥物釋放情況比較[49]

表 7、美國骨骼肌肉感染學會 2019 年的「細菌生物膜研討會」結果[50]

題目	會議討論共識
1. 題目	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

題目	會議討論共識
	<p>針對與植入物之生物膜相關感染(biofilm-associated implant-related infections)，使用局部抗生素釋放系統作為預防和治療肌肉骨骼感染(musculoskeletal infections, MSKI)的原理為何？</p> <p>討論結果之說明</p> <p>使用廠商市售的「抗生素骨水泥(ALBC)」用以預防全髖關節置換術(THA)和全膝關節置換術(TKA)後感染的情況，在北美洲與全球盛行。不過使用的頻率差異懸殊，北美洲的使用率低於 50%，而歐洲的使用率超過 90%。</p> <p>在目前，仍缺乏實證等級第一級的研究結果支持常規使用 ALBC 預防 MSKI 感染。而源自挪威、紐西蘭的登錄系統分析數據與美國醫院的大樣本數據，並未獲得方向一致的結果。亦即，目前仍缺乏實證等級第一級的決定性研究結果，用以支持常規使用 ALBC 預防全髖關節與全膝關節之初次置換手術後的感染。部分建議將 ALBC 用於「高風險病人」之全髖關節或全膝關節初次置換手術的感染預防，惟目前仍缺乏足夠的實證資料，支持給予高風險病人市售之低劑量 ALBC 用以預防 MSKI 感染。</p>
2.	<p>題目</p> <p>為什麼在實證資料仍不足或有方向不一致結果的情況下，骨科醫師仍在使用？</p> <p>與會的 17 位 MSKI 專家的意見調查</p> <p>(1) 您是否在執行髖關節置換術與膝關節置換術時使用 ALBC 調查結果 → (100%) 是</p> <p>(2) 如果上一題的答案為「是」，使用的適應症為何？ 調查結果 → (38%) 所有使用骨水泥固定人工關節的初次關節置換術 (67%) 具感染風險病人(糖尿病、類風溼性關節炎)之初次關節置換手術 (100%) 第一次關節置換術後之再置換術(revision surgery)</p> <p>(3) 支持您在全髖關節置換術或全膝關節置換術使用 ALBC 預防感染的實證資料為何？ 調查結果 → (27%) 沒有實證資料 (27%) 自身經驗(低感染率) (7%) 良好的登錄系統數據 (7%) 方向不一致的多個登錄系統數據 (7%) 加拿大的登錄系統並沒有顯示使用 ALBC 後的 PJI 感染率有不同 (28%) 其他原因</p> <p>(4) 您認為是否需要更多的前瞻性隨機分派試驗數據，以驗證 ALBC 用於初次關節置換術後之再置換術(second-stage revision surgery)的效益？ 調查結果 → (47%) 是 (29%) 否 (24%) 尚未決定</p> <p>(5) 您認為是否需要更多的前瞻性隨機分派試驗數據，以驗證 ALBC 用於初次關節置換術的感染預防？ 調查結果 → (47%) 是 (29%) 否</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

題目	會議討論共識
	(24%) 尚未決定
3.	<p>題目 是否廠商市售的低劑量 ALBC 比醫師術中徒手製作的低劑量 ALBC 效益更好?</p> <p>討論結果之說明 在美國，於初次髖關節置換手術與膝關節置換手術時使用低劑量 ALBC 的比例，自 2006 年 90.0% 降至 2017 年 34.5%。造成這種現象的主要原因是，越來越多文獻在質疑低劑量 ALBC 預防 PJI 的效益。而醫師在綜合評估後仍選擇使用 ALBC 時，他們可以選擇廠商製作的市售商品，也可以在術中，將「一般骨水泥」與所欲使用之抗生素粉末徒手混合成 ALBC。支持使用廠商市售 ALBC 的醫師認為，與徒手製作的 ALBC 相比，市售商品可以減少手術時間、有較佳的骨水泥機械強度、較佳的藥物釋放結果。 基於不同市售商品的骨水泥混合方式不同使其機械強度與藥物釋放結果不盡相同，所以，無法一概而論地認為所有廠商市售的 ALBC 都比醫師徒手製作者為佳。</p>

由 AAOS 指引與美國骨骼肌肉感染學會的「細菌生物膜研討會」的討論結果我們瞭解到，使用廠商市售的「抗生素骨水泥」用以預防全髖關節置換術(THA)和全膝關節置換術(TKA)後感染的情況，雖然在北美洲與全球皆有使用，不過使用的普及度差異懸殊。北美洲的使用率低於 50%，歐洲的使用率則超過 90%。導致這種情形的可能原因，除了不同研究獲得方向不一致的結果之外，在原本的 PMMA 骨水泥中額外加入抗生素的成分，將對其機械結構特性(mechanical structural characteristics)造成影響，骨水泥釋放高劑量抗生素可能造成的全身毒性、可能出現抗生素的抗藥性^{kk}、特定抗生素可能產生過敏反應等，都會讓醫師慎重權衡其預防 PJI 感染的優點與可能造成急性腎損傷等缺點[49]。

另一方面，2018 年人工關節的周邊關節感染國際共識會議^{ll}(International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection)發表的報告[57]則有以下共識：

表 8、2018 年 PJI 感染國際共識會議報告[57]

題目	會議討論共識
1.	<p>題目 在初次全關節置換術(TJA)時使用含抗生素骨水泥，是否可以降低 PJI 感染的發生率?</p> <p>會議共識之結果與說明 同意：90%；不同意：9%；棄權：1% 含抗生素之 PMMA 骨水泥可以降低 TJA 術後之 PJI 感染發生率，建議用於有 PJI 感染高風險的病人。</p>

^{kk} 不同研究對於「抗生素骨水泥」是否造成病人對某種抗生素之抗藥性的研究結果方向不一致。Hope 等人[55]於 1989 年發表的研究結果顯示，在初次接受關節置換術時使用抗生素骨水泥(gentamicin-loaded bone cement)的病人中，有 88% 的病人後來發展出 gentamicin 抗藥性感染，而接受一般骨水泥者僅 16%。但是，Hansen 等人[56]於 2014 年發表的研究結果則顯示，常規給予接受初次全膝關節置換手術病人抗生素骨水泥作為預防性處置，並不會顯著增加抗藥性[49]。

^{ll} 該項共識會議共有來自全球 51 個國家 400 位骨科醫師與會。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

題目	會議討論共識
2.	<p>題目</p> <p>使用含抗生素骨水泥是否可以降低關節再置換術(revision joint arthroplasty)後的 PJI 感染發生率?</p> <p>會議共識之結果與說明</p> <p>同意：88%；不同意：9%；棄權：3%</p> <p>與會醫師認為應在關節再置換手術，特別是因為感染導致人工關節需要再置換時，使用含抗生素的骨水泥。抗生素的種類與劑量由醫師依病人病況判斷。在進行初次關節置換術時，是否也需要使用含抗生素骨水泥，實證資料仍未十分明確。與會醫師主要的考量點以及目前尚無實證資料的問題點有：(1)應使用何種抗生素、劑量如何^{mmm}；(2)費用的考量^m；(3)可能會出現抗藥性的問題；(4)加入抗生素後的骨水泥其機械強度會被弱化，可能會進一步導致人工關節鬆動；(5)骨水泥中加入抗生素屬於仿單外使用。</p> <p>惟會議中亦呈現澳洲的國家登錄系統數據，顯示在初次髖關節置換術時使用抗生素骨水泥，後續病人因為感染或非感染因素需要進行再置換手術的比例較低。</p>
3.	<p>題目</p> <p>不同種類骨水泥作為局部釋放抗生素的載體(spacers 或 beads^{oo})，有著不同的孔隙率(porosity)、形狀、大小，是否會影響到全關節置換術(TJA)後之手術部位感染(surgical site infection, SSI)或 PJI 感染的發生率?</p> <p>會議共識之結果與說明</p> <p>同意：92%；不同意：3%；棄權：5%</p> <p>雖然目前有部分體外試驗(in vitro)數據，比較不同 PMMA 骨水泥的抗生素釋放狀況差異，但是，尚無任何用於人體之臨床試驗驗證這個問題。所以，與會醫師認為，不同廠牌(成分)之 PMMA 骨水泥，對於關節置換術後之 SSI 或 PJI 感染發生率並沒有明顯差異。</p>
4.	<p>題目</p> <p>不同廠牌的抗生素骨水泥，不同抗生素在不同成分的骨水泥中的釋放狀況是否不同?</p> <p>會議共識之結果與說明</p> <p>同意：96%；不同意：0%；棄權：4%</p> <p>目前的實證資料皆為體外試驗數據，沒有人體試驗結果可以參考。與會醫師認為，不同 PMMA 骨水泥釋放抗生素的情況不同，會受到骨水泥種類(成分)、抗生素種類、抗生素使用劑量而有差別。</p>

為了解決「含有抗生素」的 PMMA 骨水泥在預防 PJI 感染的使用上缺失，其他的做法尚有，在 PMMA 骨水泥中加入銀(silver-loaded bone cements)，如 VersaBond

^{mmm} 針對初次關節置換術時如果欲使用抗生素骨水泥，應使用哪種抗生素、劑量如何，目前實證資料尚不明確。對於不同組成成份的骨水泥，這些材質預防感染的能力目前實證資料亦不明確。目前實證資料已知的是，抗生素自 PMMA 骨水泥中釋出的情況，會受到抗生素種類、抗生素劑量、PMMA 骨水泥種類的影響。舉例來說，高黏度骨水泥的粉末中含有 MA-MMA 聚合物者，像 Cobalt G-HV、Palacos R+G、Refobacin 以及 SmartSet GHV，與其他組合成分之 PMMA 骨水泥相較，有較佳的抗生素釋出結果[57]。

^m 目前尚無使用含抗生素骨水泥的成本效益分析結果，最主要的原因是較難準確計算每位病人 PJI 感染處置所需支出的費用。目前可以獲得的數據皆為估算結果，且不同的估算費用差異明顯。基於費用的考量，與會醫師認為，如果欲在初次關節置換術使用含抗生素骨水泥，應用於 PJI 感染高風險病人，例如糖尿病病人或有免疫抑制情況者[57]。

^{oo} 含抗生素之骨水泥間隔物(spacer)與含抗生素之骨水泥珠(beads)皆用於二階段關節再置換術之第一與第二階段中間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

骨水泥^{pp}；在 PMMA 骨水泥中加入有機或無機的抑菌劑(antibacterial organic / inorganic agents)；嘗試在 PMMA 骨水泥中加入具有抗菌性之生物活性(bioactive)離子(銀、銅)等。另外也有在人工關節表面塗抑菌物質的嘗試[57]。

根據美國國家醫學圖書館(U.S. National Library of Medicine) 的臨床試驗登錄系統[58](Clinicaltrial.gov)資料顯示，目前正在進行與骨水泥相關的臨床試驗資訊共有 193 筆^{qq}。其中，有 1 筆為比較「抗生素骨水泥」與「一般骨水泥」^{rr}的資料，未搜尋到屬於探究新的抑菌性骨水泥成分的人體試驗資料。

在我國，雖然我們無法從健保資料庫得知臨床醫師在進行各類關節置換手術時，是否皆使用抗生素骨水泥，亦不瞭解醫師是以人工方式抑或是機械方式混合骨水泥。但是，根據健保署「全民健康保險醫療品質資訊公開網[59]」，針對「人工膝關節」術後 3 個月的數據分析顯示^{ss}，「手術傷口表層感染率」自 2004 年的 9%一路下降至 2019 年的 5%，而「置換物深部感染率」則由 2004 年將近 4%降至 2019 年近 3%。如果聚焦在「置換物深部感染率」的細部數據，我們瞭解到，2019 年全國各地區的 PJI 感染率以台北 1.6%最低，依序為中區 2.0%、北區 2.2%、高屏 2.8%、南區 4.4%，東區 6.4%最高；如果從醫院層級來看，分別為醫學中心 2.3%、區域醫院 3.2%、地區醫院 2.5%。這樣的表現較外國的情況(4.0%~22.0%)為佳[33]。

(2) 疾病與術式簡介

目前，可能涉及使用本案探討之「抗生素骨水泥」或「脊椎骨水泥」的術式，包括關節置換術(arthroplasty)、椎體成形術(vertebroplasty, VP)、椎體後突成形術(kyphoplasty, KP)、顱骨成形術(cranioplasty)、顱骨顏面重建手術(craniofacial reconstruction surgery)等。此處將簡介較主要之「椎體成形術」、「椎體後突成形術」、「全膝關節置換術」以及「全髖關節置換術」。

A. 椎體成形術與椎體後突成形術

骨質疏鬆(osteoporosis)的病人常容易出現脊椎壓迫性骨折(vertebral compression fractures, VCF)。這些椎體骨折的病人中，約有三分之一的病人可能出現急性或慢性背痛的症狀，並導致失能(disability)影響生活品質[60]。

針對那些出現背痛症狀的椎體骨折病人^{tt}，一種將某些物質加入椎體，嘗試穩固

^{pp} 已在美國上市，我國尚未上市。

^{qq} 2021 年 1 月 9 日，在 ClinicalTrial.gov 網頁[58]鍵入關鍵字“bone cement”後，共獲得 193 筆資料。

^{rr} 該試驗編碼為 NCT04135170。預計自 2021 年 1 月 2 日開始進行試驗，預估最後一位受試者進入試驗的時間為 2022 年 12 月 31 日，預估整個試驗結束日為 2025 年 12 月 31 日。本試驗為一平行設計(parallel assignment)、不劣性(non-inferiority)之雙盲隨機分派試驗，預計納入 11008 位年齡 18 歲以上、初次接受全膝關節置換手術的病人。試驗之主要目的，係比較「一般骨水泥」與「抗生素骨水泥」對於接受全膝關節置換手術的病人，其術後因 PJI 感染而需要再次手術的表現差異。追蹤時間為術後一年。本研究由挪威人工關節置換術登錄系統主持。

^{ss} 需要瞭解的是，署方的分析並未包含全膝關節再置換術(64202B)的部分。

^{tt} 手術適應症為骨鬆性脊椎骨折後，經保守療法處置疼痛仍持續，就可以考慮手術處置。針對椎體骨折後，椎體高度減少小於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

椎體或減少椎體的垂直壓縮以減輕疼痛的椎體整形手術(vertebral augmentation procedures)被發展出來，包含「椎體成形術」與「椎體後突成形術」兩種手術方式。

做為第一代的椎體整形手術，椎體成形術的手術結果最早在 1987 年由法國的 Galibert 醫師發表在 Neurochirurgie 期刊上。第一例手術是為處置血管瘤，後來始廣泛用於骨質疏鬆性骨折。在術中，醫師經由螢光透視(fluoroscopy)導引，選擇含有聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、生物玻璃(glass polymers)、羧基磷灰石(hydroxyapatite)、磷酸鈣或硫酸鈣等成分骨水泥，將之注射入已骨折之椎體。此舉的目的除了減輕塌陷之椎體與鄰近椎體因摩擦造成的疼痛之外，同時也希望藉由注入之骨水泥強化椎體，避免未來有進一步骨折的可能性。椎體成形術最常使用在胸椎或腰椎骨折的處置，偶爾用於頸椎骨折處置。此類手術通常當天即可出院。不同種類之骨水泥選擇，係依據病人病況和醫師偏好而定。術前和/或術後會給予預防性之全身性抗生素注射^{uu}[62-64]。

雖然，椎體成形術可以有效緩解椎體骨折病人的疼痛情況，但是，它並無法重建椎體已坍塌的高度，而且有將近三成的病人，會因為當時使用的低黏度骨水泥在高壓注入椎體時發生滲漏，或導致壓迫神經等嚴重的不良事件。時序進入 1998 年，首例椎體後突成形術在美國執行。椎體後突成形術亦稱為汽球輔助椎體成形術(balloon-assisted vertebroplasty)，顧名思義這是一種藉由注入可充氣的球囊導管，先恢復塌陷之椎體高度，之後將球囊導管撤出才以較低的壓力注入黏度較高的骨水泥的手術，如圖 6 所示。椎體後突成形術屬於第二代的椎體整形手術。

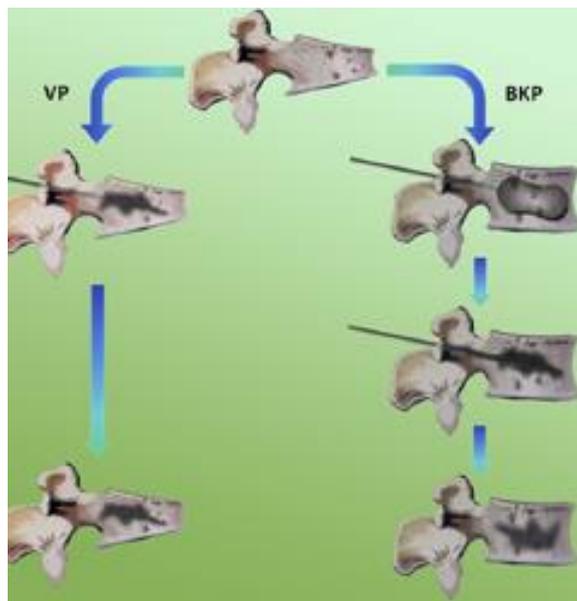


圖 6、椎體成形術(圖左)與椎體後凸成形術(圖右)[17]

30%者，可給予椎體成形術；針對椎體高度減少大於 30%可給予椎體後凸成形術[61]。

^{uu} 針對製成 PMMA 骨水泥過程中的聚合反應放出的熱量可能引起的免疫反應，醫師可能在術後會給予病人 2-4 天的類固醇類/非類固醇類抗發炎藥品[62]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

按照椎體後突成形術的設計原理，藉由球囊導管的擴張可以恢復椎體的高度，但是，部分病人的椎體卻可能在球囊導管撤出後再次(部分或完全)塌陷。因此，第三代椎體整形手術於焉產生。較常見的方法有置入支架(stentplasty，如 Vertebral Body Stenting System[®])、脊椎千斤頂(Spine Jack[®])、鈦植入物(如 OsseoFix Spinal Fracture Reduction System[®])等植入物之後再灌入骨水泥，如圖 7[61]。

椎體成形術與椎體後突成形術雖然被廣泛地在臨床應用以減輕病人因骨折帶來的疼痛，但是，與部分外科手術的發展情況類似，這兩項術式在臨床實務的應用是先於高等級實證資料的驗證[60]。時至近日，全球不同國家不同學會發表的術式指引或有互相抵觸之處。Parreira 等人[65]在 2017 年發表的文獻，針對所有處置脊椎壓迫性骨折的臨床指引進行系統性文獻回顧研究。作者共納入四份發表於 2010~2011 年間的指引^{vv}，並發現關於診斷和治療的建議各項指引並不一致。截至目前為止，共有 VERTOS、FREE、INVEST、VERTOS II 與 VAPOUR 等五項隨機分派試驗，驗證椎體成形術和椎體後突成形術與保守療法或假手術(sham procedure)的相對效益表現^{ww}[66]。

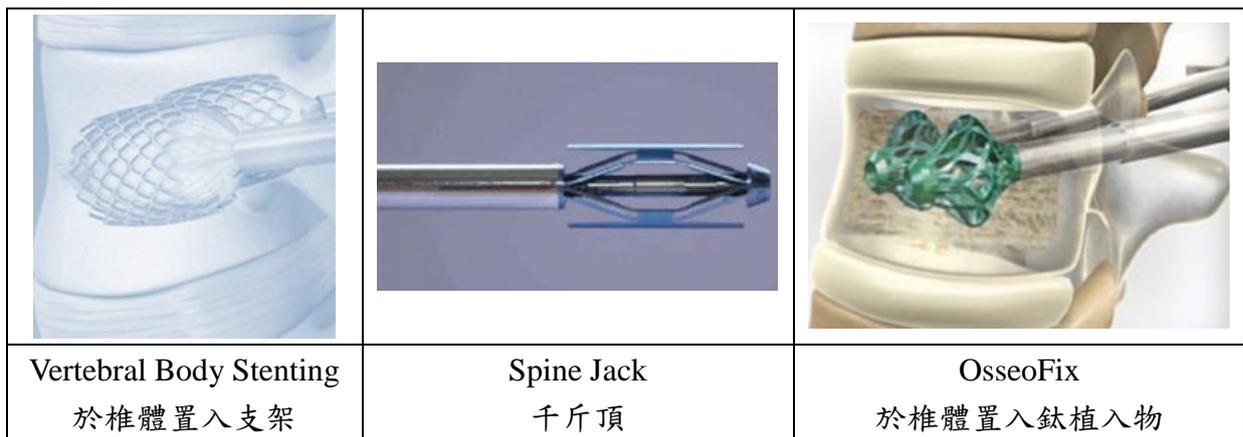


圖 7、第三代椎體整形術(較常見者)[61]

在美國，根據 Laratta 等人在 2017 年發表，分析美國全國住院病人樣本數據庫(The National Inpatient Sample Database, NIS)2006 年至 2014 年 9 年間，在 44 個州執行椎體成形術或椎體後突成形術的數據發現，自 2008 年至 2014 年，執行椎體成形術的數量下降 53%、執行椎體後突成形術的數量下降 17%，如圖 8 所示；整體而言，執行椎體後突成形術的數量為執行椎體成形術數量近三倍[60, 67]。由下圖我們也可以清楚看到，在 2008、2009 年間，因為 INVEST 試驗與 FREE 試驗發表後，對於臨床醫師在處置上的影響。

在我國，因為這兩項術式共同使用一個健保給付申報術式碼，所以，我們無法

^{vv} 這四份指引分別是美國骨科醫學會(AAOS)在 2010 年發表的指引、英國國家健康與照顧卓越研究院(NICE)在 2013 年發表的指引、加拿大放射科醫師協會(Canadian Association of Radiologists)在 2011 年發表的指引，以及美國放射學會(American College of Radiology)在 2010 年發表的指引[65]。

^{ww} 這五項試驗中，僅 FREE 試驗為驗證椎體後凸成形術的表現[66]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

清楚瞭解國內臨床的實際使用狀況。

另一方面，雖然，部分研究認為椎體成形術與椎體後突成形術用於因脊柱惡性病變導致的脊椎壓迫性骨折的處置，亦是一種安全且有效的姑息療法(palliative procedure)[64]，但是，Rousing 等人於 2020 年間發表的一份系統性文獻回顧，以評估丹麥全國性的臨床指引建議，作者認為指引的建議係基於中至低品質的實證資料、專家意見與病人偏好，需要更多的隨機分派臨床試驗結果，去佐證椎體整形術與保守療法在脊柱惡性病變導致脊椎壓迫性骨折病人的治療成效[63]。

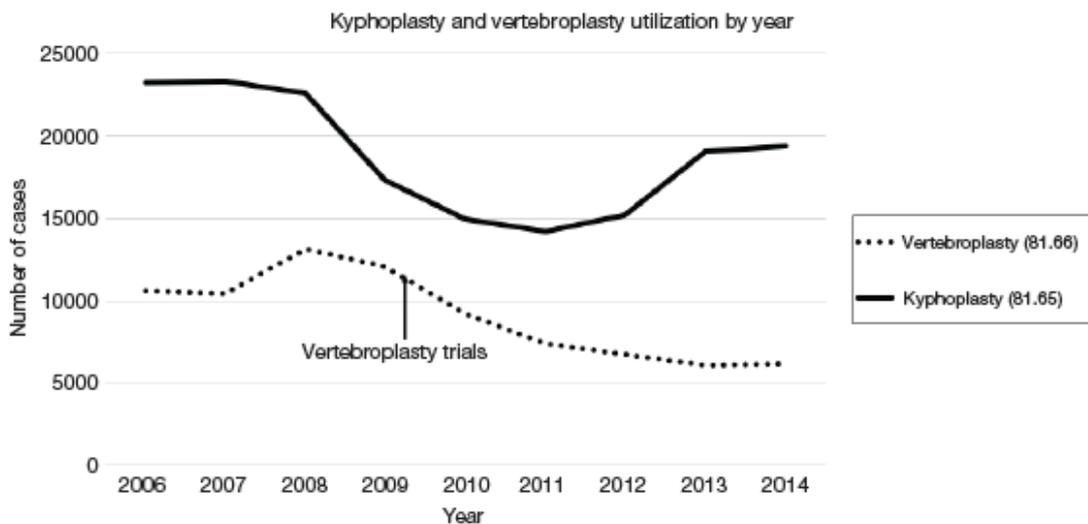


圖 8、美國全國住院病人樣本資料庫之 VP 與 KP 手術量分析結果[67]

B. 全髖關節置換術與全膝關節置換術

骨關節炎(osteoarthritis)是關節炎最常見的一種形式。不同病人的臨床表現差異明顯，某些病人可能沒有任何臨床症狀、X 光檢查也無異常，某些病人則可能自發病開始疾病便不斷進展。但是，大部分病人的症狀是關節疼痛和功能受限[68]。針對非侵入性治療^{xx}失敗的病人，接受手術主要在處理因關節炎而損傷的關節與關節軟骨，以達到減輕病人疼痛、減緩失能程度、改善病人生活品質的目的。此外，病況嚴重的類風溼性關節炎、乾癱性關節炎等炎症性關節炎(inflammatory arthritis)病人亦為接受關節置換手術的適應症。[69]。

全人工關節置換術(total joint arthroplasty, TJA)是骨關節炎病人在非侵入性治療無效後僅有的選擇，包括全膝關節置換術(total knee arthroplasty, TKA)以及全髖關節置換術(total hip arthroplasty, THA)。除了這兩種手術方式之外，單髁人工膝關節置換術(unicompartmental knee arthroplasty)、髖關節表面置換術(hip resurfacing)、半人工髖關節置換術(hemiarthroplasty)、膝關節或髖關節周圍的截骨術(osteotomies)也是臨床醫師可能考慮的處置方式。

^{xx} 非侵入性治療包含藥物治療與非藥物治療(如體重控制、運動等)[69]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

「全髖關節置換術」的概念最初在 1938 年由英國 Philippe Wiles 醫師提出，後於 1960 年經英國的 John Charnley 醫師改良並藉由硬化的 PMMA 骨水泥，首次成功地完成全髖關節置換手術[70]。手術步驟簡要來說，手術切口可以經由前側(anterior)、後外側(posterolateral)或正外側(direct lateral)等三個方向進入，抵達病灶後移除股骨頭，將備好之骨水泥分別固定髖臼杯(acetabulum cup)與股骨柄(femur stem)，如圖 9 所示[71]。

「全膝關節置換術」的發展最早可以回溯至 1860 年代，但是改良後的首例手術係由 Frank Gunston 醫師於 1968 年完成。Gunston 醫師為 Charnley 醫師的醫院同僚，受到他設計改良的全髖關節置換術手術方法啟發，設計出更為優勢的手術方法，得以完整保留病人的交叉韌帶與副韌帶維持股骨與脛骨的穩定性，並使得人工關節更容易隨著膝蓋彎曲而變動[72]。手術步驟簡單來說，大致包含移除病灶並清潔膝關節表面以利骨水泥滲透，使得後續骨-骨水泥-人工關節界面形成較強之嵌合(interlock)效果。之後，依據醫師選擇的骨水泥黏度不同，可以徒手或使用注射器加壓灌注骨水泥，使之與股骨(femur)端、脛骨(tibia)端或髌骨(patella)端之人工關節黏合，如圖 9 所示[73]。

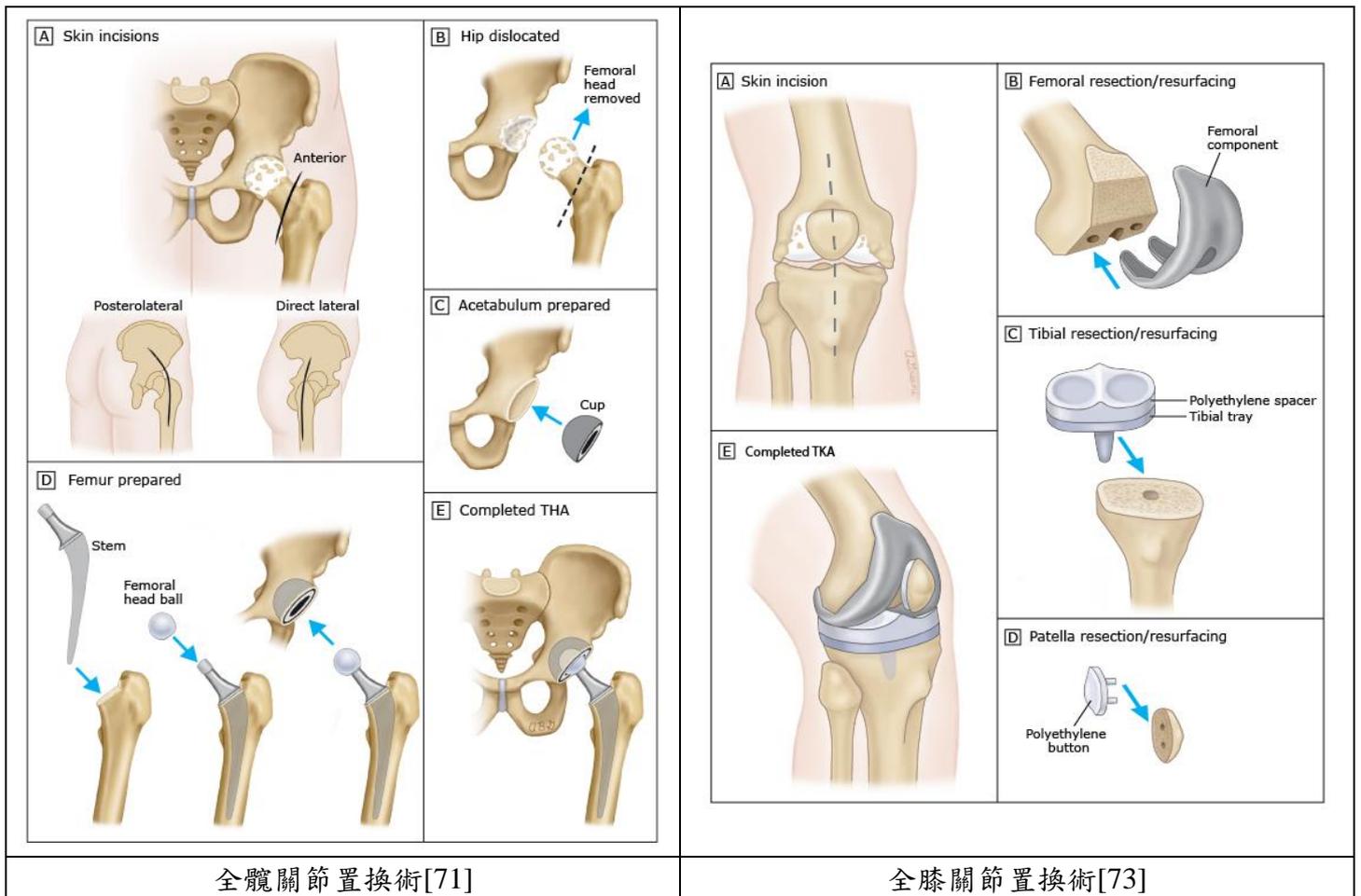


圖 9、全髖/膝關節置換術之手術過程概要圖

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

雖然，全髖關節置換術或全膝關節置換術是最常被執行的手術之一且其成功率很高，但是，術後出現的感染或置入之人工關節無菌性鬆脫(aseptic loosening)等併發症，仍督促著臨床研究與醫材、術式的改良和發展。

舉例來說，在「全髖關節置換術」部分，有一段時間，手術失敗^{yy}的原因完全歸咎於骨水泥，稱之為「骨水泥病(cement disease)」，並引發「無骨水泥固定之人工關節(cementless prostheses)」的醫材和手術技術研究。值得注意之處是，多項研究顯示，以骨水泥固定人工關節的全髖關節置換術的長期手術結果是否成功，其實受到諸多因素影響，像是髖臼杯與股骨柄的固定方式、股骨柄的特性^{zz}等。多項國家級的登錄系統研究合併隨機分派試驗結果顯示，在初次髖關節置換術時，若以「骨水泥方式固定」人工關節，較以「無骨水泥方式固定」人工關節，能獲得更長的人工關節存活時間。次族群分析則顯示，以「骨水泥方式固定」年長者之人工髖關節，較年輕者有更長的人工關節存活時間；而以「無骨水泥方式固定」年輕病人的人工關節，較年長病人能獲得更長之人工關節存活時間[75]。一項[76]針對全球 52 個國家 765 位骨科醫師的問卷結果^{aaa}更具體呈現出，全球不同地區的醫師在進行初次全髖關節置換手術時，固定股骨柄的方式差異明顯^{bbb}。我國全國臨床醫師的人工關節固定方式傾向不明^{ccc}。

在「全膝關節置換術」部分，雖然，手術失敗最常被提及的原因為感染或人工關節的無菌性鬆脫，但是，近兩年比較多被探討的原因則與骨水泥對手術的影響相關。研究方向包含「高黏度骨水泥 vs. 低黏度骨水泥」、「含抗生素骨水泥 vs. 一般不含抗生素骨水泥」、「醫師徒手混合骨水泥與抗生素 vs. 廠商預先以機械方式混合好之市售抗生素骨水泥」、「醫師徒手在碗內混合骨水泥 vs. 醫師以手操控真空混合醫材混合骨水泥」、「植入物(人工膝關節)的設計、材質、表面塗層(coat)」等對於手術結果的影響。Randall 等人[77]在 2019 年發表的研究則發現，八家全球銷售量最高的廠商的 38 項人工膝關節產品的 43 份使用說明中，對於固定人工膝關節的方式，各家廠商的建議不同，即使同一廠商的不同產品建議固定的方式也不一樣，並沒有較為一致的建議。亦即，對於固定人工膝關節的方式，仍有待各界合作，嘗試訂出較佳的方式以降低全膝關節置換術的手術失敗比例。

(3) 章節小結

A. 人體不同部位的關節可能因為運動、退化、遺傳基因、免疫疾病等因素而受損。一般而言，當各種保守療法都無法有效改善關節疼痛、活動受限的情況，或者，

^{yy} 例如，出現人工關節鬆脫、人工關節界面磨損、人工關節體斷裂/脫臼、人工關節周圍骨質溶解(osteolysis)[74]。

^{zz} 例如，股骨柄的設計(single wedge/double wedge/triple wedge)、股骨柄表面平滑或粗糙、股骨柄的材質等[70]。

^{aaa} 問卷係藉由 SurveyMonkey 線上系統發出，並在 2015 年 European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFFORT)年會時，提供與會者紙本問卷。最終，醫師回覆率為 34%[76]。

^{bbb} 在進行初次 THA 手術固定股骨柄時，有 4%的醫師完全以骨水泥方式固定、14%的醫師完全以無骨水泥方式固定，82%的醫師兩種方式皆有可能使用。如果以不同地域來看，完全「以骨水泥方式固定」在北歐的使用比例最高，東歐、南歐與北美則沒有回覆者使用這種方式；完全「以無骨水泥方式固定」在北美洲的使用比例最高，北歐的使用比例最低[76]。

^{ccc} 在諮詢數位北部臨床醫院的醫師時，我們瞭解到，他們皆師法北美的作法，超過九成皆以「無骨水泥方式固定」股骨柄。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

當腫瘤侵犯至關節、外傷造成關節嚴重損傷時，皆可以手術置換或修補之。根據病人的年齡、損壞的關節種類、位置與程度，有不同的手術類型可以進行。

- B. 與本案討論之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」較相關的術式有「全關節置換術(TJA)」與「椎體整形術」。

「全關節置換術」主要包含「全髖關節置換術(THA)」與「全膝關節置換術(TKA)」兩種，主要使用的骨水泥為 PMMA 骨水泥。臨床研究探討手術失敗的原因包含「骨水泥的影響^{ddd}」、「固定人工關節的方式的影響^{eee}」、「植入物(人工關節)特性的影響」等多個面向。

「椎體整形術」包含「椎體成形術(VP)」與「椎體後突成形術(KP)」兩種，主要使用適合椎體整形術之 PMMA 脊椎骨水泥^{fff}。國際間，不同國家、不同學會發表的手術指引建議不盡相同，甚或有互相抵觸之處。

根據不同國家的登錄系統數據，我們瞭解到臨床隨機分派試驗結果的發表對於醫師處置改變的影響。惟歐洲與美洲地區醫師的處置模式差異顯著。我國全國性的醫師臨床處置模式不明。

- C. PMMA 骨水泥在骨科應用的首次成功案例，為 1960 年英國骨科醫師 Sir John Charnley 藉由硬化的 PMMA 骨水泥，成功地固定金屬股骨頭人工關節之全髖關節置換手術。1970 年代，美國食品藥物管理局正式核准 PMMA 骨水泥用於髖關節或膝關節置換手術。到了 1980 年代中期，始進行了第一例「注射用」PMMA 骨水泥之經皮椎體成形術。在 2003 年，美國食品藥物管理局則首次核准含抗生素(tobramycin)之骨水泥上市。值得注意之處是，在 2001 年歐美國法規單位正式核准「脊椎骨水泥」用於經皮椎體成形術之前，當時臨床醫師以「調整成分後之一般 PMMA 骨水泥」用於經皮椎體成形術，係屬「仿單外使用(off-label use)」的情況。

市售骨水泥之主成分雖然多為 PMMA，但是，不同品項之化學物質組成不盡相同，使得這些 PMMA 骨水泥會有不同的物理特性，如黏度、放熱之溫度、力學特性。經過多年的基礎研究結果，眾人瞭解到許多因素都可能影響骨水泥的使用時限和應用結果，包括其化學成分、孔隙、黏度、是否添加抗生素和遮光劑、骨水泥的混合方法、滅菌情況、室溫、濕度等。

- D. 製作「抗生素骨水泥(ALBC)」的概念，最早在 1970 年提出，用以預防關節置換術後之深層組織感染。人工關節周邊關節感染(PJI)即指「涉及人工關節與關節周圍組織的感染」，為關節置換手術的一項嚴重併發症。關節置換術後是否發展出

^{ddd} 此一部份的問題，包含「骨水泥的黏度高低」、「是否添加抗生素對於骨水泥凝固後的機械密度的影響」、「混合骨水泥的方式」等。

^{eee} 分為「以骨水泥方式固定」與「以無骨水泥方式固定」兩種。

^{fff} 另外尚有羧基磷灰石、磷酸鈣、硫酸鈣、生物玻璃等不同成分之骨水泥，或者混合成分的骨水泥。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PJI 感染，會受到病人、手術與醫院各項因素的影響。

「抗生素骨水泥」為其中一種預防和治療 PJI 感染的方法。「抗生素骨水泥」的取得有廠商事先混合好之市售商品以及醫師於術中製作兩種方式，包含高低兩種劑量、單方與複方兩類。而其臨床效益受到「抗生素種類的選擇」、「抗生素的含量」、「混合抗生素與骨水泥的方式」、「抗生素釋出的時間」等多個因素影響。

針對「抗生素骨水泥」在臨床作為預防 PJI 感染的應用，治療指引與各國醫師的看法各有不同。

美國骨科醫學會(AAOS) 2019 年版指引，基於臨床實證資料的實證等級低，且現有實證資料無法顯示抗生素骨水泥得以降低全膝關節置換手術或全髖關節置換手術病人的 PJI 感染風險，所以，不建議醫師常規使用抗生素骨水泥，並敦促進行試驗設計良好之隨機分派試驗以驗證其臨床效益。

AAOS 指引中提及，使用廠商市售的「抗生素骨水泥」用以預防全髖關節置換術和全膝關節置換術後感染的情況，雖然在北美洲與全球皆有使用，不過使用的普及度差異懸殊。北美洲的使用率低於 50%，歐洲的使用率則超過 90%。導致這種情形的可能原因，除了不同研究獲得方向不一致的結果之外，在原本的 PMMA 骨水泥中額外加入抗生素的成分，將對其機械結構特性造成影響，骨水泥釋放高劑量抗生素可能造成的全身毒性、可能出現抗生素的抗藥性、特定抗生素可能產生過敏反應等，都會讓醫師慎重權衡其預防 PJI 感染的優點與可能造成急性腎損傷等缺點。

然而，2018 年人工關節周邊關節感染(PJI)的國際共識會議則認為，在進行初次關節置換術時是否也需要使用抗生素骨水泥，實證資料仍未十分明確，但是與會醫師認為，應在關節再置換手術特別是因為感染導致人工關節需要再置換時，使用抗生素骨水泥。抗生素的種類與劑量由醫師依病人病況判斷。對於不同廠牌 PMMA 骨水泥的抗生素釋放狀況，雖然目前有部分體外試驗比較不同骨水泥的表現差異，但是，尚無任何用於人體之臨床試驗驗證這個問題。惟多數與會醫師皆認為，不同廠牌(成分)之 PMMA 骨水泥，對於關節置換術後之 SSI 或 PJI 感染發生率並沒有明顯差異。

如果從法規單位的角度來看，雖然，在 1980 年代，全球即開始較為廣泛地使用含有抗生素的骨水泥，但是，直到 2003 年，美國食品藥物管理局始首次核准含 tobramycin 廣譜抗生素骨水泥上市(Simplex P[®])。當年度共有 Simplex P、DePuy 1、Palacos G 等三項低劑量之抗生素骨水泥在美國上市，時至今日，美國食品藥物管理局未再核准任何複方類型之抗生素骨水泥，而高劑量之抗生素骨水泥的配方，皆係由經驗法則加以確認。目前我國所核准之含抗生素 PMMA 骨水泥皆為美國已核准者，而美國尚未上市之含複方抗生素骨水泥，我國則已有一個品項

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

上市，惟尚未獲得健保給付。值得注意之處是，截至目前為止，美國食品藥物管理局僅核准抗生素骨水泥用於因感染需進行之關節再置換手術，如若用於初次關節置換術則屬於「仿單外使用」。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大(CADTH)

2021年1月16日在CADTH網頁，鍵入關鍵字“bone cement”後，共獲得20筆資料。經過逐筆資料標題與內容閱讀後，共有5篇「快速回應(rapid response)」文章與本案之研究主題較相關。

其中，3篇[78-80]發表在2008年至2015年間的快速回應文章，重點呈現「抗生素骨水泥用於首次膝關節置換或髖關節置換的臨床效益與成本效益表現」，前後三次快速系統性文獻回顧的評估結果。總結來說，臨床實證資料多受限於異質性和缺乏干擾因子(confounders)校正的問題。雖然，少數的實證資料呈現出，使用抗生素骨水泥後，病人的術後低感染率和低抗藥性，但是，較多的研究結果卻認為，一般骨水泥的表現與抗生素骨水泥的表現沒有差異。或許，與其他的關節置換術抗感染方式^{sss}所需支出的費用相比，抗生素骨水泥可以提供在費用方面的好處，但是，基於臨床相對效益的比較結果具不確定性，解讀此一優點時應謹慎。

另外兩篇[15, 81]與「脊椎骨水泥」較相關的快速回應文章，重點呈現「以椎體後凸成形術(ballon kyphoplasty)處置脊椎壓迫性骨折」的臨床效益與成本效益評估。根據系統性文獻回顧或統合分析的研究結果，整體而言，椎體後凸成形術的表現與經皮椎體成形術的臨床表現大致相當，但表現優於傳統療法。椎體後凸成形術額外還有恢復椎體塌陷高度的好處。在歐美國家進行椎體後凸成形術是符合成本效益的，在加拿大的情況則未知。

2021年1月25日在PubMed之電子資料庫文獻搜尋步驟中，發現一篇[82]由安大略省健康品質機構(Health Quality Ontario)在2016年，於其醫療科技評估期刊”Journal: *Ontario Health Technology Assessment Series*”發表的醫療科技評估報告，主題為「椎體整形術(vertebroplasty 或 kyphoplasty)用於癌症相關椎體骨折處置之系統性文獻回顧」。研究結果顯示，這兩種術式都可以快速降低病患疼痛、減少他們服用止痛藥，並改善他們的步行能力，讓他們得以回歸日常活動。術後嚴重併發症罕見。

(2) 澳洲(MSAC)

2021年1月16日在MSAC網頁，鍵入關鍵字“bone cement”後，共獲得38筆資料，惟其中並未包含任何與本案相關之評估審議報告。如果更換關鍵字為“arthroplasty”，可以獲得2筆資料，亦非與本案相關資料。如果進一步更換關鍵字

^{sss} 例如手術室的環境管控與手術人員的無菌管控。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為“vertebroplasty”，則在獲得的 2 筆資料中，有 1 筆資料係提供會議主題為「因六週內之骨鬆性椎體骨折產生的嚴重疼痛所進行的椎體成形術」的相關會議資料。其中，包含兩份[83, 84]在“Public Summary Document”，呈現 2018 年 11 月、2019 年 3 月與 2020 年 4 月之審議會會議內容。

基於這兩份“Public Summary Document”主要探討椎體成形術的給付條件修改^{hhh}，與本案研究主題較不相關，故此處予以略過。惟自這兩份報告中我們瞭解到，澳洲目前給付椎體成形術的費用為 700 澳幣，於術中可能用到之骨水泥與其給付價格如附錄表三所示。另外，我們亦將澳洲衛生部給付之人工關節清單[85]中，與骨水泥相關品項的資訊一併列於附錄表三中以供參考。

(3) 英國(NICE)

2021 年 1 月 18 日在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“bone cement”後，共獲得 13 筆資料。其中，有兩份醫療評估報告探討「以椎體整形術(PVP & BKP)處置骨鬆性椎體骨折(TA279)[86]」以及「以全髖關節置換術和股骨頭表面置換術處置末期髖關節炎(TA304)[87]」與本案較相關。如果更換關鍵字為“arthroplasty”，則可以獲得 33 筆資料。除前述兩份醫療科技評估報告外，並無其他與本案相關之報告可以參考。如果進一步更換關鍵字為“vertebroplasty”，則獲得 10 筆資料。除前述之醫療科技評估報告外，並無其他與本案相關之報告可以參考。

「以全髖關節置換術和股骨頭表面置換術處置末期髖關節炎(TA304)」報告中，並未對骨水泥單獨進行討論，手術使用的骨水泥價格皆為包含混合系統者，與我國臨床情境不同參考價值低，故而，此處予以略過。

執行「以椎體整形術(PVP & BKP)處置骨鬆性椎體骨折(TA279)」評估的實證資料審閱小組(evidence review group, ERG)，在其評值報告中提到，使用不同成分骨水泥也可能會影響手術結果，並列出兩篇發表於 2008 年與 2012 年的隨機分派試驗研究。基於這兩篇研究與本案主題較相關，以下將重點摘要以供參考：

表 9、兩篇比較不同骨水泥用於脊椎成形術的手術結果

作者/年代	術式*	人數	骨水泥比較品	試驗結果
Syed et al 2012 [88]	VP	256	Cortoss 骨複合材料 PMMA 骨水泥 (Spineplex)	多中心試驗比較 Cortoss 與 PMMA 骨水泥在減輕病人術後 24 個月時的疼痛情況。研究結果顯示，Cortoss 的表現整體而言不劣於 PMMA 骨水泥。術後三個月的疼痛減輕達統計顯著、術後兩年的疼痛改善狀況維持或功能改善達統計顯著，兩組受試者出現與醫材相關之嚴重不良事件發生率皆為 4.3%，沒有致死事件發生。

^{hhh} 提案單位 Interventional Radiology Society of Australasia 學會主要建議，修改給付椎體成形術由原本的「骨折後六週內」改為「骨折後三週內」。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

作者/年代	術式*	人數	骨水泥比較品	試驗結果
Anselmetti et al 2008 [89]	VP	60	高黏度 Confidence Type I 低黏度 Mendec Spine	單一中心 60 位因為良惡性病灶而接受椎體成形術的病人，與使用低黏度脊椎骨水泥(Mendec Spine)相比，使用高黏度骨水泥(Confidence)具統計顯著降低靜脈滲漏率(8.2% vs. 41.3%)，但是，椎間盤滲漏率兩組表現沒有差異。

* VP: vertebroplasty ; KP: kyphoplasty

此外，在電子資料庫文獻搜尋過程中，我們搜尋到一份[90]由英國國家衛生研究院(National Institute for Health Research, NIHR)在 2016 年發表的醫療科技評估報告，研究主題為「降低初次髖關節置換術後之感染風險的方案 – 一項立基於系統性文獻回顧的成本效益模型研究」。部分內容亦表列了當時英國國民健康署(National Health Service, NHS)已給付的骨水泥價格，如附錄表四所示。值得注意之處是，如果抗生素骨水泥作為預防之用，則其給付價格將打七折。另外，當時 NHS 已給付 9 種「一般骨水泥」、12 種「抗生素骨水泥」。因為，NHS 沒有每個品項的年使用量，所以，假設每次髖關節置換術需要 120g 骨水泥ⁱⁱⁱ，每位病人的手術都使用三包骨水泥，而且每種骨水泥的使用頻率相同。附錄表四所示的每項骨水泥價格皆為在前述假設下推估出來的平均值。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

針對一項新穎醫材進行評估，基於不同的角度切入，會有不同的評估目的與實證資料需求。政府法規單位(如美國食品藥物管理局)的評估，主要聚焦在這項新穎醫材的安全性和有效性(technical effectiveness/clinical effectiveness)；醫療保險業務單位(如美國的醫療保險和補助服務中心[Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS]、英國的國民健康署[National Health Service, NHS]等)的評估ⁱⁱⁱ，則想要探究這項新穎醫材的臨床相對效益^{kkk}與成本效益結果[91]；如果是學術單位的研究人員，他們的興趣則比較聚焦於一項新的治療「概念」在不同的評估指標下，它的有效性與相對效益表現。

針對政府法規單位，廠商需要提供的資料，主要為醫材的技術性能(technical performance)、安全性表現類比目前已獲得上市許可適應症的產品，並獲得相近(或較優)的結果；針對醫療保險業務單位，廠商則需要蒐集提案產品與目前已給付用於同處置地位(place in intervention)的對照品的相對效益與成本效益結果，如圖 10 所示。

ⁱⁱⁱ 其中，80g 用於股骨柄固定、40g 用於髖關節髖臼杯固定。

ⁱⁱⁱ 主要為醫療科技評估(health technology assessment, HTA)組織進行的評估。

^{kkk} 包含相對安全性的評估。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

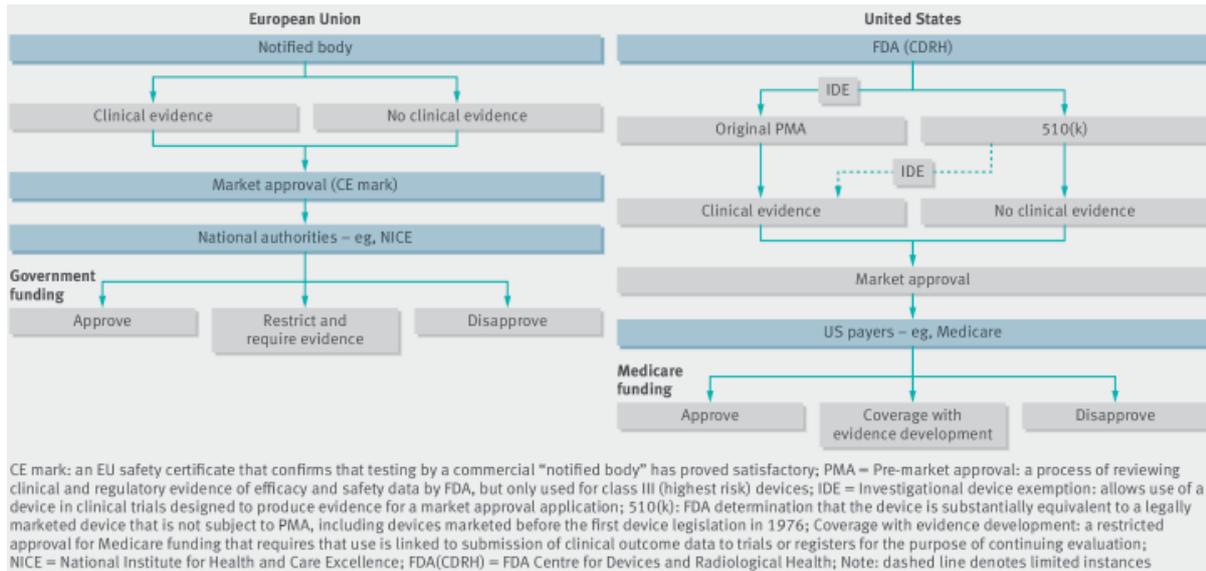


圖 10、歐洲與美國對於侵入性醫材的上市審核與政府單位給付流程概況[92]

以本案的評估主題「骨水泥」為例，在法規單位(USFDA)的審議資料中我們可以看到，一項擬上市的骨水泥的機械強度(mechanical strength)、黏度等特性與已上市某些品項的「相似性」報告^{III}[95]；在醫療保險業務單位的評估，無論是正式的醫療科技評估報告抑或是快速回應報告，皆係針對使用骨水泥的術式進行評估，其中，包含觀察同處置地位(place in intervention)不同醫材的使用與手術結果的關係，並輔以(本國或外國)登錄系統數據進一步驗證臨床實際使用情況[91]。

針對本案所欲探討之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」，基於執行案件時間有限，對於各項骨水泥之機械特性類的研究，將直接援引健保署所提供之廠商資料。本報告進行之快速系統性文獻搜尋步驟，將聚焦在各項「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」之臨床使用的相對效益文獻搜尋。惟基於這兩類骨水泥的相對效益研究可能並不多，所以，我們的搜尋範圍亦納入使用這些骨水泥的不同術式的相對效益比較研究。此外，為避免未進行隨機分派臨床試驗之骨水泥沒有相對效益比較對象，我們將彙整 USFDA 的體外試驗報告中，具有相對效益之對照品骨水泥品項，並綜整各國之登錄系統數據，以瞭解各國的臨床使用情況。

本報告用於搜尋 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議醫材給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

^{III} 1999 年 10 月間，USFDA 宣告將用於髖、膝等關節之 PMMA 類骨水泥，由原本的「第三類醫材(Class III)」需要進行上市前審核(premarket approval)，轉為「第二類醫材(Class II)」的特別管轄(special control)，並於 2002 年公告指引[93]。至 2004 年 10 月間，又公告與椎體整形術相關醫材之臨床試驗考量要點[94]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

搜尋條件	「抗生素骨水泥」	「脊椎骨水泥」
Population	<u>納入條件</u> ： 接受全髖關節置換/再置換手術的病人 接受全膝關節置換/再置換手術的病人 <u>排除條件</u> ： 接受肩、肘、腕等其他關節置換或再置換手術的病人 接受全髖/膝關節置換或再置換手術的未成年病人	<u>納入條件</u> ： 接受椎體整形手術的病人 (包含 vertebrplasty & kyphoplasty) <u>排除條件</u> ： 接受椎體整形術之未成年病人
Intervention	在 TKA 與 THA 手術時使用[PMMA 抗生素骨水泥] 在 TKR 與 THR 之關節再置換手術使用 [PMMA 抗生素骨水泥] (術前/後有給予或未給予全身性抗生素)	在 PVP 或 PKP 手術時使用[脊椎骨水泥]填充椎體 在 PVP 或 PKP 手術時使用[骨泥]填充椎體 (術前/後有給予或未給予全身性抗生素)
Comparator^{mmmm}	不同成份 PMMA 骨水泥含相同抗生素 (術前/後有給予或未給予全身性抗生素)	未設定 (術前/後有給予或未給予全身性抗生素)
Outcome	未設定	未設定
Study design	隨機分派試驗 系統性文獻回顧/統合分析類文獻	隨機分派試驗 系統性文獻回顧/統合分析類文獻

針對本案的兩個研究方向「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」，依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等電子資料庫，於 2021 年 1 月 13~26 日，分別以 (bone cement)、(antibiotic)、(infection)、(arthroplasty)、(vertebroplasty)、(kyphoplasty)、(bone)、(各項骨水泥之英文商品名^{mmn})做為關鍵字^{ooo}，並使用各種關鍵字的醫學主題詞(Medical Subject Headings, MeSH)組合，搜尋以英文發表、研究對象為人類、具全文之相對效益文獻，無發表年代限制。搜尋策略請見附錄表五。

(2) 搜尋結果

^{mmmm} 雖然骨水泥的主成分有多種，但是仍以 PMMA 骨水泥為大宗。基於時間有限，本次文獻搜尋之對照品，主要聚焦在 PMMA 成份之抗生素骨水泥、脊椎骨水泥或骨泥。在關節置換術時也可能使用到的 PMMA spacer (或過去曾經使用的 beads)相關文獻未納入；在椎體整形術時可能會使用(除骨水泥外)的較新穎醫材(如支架、千斤頂、鈦植入物等)，在灌入骨水泥後的手術結果相關文獻亦未納入。

^{mmn} 本案探討之骨水泥之商品名為 Simplex P with tobramycin、Hi-Fatigue G、Refobacin、Palacos、Cemex Genta ID Green、Vancogenx 等抗生素骨水泥，以及 Cortoss、Cohesion、Osteopal V、Osteopal Plus、Osteopal G、CMW 1/2/3、CMW 1/2/3 Gentamicin、Confidence、Spine-Fix、Opacity、F20 PMMA、High V+、Mendec、OsseoFix+、BonOs、XeliteMed BondFix、Barclay、Strong、Linli 等脊椎骨水泥。

^{ooo} 基於執行本案兩個研究主題的時間極為有限，我們只能先以最常見的關鍵字進行文獻搜尋步驟，無法廣泛測試各種可能的關鍵字。舉例來說，很多早期發表的文獻標題可能並沒有“antibiotic”此一關鍵字，而是以該次試驗所使用的抗生素(如 cefuroxime)作為標題。為避免漏失太多與抗生素骨水泥相關的文獻，將合併“bone cement”與“infection”在三大電子資料庫再進行一次文獻搜尋。除此之外，也將以本案探討之各項骨水泥廠牌名在三大電子資料庫再搜尋一次。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

A. Cochrane Library

(A) 「抗生素骨水泥」

2021年1月13日在Cochrane Library網頁，鍵入關鍵字“bone cement”與“antibiotic”後，共獲得163筆資料，包含17筆Cochrane Review資料、7筆Cochrane Protocols資料與120筆臨床試驗類文獻資料。

2021年1月21日在Cochrane Library網頁，我們以本案探討之抗生素骨水泥商品名與“bone cement”合併搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者，新增2篇隨機分派試驗文獻。

(B) 「脊椎骨水泥」

2021年1月25日在Cochrane Library網頁，鍵入關鍵字“bone cement”與“vertebroplasty”或“kyphoplasty”後，共獲得50筆資料，包括1筆Cochrane Review資料、49筆臨床試驗類文獻資料。

2021年1月25日至26日在Cochrane Library網頁，我們以本案探討之脊椎骨水泥商品名與“bone cement”合併搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者後，並未新增文獻。

B. PubMed

(A) 「抗生素骨水泥」

2021年1月13日在PubMed網頁，鍵入關鍵字“bone cement”與“antibiotic”後，共獲得391筆資料。其中，包含系統性文獻回顧/統合分析類文獻14篇、隨機分派臨床試驗類文獻14篇。之後，更換關鍵字“infection”，則可獲得系統性文獻回顧/統合分析類文獻17篇、隨機分派臨床試驗類文獻14篇。

另一方面，我們以本案探討之抗生素骨水泥商品名合併“bone cement”再次搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者，新增Hi-Fatigue G 1篇、Refobacin 1篇、Palacos 6篇、Cemex 1篇。

(B) 「脊椎骨水泥」

2021年1月25日在PubMed網頁，鍵入關鍵字“bone cement”與“vertebroplasty”或“kyphoplasty”後，共獲得107筆資料，包括47筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻資料、60筆隨機分派臨床試驗類文獻資料。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2021 年 1 月 25-26 日在 PubMed 網頁，我們以本案探討之脊椎骨水泥商品名合併“bone cement”再次搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者後，並未新增文獻。

C. Embase

(A) 「抗生素骨水泥」

2021 年 1 月 13 日在 Embase 網頁，在「PICO Search」之「Medical device」方法下，鍵入關鍵字“antibiotic bone cement”後，共獲得 696 筆資料。其中，包含系統性文獻回顧/統合分析類文獻 22 篇、隨機分派臨床試驗類文獻 14 篇。

2021 年 1 月 21 日在 Embase 網頁，我們以本案探討之抗生素骨水泥商品名合併“bone cement”再次搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者，新增 1 篇系統性文獻回顧。

(B) 「脊椎骨水泥」

2021 年 1 月 25 日在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“bone cement”與“vertebroplasty”或“kyphoplasty”後，共獲得 2466 筆資料，包括 75 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻資料、85 筆隨機分派臨床試驗類文獻資料。

2021 年 1 月 25 日至 26 日在 EMBASE 網頁，我們以本案探討之脊椎骨水泥商品名合併“bone cement”再次搜尋相對效益文獻。在排除與上述搜尋結果重複者後，並未新增文獻。

(3) 實證資料彙整

2021 年 1 月 13 日至 26 日間，我們在 Cochrane Library、PubMed、Embase 三大電子資料庫中，針對本案探討的兩大類醫材「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」，以不同關鍵字與醫學主題詞(MeSH)組合進行臨床相對效益研究之快速文獻搜尋步驟。共搜尋到隨機分派臨床試驗類文獻 36 篇、系統性文獻回顧/統合分析類文獻 15 篇、各國登錄系統分析數據相關文獻/年報 23 篇。排除的文獻皆為非探討相對效益之研究。舉例來說，與「抗生素骨水泥」相關的文獻中，我們排除主題為「探討抗生素的劑量、不同種類的抗生素特性、單方與複方的差異」、「探討骨水泥的黏度高低對於混合均勻程度的影響以及對於骨水泥機械強度的影響」、「抗生素釋放的動力學」等，或者，研究對象為「含抗生素之骨水泥珠(cement beads)」、用於關節再置換術之一、二階段手術中間之「含抗生素之骨水泥間隔層(spacer)」、「非 PMMA 成分之骨水泥」等；與「脊椎骨水泥」相關的文獻中，我們排除主題為「新式椎體擴張器(如 implantable titanium vertebral augmentation device)」、「使用骨填充網袋(bone-filling mesh container)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

處置」、「使用支架(stent)擴張椎體」、「非 PMMA 成分之骨水泥(如磷酸鈣骨水泥)」、「不同椎體成形術之執行方式(unilateral vs. bilateral)」等文獻。

經過摘要與全文概略閱讀後，共有 57 篇文獻被納入彙整^{PPP}。其中，包含隨機分派臨床試驗類文獻 27 篇、系統性文獻回顧/統合分析類文 7 篇、各國登錄系統分析數據相關文獻/年報 23 篇。我們將分「相對療效實證資料」、與「各國登錄系統數據」等兩個面向彙整所有納入的文獻。然而，基於極為有限的執行案件時間，我們的系統性文獻搜尋步驟並不完整，也無法進行文獻品質評估步驟；解讀醫材類實證資料時，尚需考量使用醫材的手術方式亦會影響評估結果等問題，茲重點說明如下，並建議讀者在解讀或外推本報告的快速文獻搜尋結果時，宜謹慎。

- A. 在進行文獻搜尋過程中，我們瞭解到，不同國家、不同醫院在骨水泥中選擇添加的抗生素種類不盡相同。本次快速文獻搜尋步驟，並未將單一抗生素之成分作為關鍵字進行搜尋的最主要原因是，我們並不清楚國內各層級醫院不同醫師可能使用的抗生素種類有哪些。據此，有可能造成我們搜尋結果的疏漏。在有限的執行案件時間內，我們彌補的做法是，核對每篇納入文獻的參考文獻，查看是否有符合搜尋條件但先前並未納入的隨機分派試驗文獻。
- B. 囿限於研究時間不足，我們無法針對納入之文獻進行文獻品質評估步驟。重點彙整所有符合 PICOS 設定條件的文獻，僅為讀者一窺目前與本案研究主題相關的實證資料概況，並為未來進一步研究提供方向。

然而，與此同時，我們也應瞭解，與「藥品」之臨床試驗相比，進行一項「醫材」或「醫療術式」臨床試驗與解讀這些臨床試驗的困難性與複雜度更高。舉例來說，一項已上市醫材可能因為臨床實際使用經驗而不斷進行微調修改，而一項已上市藥品的化學結構如若更改，則會做為另一項新藥品上市。一項醫材的使用成效與「醫師選擇的手術方式與手術經驗」以及「外科團隊術前術後照護」息息相關，而藥品的治療成效評估則相對沒有這方面的問題。再者，在評估指標的選擇上，醫材本身的「體外試驗(in vitro)」數據與在人體使用的「手術」結果，應該如何看待，都是我們想要「逕行」從「手術」的臨床試驗結果比較不同醫材的相對效益時，不能不考量的重要問題⁹⁹⁹。

- C. 本案納入之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」文獻，皆為在不同國家、不同醫院進行的研究。以關節置換術使用的「抗生素骨水泥」為例，由臨床研究我們發現，歐洲地區與北美地區的醫師處置模式截然不同[40, 50, 96]。在我國缺乏手術登錄系統、健保資料庫數據無法參考^{TTT}的情況下，我國各層級醫院醫師的處置模式不明，故而，讀者解讀這些外國研究的彙整結果並試圖將之外推至我國

^{PPP} 進一步排除對照品非骨水泥之研究，或者，非本案主要探討之術式的研究。

⁹⁹⁹ 以骨水泥的體外試驗來說，骨水泥在「一般常溫」下做的機械強度試驗，和骨水泥置入人體後的結果即會有所變化。

^{TTT} 與骨水泥相關的健保資料庫數據有幾項不確定性。舉例來說，目前尚未健保給付之「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」並非每間醫院「必須」每次向健保署申報時的必填項目，所以，臨床實際使用的(項目)比例高低無法確認。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

全國臨床實務時，宜謹慎。

(A) 相對療效實證資料

(a) 抗生素骨水泥

針對「抗生素骨水泥」用於全關節置換術(TJA)的相對效益文獻，我們在三大電子資料庫的快速文獻搜尋步驟，共找到 18 篇^{sss}[99-116]發表於 1987~2019 年間的隨機分派試驗類文獻，以及 14 篇[45, 117-129]發表於 2005~2020 年間的系統性文獻回顧類文獻，其研究主題與本案相關。基於有限的時間，此處僅彙整與本案研究商品有關的 14 篇隨機分派試驗類文獻、6 篇發表於 2018~2020 年間的系統性文獻回顧類文獻。總結來說，我們可以獲得以下四項重點資訊：

◆ 已發表文獻之研究主題

Martinez-Moreno 等人[53]在 2017 年發表的系統性文獻回顧研究顯示^{ttt}，與「抗生素骨水泥」做為全關節置換術預防用途的相關研究，研究主題涵蓋有「相對效益評估」、「抗生素的種類、劑量、單方、複方的選擇」、「骨水泥類型(如低黏度或高黏度)不同的差異」、「混合骨水泥與抗生素的方式探討」、「抗生素由骨水泥中釋放出來的動力學表現」等。

◆ 已發表文獻之數量比較

如果比較不同骨水泥商品已經發表的各類研究文獻數量，Veronika 等人[130]在 PubMed 搜尋 2018 年 1 月 15 日之前發表的文獻，共納入 178 篇文獻。其中，Heraeus Medical 公司發表的文獻最多(140 篇)，其次為 Stryker 公司(17 篇)、Depuy Synthes 公司與 Biomet 公司皆發表 9 篇文獻^{uuu}。如果從個別品項來看，則以 Palacos 骨水泥的文獻最多(136 篇)、Simplex 居次(17 篇)^{vvv}。

◆ 14 篇「隨機分派試驗」類文獻的結果

本報告在三大電子資料庫進行的快速文獻搜尋結果，與 Veronika 等人的研究結果相近。我們納入彙整的隨機分派試驗文獻，以 Simplex 7 篇最多、Palacos 6 篇居次，其他尚有 Optipac 1 篇、Palamed 1 篇、Hi-Fatigue 1 篇、Refobacin 1 篇^{www}。這些文獻的重點內容如附錄表六所示。

彙整的 14 篇隨機分派研究源自瑞典(3)、挪威(1)、西班牙(2)、荷蘭(1)、丹麥(1)、

^{sss} 另外尚有 CMW 骨水泥合併 cefuroxime 使用之文獻兩篇，分別發表於 1987 年[97]與 1990 年[98]。CMW 合併 cefuroxime 為醫師自行混合之骨水泥，與本案主題不符故予以排除。

^{ttt} 作者係在 PubMed 搜尋 2016 年 6 月 9 日前以英文發表的研究。

^{uuu} Tecres 公司(3 篇)、Zimmer 公司(2 篇)、Smith & Nephew 公司(1 篇)與 DJO 公司(1 篇)發表的文獻數皆少於 5 篇[130]。

^{vvv} CMW (9 篇)、Refobacin (8 篇)、Palamed (3 篇)、Cemex (3 篇)、High Fatigue (2 篇)、Copal (1 篇)、Optipac (1 篇)、Versabond (1 篇)、Cobalt (1 篇)、Smartset 與 Smartmix 皆沒有相關文獻發表[130]。

^{www} 同一篇文獻可能在計算試驗組骨水泥時算一篇，計算對照組骨水泥計數時算另一篇。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

美國(1)、加拿大(1)與台灣(4)等八個國家。從研究結果我們瞭解到，這些隨機分派試驗間的異質性大。其中，有八篇為骨水泥在全膝關節置換術(TKA)的應用、六篇在全髖關節置換術(THA)的應用，包含一篇為全膝關節再置換術的應用。執行手術的醫師人數在 1~14 人之間^{xxx}，病人數在 15~2948 人之間^{yyy}。各篇研究在手術前後大致皆給予病人全身性抗生素注射，惟施打模式與使用藥品、劑量不盡相同。各篇研究之主要評估指標(與定義)也不盡相同，大致可分為三個面向，即在術後不同時間點，進行「人工關節之影像學與功能性評估」、「人工關節感染評估」以及「病人問卷結果分析」等。對照組包含「一般骨水泥(8)」、「抗生素骨水泥(4)」以及「無骨水泥之人工關節固定(2^{zzz})」等三種。

六篇^{aaaa}骨水泥在 THA 手術的使用結果大致顯示，在股骨柄位移情況、PJI 感染比例或病人生活品質等指標的評估，「抗生素骨水泥」的表現較「一般骨水泥」為佳，不同成分之「抗生素骨水泥」的表現相近，「無骨水泥之人工關節固定」方式較適用於年輕患者。

八篇骨水泥在 TKA 手術的使用結果則未獲得方向一致的結果。其中一篇 2013 年發表受試者人數為 2948 人的研究結果^{bbbb}，並未支持在全膝關節置換術全面性的使用「抗生素骨水泥」^{cccc}，並建議進行臨床試驗探討「抗生素骨水泥」是否適用於高風險病人群。惟一篇由台灣 Chiu 等人在 2001 年發表的 78 人研究結果顯示，含 cefuroxime 骨水泥可以有效預防糖尿病人在初次 TKA 術後的 PJI 感染。

◆6 篇[45, 117-119, 124, 125]「系統性文獻回顧」類研究的結果

在六篇發表於 2018~2020 年間的系統性文獻回顧類文獻中，有三篇[117-119]的研究主題同時針對膝關節置換術與髖關節置換術中，使用抗生素骨水泥的效益進行評估，另外三篇[45, 124, 125]則僅針對膝關節置換手術使用抗生素骨水泥進行探討。

各篇研究使用的電子資料庫、納入文獻的標準、評估指標的項目與定義都有差異^{dddd}。各篇研究納入分析的文獻數在 8~37 篇之間，總分析人數在 6,507~1,161,292 人之間。主要納入之隨機分派試驗的研究人數大部分偏少。

總結來說，納入之六篇系統性文獻回顧的分析結果方向並不一致。其中，三篇研究主題為「抗生素骨水泥」用於全膝關節置換術(TKA)的文獻，有兩篇的研究結果並未顯示此類骨水泥可以降低病人術後之 PJI 感染比例，另外一篇則建議探詢

^{xxx} 其中，有 3 篇文獻的執行手術醫師數未知、3 篇的醫師數為 1 人。

^{yyy} 有 9/14 篇的病人數小於 100 人。

^{zzz} 一篇為 THA 手術、一篇為 TKA 手術。

^{aaaa} 受試者總人數為 2041 人。

^{bbbb} 另外 7 篇研究之受試者總人數為 790 人。

^{cccc} 在手術前後已給予病人全身性抗生素的情況下，全膝關節置換術使用含 erythromycin 與 colistin 骨水泥，並未降低病人術後之感染情況(對照組使用一般骨水泥)。

^{dddd} 其中僅有一篇研究所分析者皆為隨機分派試驗類研究。各篇文獻於電子資料庫搜尋文獻之文獻發表時間，「全膝關節置換術」為 2020 年 1 月 6 日之前發表者，「全關節置換術」為 2019 年 11 月 28 日之前發表者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用於高風險病人是否會有更好的效益；三篇研究主題為「抗生素骨水泥」用於全關節置換術(TJA)的文獻，雖然也有兩篇文獻認為在全關節置換術時使用抗生素骨水泥，可能可以降低病人術後的 PJI 感染比例，但是，也有兩篇研究建議須進一步以較佳研究設計、較多受試者之臨床試驗來確認抗生素骨水泥的臨床效益。

目前，針對抗生素骨水泥在全關節置換術的應用，相關臨床試驗尚未將下列各項因素做為干擾因子(confounding factors)納入評估指標分析，是目前實證資料的侷限之一[117]：

- 骨水泥加入抗生素的種類與劑量
- 不同廠牌骨水泥之間的比較
- 骨水泥的混合方法與填充方式
- 給予全身性抗生素的時間點、藥品種類與劑量
- 手術室的設備、手術方式、麻醉方法、手術時間長短
- 人工關節的差異

(b) 脊椎骨水泥

針對「脊椎骨水泥」用於椎體整形術(PVP & BKP)的相對效益文獻，我們在三大電子資料庫的快速文獻搜尋步驟，共找到 18 篇[88, 89, 131-142]發表於 2006~2019 年間的隨機分派試驗類文獻，以及 1 篇[143]發表於 2018 年的系統性文獻回顧類文獻之研究主題與本案相關。基於有限的時間，此處僅彙整完全符合 PICOS 設定且為本案研究品項之 13 篇^{eeee}隨機分派試驗類文獻與 1 篇系統性文獻回顧類文獻。隨機分派臨床試驗文獻的重點內容如附錄表七所示。總結來說，我們可以獲得以下兩項重點資訊：

◆ 13 篇「隨機分派試驗」類文獻的結果

納入之 13 篇隨機分派臨床試驗類文獻涵蓋的品項有 Osteopal V (4)、Cortoss (3)、Vertebroplastic (1)、Mendec (1)、Confidence (4)等五種^{ffff}。其中，有 4 篇為 Confidence 分別與 Osteopal V (2)、Vertebroplastic (1)及 Mendec (1)相互比較的試驗。而 Cortoss 的 3 篇文獻包含 1 篇隨機分派試驗與 2 篇次族群分析結果。

彙整 13 篇文獻共包含 7 項隨機分派試驗。由這些研究我們瞭解到，不同試驗間的異質性強。研究主題包含「對比不同黏度脊椎骨水泥分別用於不同術式的表現差異」、「同一術式比較不同黏度脊椎骨水泥的表現差異」、「同一術式比較不同黏度脊椎骨水泥用不同寬度套管灌注的表現差異」、「非 PMMA 脊椎骨水泥(Cortoss)與 PMMA 脊椎骨水泥用於同一術式的表現差異」等。對照組包括藥物治療。雖

^{eeee} 排除一篇研究主題非本案探討之脊椎骨水泥(Simplex)。再者，Osteopal G 之研究為單臂(single-arm)之臨床試驗，雖非屬隨機分派臨床試驗，但為前瞻性研究故亦摘要其重點內容以供參考，惟以淺色字體呈現以示差異。

^{ffff} Osteopal G 有 1 篇前瞻性單臂臨床試驗。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

然，大部分病人皆因骨質疏鬆性椎體骨折接受手術處置，但是，不同試驗病人先前接受藥物治療無效的時間長短不一^{eeee}。部分試驗收納病人有年齡限制，也有試驗僅納入當次椎體骨折數超過3個椎體的病人。

總結來說，由這些研究我們大致知曉：

- 1項^{hhhh}隨機分派試驗比較「以脊椎骨水泥填充椎體之椎體成形術」與「最適止痛藥」的研究結果顯示，術後兩週內，接受手術處置的病人有較快且顯著地脊椎活動與功能性改善。
- 4項ⁱⁱⁱⁱ隨機分派試驗比較「高黏度脊椎骨水泥」與「低黏度脊椎骨水泥」用於椎體成形術的表現差異，並未獲得方向一致的結果。有兩篇研究顯示脊椎骨水泥黏度不會影響手術結果，但是，另外兩篇研究則顯示使用高黏度骨水泥會有較少骨水泥滲漏的情況。
- 1項^{jjjj}隨機分派試驗研究則比較不同黏度脊椎骨水泥經由不同寬度套管灌入椎體的手術結果。分析顯示與「低黏度脊椎骨水泥經由較寬的套管灌入椎體」相比，將「高黏度脊椎骨水泥經由較窄的套管灌入椎體」，病人術後的肺動脈壓較低、肺栓塞預測值(D-dimer)也較低。亦即，骨水泥類型與套管的選擇也可能影響手術結果。
- 1項^{kkkk}隨機分派試驗比較「非PMMA脊椎骨水泥(Cortoss)」與「PMMA脊椎骨水泥(SpinePlex)」在椎體成形術的表現差異。分析大致顯示 Cortoss 的表現不劣於 SpinePlex。惟使用 Cortoss 脊椎骨水泥的病人，有術後較低再次出現椎體骨折的風險。

◆1篇「系統性文獻回顧」類研究的結果

一項系統性文獻回顧類研究的作者在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫搜尋2017年8月前發表的隨機分派試驗類文獻與(前瞻性或回溯性)世代追蹤研究。共納入2篇隨機分派臨床試驗文獻、5篇^{llll}世代追蹤研究，包含490位病人，處置712個椎體的結果。

統合分析結果顯示，在椎體整形術使用「高黏度脊椎骨水泥」，可以具統計顯著降低發生骨水泥滲漏的比例(risk ratio 0.38, 95%CI 0.29~0.51, P<0.00001)^{mmmm}。在

^{eeee} 藥物治療至少四週、六週或八週，不得長於6個月或1年。

^{hhhh} 納入34位病人，處置之椎體數不詳。

ⁱⁱⁱⁱ 納入病人數在32~107人之間，處置之椎體數在39~190個椎體之間。

^{jjjj} 納入52位病人，處置之椎體數超過260個。

^{kkkk} 納入256位病人，每位病人有1-2個椎體骨折。

^{llll} 包含3篇前瞻性研究、2篇回溯性研究。

^{mmmm} 高黏度脊椎骨水泥可以具統計顯著降低椎間盤附近之骨水泥滲漏(RR=0.45, 95%CI 0.45-0.80, P=0.007)，以及靜脈結構附近之骨水泥滲漏(RR=0.54, 95%CI 0.5-0.85, P=0.008)。但是，並未降低脊柱內(RR=0.48, 95%CI 0.19-1.23, P=0.13)或脊柱旁(RR=0.63, 95%CI 0.32-1.22, P=0.17)的骨水泥滲漏[143]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ODI、VAS 等病人自評之疼痛與功能性評估量表，以及骨水泥使用量、術後臨近椎體骨折的評估，「高黏度脊椎骨水泥」與「低黏度脊椎骨水泥」的表現相近。

(B)各國登錄系統數據

根據電子資料庫文獻搜尋、參考目錄文獻與 Google 網頁搜尋結果，我們共獲得源自於英國、美國、瑞典、西班牙、加拿大、北歐關節整形術協會ⁿⁿⁿⁿ、挪威、芬蘭、紐西蘭、澳洲、日本等十個國家和一個組織的 23 篇[35-37, 39, 40, 42-44, 145-159]全國性登錄系統文獻/年報(annual report)。這些文獻或年報所探究者，皆為膝關節置換術或髖關節置換術。茲摘要重點內容於附錄表八。

解讀這些國家的全國性登錄系統數據之前應瞭解到，上述國家除了有不同的公私立保險支付系統之外，歐洲與美洲地區醫師執行此類手術的方式也各自有其背景差異。例如，美國醫師在執行全或半髖關節置換術時，大部分以「無骨水泥方式固定人工關節」^{oooo}；而在骨水泥的選擇上，美國、紐西蘭等國僅在高風險病人手術時使用抗生素骨水泥^{pppp}，但是，芬蘭、英國等歐洲國家在全關節置換術時已常規使用抗生素骨水泥。亦即，這些分析數據可能會受到選擇性偏差(selection bias)的影響。此外，進行分析時，考慮納入或排除的變項不盡相同^{qqqq}，皆可能影響最後的分析結果。因此，解讀以下五點彙整結果時宜謹慎。

◆背景資料

23 篇登錄系統文獻中，共有 22 篇探討初次手術的結果、1 篇探討再置換手術的結果；有 10 篇單獨探討全髖關節置換手術的結果、6 篇單獨探討全膝關節置換手術的結果、7 篇同時探討髖關節與膝關節置換手術的結果。所有文獻分析的數據時間範圍在 1978~2019 年間，其中，有 4 篇的研究時間完全落於 2000 年之前，有 8 篇的研究時間落於 2000~2010 年間，有 8 篇的研究時間落於 2011~2019 年間。總分析人數有 2 篇小於 3000 人、9 篇人數在 10 萬人以內、6 篇人數在 10 萬~70 萬人之間^{tttt}。

◆不同國家的比較

由近三年發表的年報，包含「美國」AJRR 的全國登錄系統數據(2020 年版[159])、「英國」NJR 的全國登錄系統數據(2020 年版[145])、「澳洲」NJRR 的全國登錄系統數據(2020 年版[156])，以及「瑞典」SWAR 的全國登錄系統數據(2018 年版

ⁿⁿⁿⁿ Nordic Arthroplasty Register Association (NARA)創建於 2007 年，致力於改善植入手術(implant surgery)結果。第一階段任務已完成。其內容係分析 1995~2006 年間，源自挪威、丹麥、瑞典的 28 萬筆 THR 手術資料[144]。

^{oooo} 雖然，AAOS 建議對於年長者的髖關節骨折處置，應使用骨水泥方式固定股骨柄，但是，由登錄系統的分析結果仍可以看到，在 2018 年少於一半的股骨柄係以骨水泥方式固定[160]。

^{pppp} 多以「無骨水泥固定人工關節方式(cementless)」進行全關節置換術。

^{qqqq} 例如，某些分析完全排除術後出現感染之高風險病人(如抽菸或糖尿病病人)，某些分析也未將手術時間長短納入做為對於感染比例的影響因子，另外，也有某些分析排除可能有較高感染風險的人工關節(如金屬對金屬人工髖關節[metal-on-metal procedures])，或者，僅分析較常被使用的人工關節數據等。

^{tttt} 部分資料為各國關節置換術之年報，所以無法呈現總分析人數。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

[44])，我們瞭解到：

- 進行全髖關節置換手術時，病人以「骨水泥方式固定」人工關節的比例以美國最低(約 4%)、瑞典最高(約 60%)^{ssss}。對比於健保資料庫的分析結果，我國的情況(約 6%)^{tttt}與美國、日本(約 9%)^{uuuu}的情況相近。若從近五年的使用趨勢來看，我國與美國臨床醫師選擇以「骨水泥方式固定」人工關節的比例，皆呈現微幅上升趨勢^{vvvv}。
- 進行全膝關節置換手術時，病人以「骨水泥方式固定」人工關節的情況，美國、瑞典、英國、澳洲等國皆以此種固定方式為主，惟美、瑞兩國近五年來，使用「無骨水泥方式固定」^{wwww}人工關節的比例顯著揚升，澳洲則逐年下降^{xxxx}。在日本，則有超過八成的關節置換術^{yyyy}皆以「無骨水泥方式固定」^[157]。而台灣，目前並沒有「無骨水泥方式固定」的做法^{zzzz}。

◆手術結果不佳之骨水泥

在登錄系統之已發表文獻中，共有兩篇文獻提及手術結果較差之骨水泥。

- 一篇[152]在 2000 年發表、研究全髖關節置換術的挪威文獻中提及，基於長期研究結果，Boneloc 骨水泥^{aaaaa}與 CMW 3 骨水泥有較差的手術結果，該國已不再使用這兩項骨水泥。
- 一篇[36]英國研究結果顯示，除 Depuy SmartSet (HV)骨水泥與 CMW 3 G (HV)骨水泥有較高的再手術風險之外，其餘各廠牌骨水泥(無論是否含抗生素)的表現相近。骨水泥黏度或所含抗生素種類並未對再置換手術風險造成影響。

針對「CMW 3 骨水泥」的使用，在澳洲，根據 2020 年公告的年度報告，在全髖關節手術部分，於 2003 年之時，雖然 CMW 3 位列常用骨水泥之第十名^{bbbb}，但是在 2016~2019 年間，CMW 3 已未出現在前十名之常用名單中。在我國，CMW 骨水泥同一張仿單^{cccc}內，包含 CMW 1、CMW 2 與 CMW 3 等三個品項。健保

^{ssss} 英國約 34%、澳洲約 40%[161]。

^{tttt} 健保資料庫 2015~2019 年的數據。

^{uuuu} 根據 2018 年發表的研討會摘要數據[157]。

^{vvvv} 在我國，全髖關節置換術使用健保或自費骨水泥的比例由 2015 年 5% 上升至 2019 年 8%；而美國則由 3.5% 上升至 5.3%。惟我國之數據並非臨床實際使用情況，而為「有申報」者的使用情況。

^{wwww} 在美國，初次全膝關節置換術以「無骨水泥方式固定」人工關節的比例，由 2012 年的 1.9% 揚升至 2019 年的 9.9%。而以「混和方式固定(hybrid)」的比例，則由 2012 年的 3.7% 逐年下降至 2019 年的 2.5%[159]。

^{xxxx} 以「骨水泥方式固定」人工關節的比例，由 2003 年的 45% 逐年上升至 2019 年的 70%；以「無骨水泥方式固定」的比例，則由 2003 年的 25% 緩慢下降至 2019 年的 15%；以「混和方式固定」的比例由 2003 年的 30% 緩慢下降至 2019 年的 15%[161]。

^{yyyy} 包含 TKA、UKA 與 THA 等術式。

^{zzzz} 經由諮詢臨床醫師瞭解這種情況。造成這種情況的主要原因是相關醫材昂貴，已退出台灣市場。

^{aaaaa} 在電子資料庫文獻搜尋過程中，我們有找到一篇由 Nisson 等人[108]於 1998 年發表的隨機分派臨床試驗研究，針對 19 位在全膝關節置換術時，使用 Boneloc 或 Palacos 骨水泥的病人，觀察術後 2~5 年的結果。分析結果顯示，自術後三個月開始，使用 Boneloc 骨水泥固定人工膝關節的病人，在 X 光影像三維定位分析(raadiostereometry analysis, RSA)即已發現人工關節有位移現象，至術後 12 個月時，情況更為顯著。

^{bbbbbb} 常用名單前十名在 2003 年佔全年度骨水泥使用量的 93.5%，在 2016~2019 年皆佔全年度使用量的 98% 以上。

^{cccc} 亦為同一特材代碼。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

近五年的骨水泥使用量分析結果顯示，在所有關節置換術中，CMW 骨水泥的用量佔比呈逐年下滑趨勢^{dddd}。

針對「CMW 3 G」骨水泥的使用，在瑞典，全髖關節置換術使用 CMW 3 G 骨水泥的比例小於 1%，在澳洲，卻自 2003~2019 年間皆位列十大常用骨水泥名單之中。在我國，沒有上市 CMW 骨水泥含有抗生素的品項。

◆針對「全髖關節置換術」的分析結果

英國、北歐三國與挪威等國超過十年的分析結果指出，使用「抗生素骨水泥」可以降低術後 PJI 感染比例，效益較「一般骨水泥」為佳，但與「無骨水泥方式固定」的表現相近。然而，澳洲超過 20 年的分析結果卻呈現，「抗生素骨水泥」降低感染的效益始於術後 1.5 年，且術後 0~6 個月時，病人會有較高的再置換手術比例。日本分析 2013~2017 年間的累積再置換率，「抗生素骨水泥」與「一般骨水泥」的表現不具統計顯著差異；「無骨水泥方式固定」的累積再置換率較「骨水泥方式固定」為高，與歐洲的分析結果不同^{eeeee}。

在我國，根據健保資料庫的分析結果並諮詢多位臨床醫師後，我們瞭解到，國內醫師進行全髖關節置換術時，超過九成以「無骨水泥方式固定」人工關節^{ffff}。

◆針對「全膝關節置換術」的分析結果

英國、芬蘭、澳洲等三個國家的分析結果顯示，在初次置換術時使用「抗生素骨水泥」可以降低進行再置換術的風險；惟英國的另一項研究指出，在初次手術使用含 gentamicin 骨水泥，如果需要進行再置換手術時，有超過八成的風險會出現 gentamicin 抗藥性、超過四成會出現 methicillin 抗藥性的問題。

美國的研究結果顯示，在初次手術時使用市售「抗生素骨水泥」，並未降低感染風險，但是，對於糖尿病等有手術高風險的病人，則其表現較「一般骨水泥」為佳。加拿大的研究(術後兩年)與日本的研究(2013~2017)結果亦未顯現「抗生素骨水泥」的表現較「一般骨水泥」為佳的結果。紐西蘭追蹤一年的結果更顯示，初次手術時使用「抗生素骨水泥」，會增加病人術後感染的風險。

4. 療效評估結論

(1) 實證資料概況

A. 已發表文獻數量

^{dddd} CMW 骨水泥的申報量佔所有用於關節置換術的骨水泥申報量，由 2015 年的 6.71% 降至 2019 年的 2.68%。

^{eeeee} 日本 2006~2016 年的數據中，執行的全/半膝關節置換術與全髖關節置換術，有超過八成皆以「無骨水泥方式固定」人工關節。

^{ffff} 在諮詢臨床醫師後我們瞭解到，另外一成接受全髖關節置換術的病人中，有 7~8% 病人係以「混和方式固定」人工關節，剩餘者始以「骨水泥方式固定」人工關節。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

由廠商提供之本案研議商品實證資料與本報告之快速文獻搜尋結果綜整於附錄表九。經由該表我們可以初步瞭解，本案討論的各項骨水泥的體外試驗與隨機分派臨床試驗概況。

整體而言，在「抗生素骨水泥」部分，僅有 3/6 個品項有隨機分派臨床試驗，在「脊椎骨水泥」部分，則有 7/28^{eeee} 個品項具有隨機分派臨床試驗。大部分具有隨機分派試驗的骨水泥品項，其廠商皆有提供這些臨床試驗的資料。

如果未設定發表文獻類型，則所有已發表文獻中，以 Heraeus Medical 公司發表的文獻最多(140 篇)，其次為 Stryker 公司(17 篇)、Depuy Synthes 公司與 Biomet 公司皆發表 9 篇文獻。如果從個別品項來看，則以 Palacos 骨水泥的文獻最多(136 篇)、Simplex 居次(17 篇)。

B. 實證資料內容

本次快速系統性文獻搜尋結果綜整於附錄表十。針對「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」這兩個研究主題的實證資料概況，分別以「學會建議」、「USFDA 上市審核結果(體外試驗)」、「已發表文獻(隨機分派臨床試驗與系統性文獻回顧類研究)」、「各國登錄系統數據(上市後監測)」等面向呈現彙整結果。

針對「抗生素骨水泥」在全膝關節置換術(TKA)或全髖關節置換術(THA)的應用，無論是「不同學會的建議」、「多篇系統性文獻回顧類文獻的研究結果」抑或是「不同國家登錄系統的長期分析結果」，皆未獲得方向一致的結論。3/6 項有進行隨機分派臨床試驗的骨水泥(Simplex P with tobramycin / Hi-Fatigue G / Palacos R+G)，在各項評估指標的表現皆與對照組骨水泥的表現相近^{hhhhh}。惟其中僅 Simplex P with Tobramycin 骨水泥的臨床試驗的對照組骨水泥(Simplex P)為目前健保已給付者ⁱⁱⁱⁱ。3 篇源自台灣發表於 2001 年至 2009 年間的隨機分派臨床試驗，皆為探討[Simplex P 骨水泥混合 cefuroxime 或 vancomycin 抗生素]對比於[Simplex P 骨水泥]在全膝關節置換術的表現差異，與本案探討之抗生素骨水泥品項無關。

在文獻搜尋與彙整的過程中，我們發現歐洲國家的分析結果多半呈現出「抗生素骨水泥」的感染預防效益，但是，北美洲國家的分析結果卻未呈現出「抗生素骨水泥」與「一般骨水泥」的表現差異ⁱⁱⁱⁱ。這個結果也與 Pellegrini 等人[162] 去年發表的研究結果相同。

^{eeee} 其中，Confidence spinal cement system 脊椎骨水泥系統的隨機分派臨床試驗係由廠商提供。

^{hhhhh} 這些臨床試驗皆為用於全髖關節置換手術的結果。

ⁱⁱⁱⁱ USFDA 審查的體外試驗對照組骨水泥，亦僅 Simplex P with Tobramycin 骨水泥的對照組骨水泥(Simplex P)為目前健保已給付者。

ⁱⁱⁱⁱ 日本的分析結果大致與北美洲的分結果方向一致。澳洲的分析結果則顯示「抗生素骨水泥」的效益在術後 1.5 年始較「一般骨水泥」為佳，術後 0~6 個月表現較「一般骨水泥」為差，術後 6 個月~1.5 年兩者表現不具統計顯著差異。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於此情況下，如果我們觀看 2018 年人工關節的周邊關節感染國際共識會議，來自全球 51 個國家 400 位骨科醫師的共識便會瞭解，骨水泥在關節置換術應用的實證資料仍有許多侷限之處^{kkkkk}。但是，臨床醫師根據自己的臨床經驗以及登錄系統長期追蹤結果，認為應在關節再置換手術(revision surgery)，特別是因為感染導致人工關節需要再置換時，使用抗生素骨水泥。抗生素的種類與劑量則由醫師依病人病況判斷。在初次 THA 或 TKA 手術時如欲使用抗生素骨水泥，建議用於有感染高風險的病人。再者，雖然目前有多項體外試驗比較不同 PMMA 骨水泥^{lllll}的抗生素釋放狀況，但是，尚無任何人體臨床試驗驗證這個問題。與會醫師認為，不同廠牌(成分)之 PMMA 骨水泥，在關節置換術後之手術部位感染(surgical site infection)或人工關節周邊關節感染(prosthetic joint infection)發生率並沒有明顯差異。惟不同骨水泥釋放抗生素的情況，會受到骨水泥種類(成分)、抗生素種類、抗生素使用劑量而有差別^{mmmmmm}。值得注意之處是，截至目前為止，美國食品藥物管理局僅核准抗生素骨水泥用於因感染需進行之關節再置換手術(第二階段)，如若用於初次關節置換術則屬於「仿單外使用」。

針對「脊椎骨水泥」在椎體成形術與椎體後凸成形術的應用，納入彙整的 13 篇隨機分派臨床試驗文獻涵蓋 7 項臨床試驗。不同試驗間的異質性強，分析的椎體數在 39~260 個椎體之間。本案探討之 28 項脊椎骨水泥中，共有 6 項(Osteopal V/Osteopal Plus/Vertebroplastic/Confidence/Mendec/Cortoss)有隨機分派臨床試驗，包含 5 項 PMMA 脊椎骨水泥與 1 項骨水泥複合材料(Cortoss)。各項臨床試驗中的對照組骨水泥皆為脊椎骨水泥，惟皆為健保尚未給付之品項。

整體而言，不同黏度之「脊椎骨水泥」在滲漏的表現，4 篇研究結果方向不一致ⁿⁿⁿⁿⁿ；1 篇統合分析^{ooooo}結果則顯示，「高黏度脊椎骨水泥」可以具統計顯著降低滲漏的發生率，惟病人自評的疼痛與功能性改善狀況，則與「低黏度脊椎骨水泥」的表現相近。而「非 PMMA 脊椎骨水泥(Cortoss)」在椎體成形術的表現，各項指標大致不劣於「PMMA 脊椎骨水泥(SpinePlex)」。這個部分沒有台灣發表的隨機分派臨床試驗研究、學會的臨床指引或國家級登錄系統探討相同的主題可以參考。

C. 本報告的侷限之處

^{kkkkk} 目前，針對抗生素骨水泥在全關節置換術的應用，相關臨床試驗尚未將「骨水泥加入抗生素的種類與劑量」、「骨水泥的混合方法與填充方式」、「給予全身性抗生素的時間點、藥品種類與劑量」、「手術室的設備、手術方式、麻醉方法、手術時間長短」、「人工關節的差異」等因素做為干擾因子(confounding factors)納入評估指標分析。與會醫師的主要考量點以及目前尚無實證資料的問題有：(1)應使用何種抗生素、劑量如何；(2)費用的考量；(3)可能會出現抗藥性的問題；(4)加入抗生素後的骨水泥其機械強度會被弱化，可能進一步導致人工關節鬆動；(5)骨水泥中加入抗生素屬於仿單外使用。

^{lllll} 由骨水泥的成分來看，可以分為聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥、磷酸鈣骨水泥(CPC)、硫酸鈣骨水泥(CSC)、複合物骨水泥等多種。本案所探討之「抗生素骨水泥」皆屬 PMMA 骨水泥。

^{mmmmmm} 對於市售的不同抗生素骨水泥，Chang 等人於 2013 年發表的研究結果顯示，市售的抗生素骨水泥的表現並不一定較醫師徒手混合者為佳。相同的觀點亦於 Management of Periprosthetic Joint Infection 一書中看到(238-239/379 頁)。

ⁿⁿⁿⁿⁿ 這些研究探討的高黏度骨水泥有 Confidence 與 Osteopal Plus，低黏度骨水泥有 Osteopal V、Vertebroplastic 與 Mendec。

^{ooooo} 作者在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫搜尋 2017 年 8 月前發表的隨機分派試驗類文獻與(前瞻性或回溯性)世代追蹤研究。共納入 2 篇隨機分派臨床試驗文獻、5 篇 世代追蹤研究，包含 490 位病人，處置 712 個椎體的結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

礙於執行時間有限，本報告在進行各項骨水泥的相對效益評估時，有以下三點侷限之處，或可做為未來研究的方向。

- (a) 本案所探討者為「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」在多項術式的應用情況。在不同術式或有不同的醫材屬同處置地位者(place in intervention)，以「抗生素骨水泥」在關節置換術的應用為例，固定人工關節的方法亦包含「無骨水泥方式固定(cementless)」者，我們在骨水泥相對效益文獻搜尋時，雖然也找到 50 餘篇探討「骨水泥方式固定」與「無骨水泥方式固定」在關節置換術的表現差異的文獻，但是，已無時間將之納入一併彙整。亦即，可能會影響關節置換術或椎體整形術的手術結果的諸多變動因素^{PPPPP}，我們皆未涉及。
- (b) 關於骨水泥在顱骨或其他關節的應用，我們也沒有時間正式進行相對效益的文獻搜尋與彙整工作。但是，在初步的快速文獻搜尋過程中，我們獲得 1 篇[163]發表於 2019 年探討個人使用 PMMA 骨水泥於顱骨成形術(cranioplasty)的研究結果，以及 1 篇[164]發表於 2018 年的系統性文獻回顧。

Leao 等人的系統性文獻回顧在 PubMed、Scopus 等電子資料庫搜尋 2017 年 3 月之前發表的文獻，共納入 11 篇研究 1256 位病人^{qqqqq}的數據。分析結果顯示，填充 PMMA 骨水泥與填充自體骨在術後併發症的表現沒有差異(RR 0.98, 95%CI 0.54-1.75, P=0.94)，PMMA 骨水泥與鈦網(titanium mesh)的表現也沒有差異(RR=1.59, 95%CI 0.57-4.48, P=0.38)。

- (c) 基於執行本案的時間有限，我們沒有時間測試各種可能的關鍵字，也無法進行文獻品質評估工作。這些不足皆可能造成納入彙整文獻的偏差。

D. 針對「遮光劑(opacifiers)」在骨水泥中的應用

因為 PMMA 骨水泥在 X 光下無法顯影，為了讓骨水泥在 X 光片下顯影，需要在其成分中加入「遮光劑」。一般而言，在椎體整形術時，需要添加更高比例的遮光劑。市售骨水泥最常使用的遮光劑有「硫酸鋇(BASO₄)」與「二氧化鋯(ZrO₂)」兩種成分。使用二氧化鋯作為遮光劑的優點是，(在相等數量情況下)它們有較佳的顯影效果，而且，比較不會聚集成團(cluster)造成骨水泥的機械力學性能降低。惟早期臨床研究顯示，即使在骨水泥中僅加入微量(submicron size)的遮光劑，也會顯著降低骨水泥與結合介面之強度(疲勞測試(fatigue test))[20]。可能解決這類問題的方法為，製作骨水泥時，需充分均勻混合粉劑與液劑[22]。

(2) 主要醫療科技評估組織之評估與給付資料

^{PPPPP} 概略來說，可以分為「與手術相關者」、「與骨水泥相關者」以及「與病人相關者」。其中，「與手術相關者」包括「醫院與醫師的年手術量」、「手術時間長短」、「手術室環境」等；「與骨水泥相關者」包括「化學成分」、「孔隙大小」、「是否添加抗生素或遮光劑」、「骨水泥的混合方法」、「滅菌情況」、「室溫/濕度」等因素；「與病人相關者」包含病人年齡、共病、初次或再次置換關節等因素。

^{qqqqq} 1278 例顱骨成形術。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

加拿大、澳洲與英國之 HTA 組織的評估資料，如附錄表十一所示。簡言之，這三個國家的 HTA 組織並未進行與本案研究主題相同之醫療科技評估作業。惟加拿大 CADTH 於 2008 年至 2015 年間，針對「抗生素骨水泥用於首次全髖關節置換術或全膝關節置換術的臨床效益與成本效益表現」，曾先後進行三次快速系統性文獻搜尋之簡略評估工作(快速回應報告)。總結來說，臨床實證資料多受限於異質性和缺乏干擾因子校正的問題。雖然，少數實證資料呈現出，使用抗生素骨水泥病人術後的低感染率和低抗藥性，但是，較多的研究結果卻認為，一般骨水泥的表現與抗生素骨水泥的表現沒有差異。或許，與其他的關節置換術抗感染方式所需支出的費用相比，抗生素骨水泥可以提供在費用方面的好處，但是，基於臨床相對效益的比較結果具不確定性，解讀此一優點時應謹慎。

澳洲與英國給付的一般骨水泥與抗生素骨水泥價格如附錄表三、附錄表四所示。由澳洲的給付價格我們瞭解到，他們給付的方式大抵是「一般骨水泥」給付一個價格(最低)、「抗生素骨水泥」給付一個價格(稍高)、「骨水泥附混合系統」給付一個價格(最高)。較新穎之顯影性「脊椎骨水泥」的給付價格較「骨水泥附混合系統」的給付價格更高。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 成本效益評估

1. 國際主要醫療科技評估組織建議

(1) 加拿大 CADTH

A、抗生素骨水泥[79, 80]

加拿大 CADTH 曾於 2010 年公布一份醫療科技詢問服務報告 (health technology inquiry service)，並於 2015 年公布一份快速回應報告 (rapid response report)，探討抗生素骨水泥 (Antibiotic-loaded bone cement, 以下簡稱 ALBC) 用於髖關節或膝關節置換手術的臨床效益與成本效益。

2015 年的快速回應報告中，針對成本效益評估部分尋獲兩篇經濟評估相關研究。第一篇為成本效果分析，該篇研究採用美國單一院所樣本，結果認為全膝關節置換術中使用 ALBC 與使用未添加抗生素的骨水泥相比，每預防一次感染事件的遞增成本約為 11.3 萬美元。第二篇為成本效用分析，該篇研究採用澳洲政策制定者觀點，探討全髖關節置換術中不同預防感染策略的成本效益。結果顯示與預防性抗生素投藥或預防性抗生素投藥+層流式空氣系統 (laminar flow ventilation) 相比，採用預防性抗生素投藥+ALBC 具有絕對優勢。若願付閾值落在 4 萬至 6.4 萬澳幣時，預防性抗生素投藥+ALBC 符合成本效益的機率最高且有最高的淨成本效益 (net monetary benefit)，此結果不受年齡、成本、感染率、初次髖關節置換術中使用骨水泥比例等條件變動的影響。不過 CADTH 認為此兩篇均未以較廣泛的社會觀點進行分析，研究結果對於加拿大的應用性 (applicability) 有限，且兩篇研究皆只探討一種手術 (髖關節或膝關節置換術)，故研究結果無法應用至所有手術。此外，CADTH 認為第一篇研究假設不同治療對病人的療效皆相同，並未考量病人可能因不同共病而有不同的感染風險。而第二篇研究並未計算間接成本，亦未全面考量可能的干擾因子，因此結果解讀仍需審慎。

綜上所述，CADTH 認為 ALBC 與其他預防感染的策略相比，可能為較符合成本效益的選擇。但考量臨床療效的不確定性，ALBC 與未添加抗生素的骨水泥相比，在膝關節或髖關節置換術中可能不會有益處。

B、脊椎骨水泥[15]

CADTH 於 2002 年公布一份椎體成形術的評估報告。該報告主要探討椎體成形術的療效與操作流程；對於骨水泥僅提到於報告發表時，骨水泥在加拿大及美國皆尚未核准用於椎體成形術，屬於仿單外使用。此份報告中經濟評估部分亦針對術式而非特材，報告中指出椎體成形術每節成本約為加幣 300 元至 600 元，其中骨水泥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

每節成本約為加幣 66 元。此外，因椎體成形術可縮短住院時間，故可減少住院費用或是因住院產生併發症的治療費用。

(2) 澳洲 MSAC

A、抗生素骨水泥

以”bone cement”、”antibiotics bone cement”、”arthroplasty”等關鍵字搜尋澳洲 MSAC 網站，並未尋獲抗生素骨水泥的相關評估報告。

B、脊椎骨水泥[83]

MSAC 於 2020 年公布一份評估椎體成形術用於椎體壓迫性骨折治療之報告。該報告指出在考量椎體成形術的臨床效益、安全性及成本效益等因素後，同意給付椎體成形術於因骨質疏鬆引起三週或以下嚴重疼痛之嚴重胸腰椎骨折（severely painful thoracolumbar osteoporotic fracture）的治療，並探討椎體成形術與保守治療之成本效用分析。針對骨水泥部分，該報告僅探討骨水泥滲漏（cement leakage）的發生率及其影響，並未針對椎體成形術使用的骨水泥種類進行討論。

(3) 英國 NICE

A、抗生素骨水泥

以”bone cement”、”antibiotics bone cement”、”arthroplasty”、”joint replacement”等關鍵字搜尋英國 NICE 網站，並未尋獲抗生素骨水泥的相關評估報告。

B、脊椎骨水泥[86]

英國 NICE 於 2013 年公布一份椎體壓迫性骨折治療的評估報告。此份報告探討椎體成形術（vertebroplasty）、氣球擴張術（kyphoplasty）、最佳疼痛管理（optimal pain management）及安慰劑（operative placebo with local anaesthesia）不同治療策略的效益評估。評估小組（The Assessment Group）的模型主要注重不同治療的比較，而在骨水泥的部分，評估小組在模型中假設 85% 接受椎體成形術的病人使用低黏性（low-viscosity）骨水泥；委員會（The Committee）認為，為避免低黏性骨水泥造成的骨水泥滲漏事件，高黏性骨水泥在臨床上使用率逐年上升，但低黏性骨水泥的使用仍較普遍。委員會認為若所有病患皆使用高黏性骨水泥，則椎體成形術將不符合成本效益，且目前已有越來越多方法控制低黏性骨水泥的滲漏事件，因此，委員會以多數病人使用低黏性骨水泥之假設，建議椎體成形術可作為椎體壓迫性骨折的治療選擇。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 其他醫療科技評估報告與建議

(1) 蘇格蘭 SMC

以”bone cement”、”antibiotics bone cement”、”arthroplasty”、”vertebroplasty”等關鍵字搜尋蘇格蘭 SMC 網站，並未尋獲相關評估報告。

3. 電子資料庫相關文獻

搜尋相關電子資料庫(Cochrane/PubMed/Embase)，以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本研究問題下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下，搜尋策略詳見附錄表十二。

篩選條件	「抗生素骨水泥」	「脊椎骨水泥」
Population	接受關節置換術病人	接受椎體成形術病人
Intervention	抗生素骨水泥	脊椎骨水泥
Comparator	一般骨水泥 (未添加抗生素之骨水泥)	一般骨水泥
Outcome	未設限	
Study design	economic evaluation; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis	

(1) 抗生素骨水泥

本報告以上述關鍵字，共尋獲 12 篇與抗生素骨水泥相關研究。經標題及摘要閱讀後，共有 5 篇具全文且符合本報告主題之文獻。相關文獻內容敘述如下：

A. Hoskins 等人於 2020 年發表的研究[165]，比較使用抗生素骨水泥(Antibiotic-loaded bone cement, 以下簡稱 ALBC)與一般骨水泥¹²⁵(Plain bone cement, 以下簡稱 PBC) 是否有顯著影響。研究對象為美國某一醫學中心 2016 年至 2018 年間曾接受膝關節或髖關節置換術且術中有使用骨水泥的病人。病人使用 ALBC 或 PBC 則由醫師決定，此篇研究僅有說明使用特材之廠牌，並未說明使用品項。此研究共納入 4,016 名膝關節置換病人 (423 名使用 ALBC, 3,593 名使用 PBC) 以及 123 名髖

¹²⁵ 於相關文獻中，一般骨水泥所指為用於關節置換術且未添加抗生素之骨水泥。我國目前健保給付骨水泥亦屬此類。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

關節置換病人（63 名使用 ALBC，60 名使用 PBC）。結果顯示術後共有 10 名進行全髖關節置換術的病人發生深部感染(deep infection)，其中 3 名病人使用 ALBC，7 名病人使用 PBC，兩組發生事件的比例並無顯著差異 (p-value=0.103)。此研究認為病人是否使用含抗生素的骨水泥，對後續發生深部感染事件並無顯著影響。此研究另計算以 PBC 取代 ALBC 可節省之費用，該院所 ALBC 與 PBC 的價差約為每包 264 美元，若研究期間內所有手術皆採用 PBC，則可節省花費約為 23.2 萬美元。基於此結果，此篇研究認為 ALBC 的使用將會增加不必要的醫療支出，但因此篇研究僅為單一院所樣本，仍需有隨機對照試驗及成本效益分析以支持此研究結果。

- B. Yayac 等人於 2019 年發表的研究[166]，探討初次全膝關節置換術（primary total knee arthroplasty，以下簡稱 TKA）中常規使用 ALBC 對於減少周邊關節感染（periprosthetic joint infection，以下簡稱 PJI）發生，是否具有成本效益。研究對象為美國某兩間醫院 2015 年至 2017 年間進行膝關節置換術且有使用骨水泥的病人，此研究共納入 2,511 名病人，其中使用 ALBC 共 1,077 名，使用 PBC 共 1,434 名，此研究使用的 ALBC 品項為 PALACOS R+G (Heraeus) 以及 Simplex with Tobramycin (Stryker)，兩者皆為我國健保未給付之全自費品項¹²⁶，而研究中未提到 PBC 品項。研究結果顯示使用 ALBC 或 PBC 的病人，發生 PJI 的比例分別為 0.56% 與 0.14%，此結果並無顯著差異 (p-value=0.0662)。而 ALBC 組整體醫療支出約為 6,445 美元，亦高於 PBC 組的 5,968 美元 (p-value<0.0001)。骨水泥的費用占整體醫療支出的比例，ALBC 組約為 6%，PBC 組約為 2%。研究進行的院所中使用 ALBC 的額外成本約 300 美元，此篇研究據此估計由 ALBC 改為使用 PBC，研究期間內可節省之費用約為 32.3 萬元。此研究另利用多變量迴歸，分析膝關節置換術後發生 PJI 的危險因子，是否使用 ALBC 並無顯著影響，而 BMI 大於 35 kg/m²、有腎臟疾病或肺部疾病的病人發生 PJI 風險顯著較高。此研究認為美國所使用的 ALBC 多為混合低劑量胺基糖苷類（aminoglycoside）抗生素，但由於易引起 PJI 的細菌多屬革蘭氏陽性（gram positive），故 vancomycin 為較理想的抗生素選擇，而部分醫師會自行將 vancomycin 混入一般骨水泥中，此方法可能為較符合成本效益的做法。整體而言，此研究的分析結果認為使用 ALBC 未有較佳的結果，且需付出較高的成本，因此 ALBC 的使用不符合成本效益；不過此研究認為可根據 PJI 危險因子的分析結果，再進一步探討若 PJI 高風險族群使用 ALBC 是否符合成本效益。
- C. Chan 等人於 2019 年發表的研究[167]，利用美國的大型資料庫 Premier Health-care Database，探討初次全膝關節置換術中使用 ALBC 之情形，並探討使用 ALBC 之效益。此資料庫約涵蓋美國 20%-25% 的出院資料，資料分析期間為 2006 年至 2016 年，期間內接受膝關節置換的病人約 118 萬人，使用 ALBC 的比例約為 27.2%。

¹²⁶經查詢衛福部食藥署「西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢」，Palacos R+G 為「賀利氏」骨水泥含抗生素的規格之一，該品項共含三種規格，分別為低黏度的 Palacos LV+G、中黏度的 Palacos MV+G 以及高黏度的 Palacos R+G。而健保署自費醫材比價網中，亦以「賀利氏」骨水泥含抗生素為品項名稱。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此研究以多變量模型分析 (multivariable models)，分析是否使用 ALBC 與術後 30 天內感染事件、急性腎臟衰竭、30 天及 90 天再就醫率、手術週術期 (perioperative) 透析事件、住院時間、住院花費等事件的相關性。分析結果顯示，與未使用 ALBC 相比，使用 ALBC 的病人發生術後感染的機會顯著較低 (odds ratio=0.89, confidence interval=0.83-0.96)，而發生急性腎衰竭的機會較高 (odds ratio=1.06, confidence interval=1.02-1.11)。其餘事件兩組皆無顯著差異。而在資源耗用部分，使用 ALBC 與未使用相比，ALBC 組增加 0.5% 住院時間與 3.5% 的住院花費，影響幅度較小。此篇研究認為 ALBC 應用於最能從中獲益的族群，並根據分析結果，建議應考慮於感染高風險族群或沒有腎臟疾病族群進行膝關節置換術時，常規使用 ALBC 以避免感染事件。

- D. Gutowski 等人於 2014 年發表的研究[168]，以美國某院所的病人進行分析，比較初次全膝關節置換術中有無使用抗生素骨水泥，術後兩年發生周邊關節感染的比例，此篇亦為加拿大 CADTH 快速回應報告中所引用之文獻。此篇的分析時間內，USFDA 僅核准抗生素骨水泥使用於因感染而須進行的關節再置換術；此外，USFDA 核可的抗生素骨水泥品項僅有混合低劑量 gentamicin 或 tobramycin 的品項。此研究依研究地點開始導入 ALBC 的時間，將樣本分為兩個世代，分別為 2000-2002 年無 ALBC 世代，以及 2004-2007 年有 ALBC 世代，並比較兩個世代間接受 TKA 病人發生感染的比例是否有差異；由於研究期間內全髖關節置換術 (primary total hip arthroplasty, 以下簡稱 THA) 並未導入 ALBC，故此篇研究分別計算兩個世代中接受 TKA 和 THA 的比例差異，並根據 THA 發生感染事件的趨勢，推估 TKA 中使用 ALBC 可預防感染數。研究中使用的 ALBC 品項為 Simplex P with tobramycin。分析結果顯示，ALBC 世代的 THA 病人，術後兩年發生感染的比例較未使用世代高 60% (未使用 0.33%，有使用 0.53%)，ALBC 世代的 TKA 病人，術後兩年發生感染的比例較未使用世代高 10.7% (未使用 0.75%，有使用 0.83%)。此篇研究據此估計，在無 ALBC 的情形下，TKA 術後兩年發生感染的比例應為 1.2% ($0.75 \times (1+60\%)$)，而實際資料顯示發生感染比例為 0.83%，故使用 ALBC 約可避免 0.37% 的感染事件，以 ALBC 世代接受 TKA 的病人共 4,826 次推算，換算次數後約為 18 次。研究假設每次 TKA 若使用 ALBC，額外增加的成本約為 420 美元，據此估計使用 ALBC 每預防一次感染事件發生，成本約為 11.3 萬美元。另估計若自行混合抗生素至一般骨水泥中，每預防一次感染事件的成本約為 0.21 萬至 3.7 萬美元，然而此估計並未考慮自行混合與商業混合品項可能有療效不同的問題。
- E. Cummins 等人於 2009 年發表的研究[169]，探討初次髖關節置換術中使用 ALBC 的成本效益。研究採用馬可夫模型，並以醫院觀點進行分析。此研究進行時，美國尚未核准 ALBC 用於初次髖關節置換，僅可用於因感染所以進行的髖關節再置換術。模型分為五個階段，分別為使用 ALBC；未使用 ALBC、因感染進行再置換、非因感染進行的再置換以及死亡，循環時間設為一年，分析時間為終生，主要結果為所有原因引起的關節再置換 (all revision)，以及因感染引起的關節再置換 (revision due to infection)。研究參數估計資料來自挪威關節置換登記系統

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(Norwegian Arthroplasty Register)，並假設病人平均年齡為 68 歲，且因退化性關節炎而須接受髖關節置換術。分析結果顯示，若同時考慮初次髖關節置換術使用 ALBC 對主要結果的影響時，則 ALBC 的使用優於 PBC，每人平均約可節省 200 美元的醫療支出；若僅考慮對感染引起的再置換術的影響時，則 ALBC 與 PBC 相比每增加一個 QALY 的成本為 37,355 美元/QALY，此結果符合成本效益。研究另進行敏感度分析，若病人平均年紀越低或 ALBC 價格越低，則 ALBC 符合成本效益的機率越高。此研究認為可依據 ALBC 額外成本、病人年齡與感染機率等因素，由醫師決定是否使用抗生素骨水泥。

(2) 脊椎骨水泥

本報告經上述關鍵字搜尋，共有五篇與椎體成形術相關之經濟評估研究，經標題與摘要閱讀後，皆為比較不同椎體骨折治療方式之研究，例如椎體成形術 (vertebroplasty) 與氣球擴張術 (kyphoplasty) 之比較，抑或是椎體成形術與安慰劑 (operative placebo with local anaesthesia) 或疼痛控制 (optimal pain management) 之比較；未有符合本報告主題之相關研究。

4. 建議者提供之相關文獻

本案所討論之抗生素骨水泥與脊椎骨水泥，包含多家廠商所製造的多項產品，其中一廠商提供一篇相關文獻，探討抗生素骨水泥之經濟效益。此外，無廠商提供脊椎骨水泥相關文獻。廠商提供文獻敘述如下：

A. Sanz-Ruiz 等人於 2016 年發表的研究[150]，探討 ALBC 對於預防髖關節置換或膝關節置換術後發生周邊關節感染 (periprosthetic infection, 以下簡稱 PPI) 的經濟效益。此篇研究中使用的 ALBC 為 Palacos R+G。研究樣本來自西班牙一間醫院，並將研究樣本分為兩個族群，分別為 ALBC 世代與無 ALBC 世代，所有膝關節置換術皆有使用骨水泥，而髖關節置換術 (含半髖關節置換與全髖關節置換) 則有部分病人未使用骨水泥。研究追蹤病人於手術結束兩年後是否發生感染，研究結果以 ALBC 可預防的感染數、ALBC 每避免一個感染的成本呈現；而根據西班牙的資料，ALBC 每單位與 PBC 相比，遞增成本為 10 歐元 (ALBC 與 PBC 的價格分別以 60 歐元與 50 歐元計算)；PPI 的成本則參考西班牙國內相關研究，每次約為 4.1 萬歐元。研究結果顯示，ALBC 世代與無 ALBC 世代相比，手術兩年後的感染率下降 57% (1.8% v.s 4.3%，p-value=0.001)，在有使用骨水泥的案例中，ALBC 世代與無 ALBC 世代相比，各種手術的感染率皆有顯著下降；而在未使用骨水泥的 THA 或 PHA 中，兩個世代的感染率並無顯著差異。而 ALBC 減少了 16 個骨水泥髖關節置換的感染事件，以及 16 個膝關節置換的感染事件；研究估計使用 ALBC 可減少的 PPI 成本約為 145 萬元，ALBC 增加的成本約為 0.9 萬歐元，整體而言可節省的費用約為 144 萬歐元；另分別計算不同手術使用 ALBC 預防感染所需付出之成本，結果顯示每預防一個髖關節置換後感染的成本約為 2,811

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

歐元，預防一個膝關節置換後感染的成本約為 1,295 歐元。此篇研究結果認為抗生素骨水泥的使用具有成本效益，惟因各國的抗生素骨水泥價格不同，故此研究結果不一定能套用至其他國家。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 財務影響

此案無建議者提供之財務影響評估，且抗生素骨水泥與脊椎骨水泥目前為病人全自費品項，雖健保署針對自費特材亦有進行編碼¹²⁷供醫療院所申報，但實際使用情形不易掌握；本報告利用健保資料庫分析特材相關手術的執行人次，推估兩項特材的可能使用情形；另參考健保署醫材比價網，以各類別骨水泥的價格中位數為給付價格計算基礎，並以健保署全額給付之假設，推估此兩類特材納入健保給付後之財務影響。推估過程如下：

1. 抗生素骨水泥財務影響

(1) 臨床地位：

抗生素骨水泥主要使用於關節置換術。本報告經諮詢臨床專家，專家指出目前臨床上仍以使用一般骨水泥（即為健保給付骨水泥）為主，但抗生素骨水泥若納入健保給付，基於預防感染的目的，將有部分病人由一般骨水泥轉往使用抗生素骨水泥，故本報告認為抗生素骨水泥若納入健保給付，抗生素骨水泥臨床地位屬取代關係。

(2) 目標族群：

抗生素骨水泥主要目標族群為接受關節置換術¹²⁸病人。本報告以健保資料庫推估未來五年接受關節置換術人次；另外，由於關節置換術不一定需使用骨水泥進行固定，本報告另以 2019 年資料，分析關節置換術且有使用骨水泥品項（含一般骨水泥及抗生素骨水泥）的比例約為 68%；據此估計未來五年關節置換術使用骨水泥的人次約為第一年 4.1 萬人至第五年 4.6 萬人。

(3) 使用人次：

本報告以 2019 年健保資料庫，分析關節置換術中各類骨水泥使用比例。分析結果顯示，目前有申報骨水泥的關節置換術中，使用一般骨水泥約佔 70%，使用抗生素骨水泥約佔 30%。經諮詢多位臨床專家，部分專家認為若抗生素骨水泥納入健保給付，以預防感染角度而言，應多會轉用抗生素骨水泥；但亦有醫師認為若術前確實執行感染預防，術中可不必使用抗生素骨水泥。此外，因目前臨床上部分醫師會在一般骨水泥中自行添加抗生素，替代本案所討論之抗生素骨水泥，此情形下仍會

¹²⁷ 自費特材若有相關之醫療服務項目支付標準且屬於植入物，健保署會針對此類特材編 Z 碼提供申報[170]。

¹²⁸ 此處納入之醫療服務代碼包含 64162B 全股關節置換術、64163B 全肩關節置換術、64164B 全膝關節置換術、64165B 全肘關節置換術、64201B 人工全髖關節再置換、64169B 部份關節置換術併整形術-只置換股骨髁或脛骨高丘或半膝關節或只換髌骨以及 64170B 部分關節置換術併整形術-只置換髌白或股骨或半股關節或半肩關節、64198B 人工關節移除-股/肩/膝、64202B 人工全膝關節再置換、64258B 人工半髖關節再置換、64259B 半肩關節置換術。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以一般骨水泥申報，故此分析結果不易推論抗生素骨水泥使用情形。本報告再以健保資料庫分析，使用一般骨水泥的關節置換術中，約有 38% 同時申報 vancomycin¹²⁹，並據此假設若抗生素骨水泥納入給付，現行選擇使用一般骨水泥的病人中約有 38% 將轉用抗生素骨水泥。綜上所述，本報告估計未來五年使用抗生素骨水泥的人次約為第一年 2.3 萬人至第五年 2.6 萬人。

(4) 新特材年度費用：

本報告參考抗生素骨水泥於健保署醫材比價網[171]中的特約院所收費價格，計算目前抗生素骨水泥的價格中位數約為每單位 22,091 元；以此為給付價格計算基礎，並以健保資料庫分析關節置換術每人每年平均抗生素骨水泥使用量約為 1.02 單位，據此估計未來五年抗生素骨水泥的費用約為第一年 5.21 億點至第五年 5.85 億點。

(5) 被取代年度費用：

假設抗生素骨水泥納入健保給付後，將會取代 38% 一般骨水泥的市場，由一般骨水泥轉用抗生素骨水泥的人數約為第一年 1.1 萬人至第五年 1.2 萬人。參考健保資料庫，一般骨水泥的每人每年平均使用量為 1.26 個單位，並以現行健保給付價格計算，被取代之一般骨水泥費用約為第一年 0.12 億點至第五年 0.13 億點。

(6) 財務影響：

由於抗生素骨水泥與一般骨水泥皆使用於相同術式，故抗生素骨水泥納入健保給付後並不會衍生額外的手術費用。此外，使用抗生素骨水泥可能降低術後發生感染的風險，亦可能有額外的費用節省。然經諮詢臨床專家，我國執行關節置換術時除抗生素骨水泥以外，亦有其他的預防感染措施（例如；術前給予全身性抗生素、術前加強手術部位消毒等），故以抗生素骨水泥取代一般骨水泥可降低的感染風險不易估計，故本報告並未考慮其他醫療費用之節省。本報告以新增的抗生素骨水泥費用，扣除被取代的一般骨水泥費用；財務影響約為第一年 5.09 億點至第五年 5.72 億點。

2. 脊椎骨水泥財務影響

(1) 臨床地位：

本報告經諮詢臨床專家，臨床專家認為目前健保已給付的一般骨水泥因高溫、低黏稠性及無法顯影等問題，並不適用於椎體成形術，故多會建議病人自費使用脊椎骨水泥，一般骨水泥僅有病人無力負擔自費品項時才會使用；且一般骨水泥為關節置換術固定關節所用，用於椎體成形術時屬仿單外使用（off-label use）。故本報告認為脊椎骨水泥若納入健保給付，臨床地位屬新增關係。

¹²⁹ 經諮詢臨床專家，臨床上較常用於混入一般骨水泥的抗生素為粉狀 vancomycin。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 目標族群：

脊椎骨水泥目標族群主要為接受椎體成形術¹³⁰的病人，本報告參考健保資料庫 2015 年至 2019 年曾接受手術的人次，並以線性迴歸推估未來五年（2022 年至 2026 年）的手術人數。另參考五年平均資料，假設椎體成形術且有使用骨水泥品項（含一般骨水泥及自費骨水泥）的比例約為 84%，估計未來五年使用骨水泥的椎體成形術約為 1.6 萬人次至 2.0 萬人次。

(3) 使用人次：

本報告以 2019 年健保資料庫，分析椎體成形術中各類骨水泥之使用比例。結果顯示目前申報骨水泥的椎體成形術中，使用脊椎骨水泥約佔 86%，使用一般骨水泥則約佔 14%。由於現有一般骨水泥品項用於椎體成形術時屬仿單外使用，故本報告假設脊椎骨水泥納入健保給付後，需使用骨水泥之椎體成形術病人皆會使用脊椎骨水泥，使用人次約為第一年 1.6 萬人至第五年 2.0 萬人。

(4) 新特材年度費用：

本報告參考健保署醫材比價網[171]中脊椎骨水泥的特約院所收費價格，計算目前脊椎骨水泥的價格中位數約為每單位 30,000 元，此作為給付價格計算基礎；，並以健保資料庫分析，每人每次手術的脊椎骨水泥平均使用量約為 1.50 單位，據此估計未來五年脊椎骨水泥的費用約為第一年 7.27 億點至第五年 9.06 億點。

(5) 被取代年度費用：

脊椎骨水泥臨床地位雖屬新增關係，然有部分病人在脊椎骨水泥未給付前，仍使用一般骨水泥；由於此類病人於給付後將全數轉用脊椎骨水泥，故仍有被取代年度費用。以健保資料庫分析，目前椎體成形術中每人每次手術的一般骨水泥平均使用量為 1.50 個單位，並以現行健保給付價格計算，被取代之一般骨水泥費用約為第一年 0.03 億點至第五年 0.03 億點。

(6) 財務影響

由於脊椎骨水泥納入健保給付後仍會使用於相同術式，故脊椎骨水泥納入健保給付後，不會衍生額外的手術費用。此外，使用脊椎骨水泥和一般骨水泥相比，可能降低骨水泥滲漏事件的風險，亦可能有額外的費用節省。然經諮詢臨床專家，我國執行椎體成形術時為避免骨水泥滲漏，臨床上亦多會建議病人採用自費脊椎骨水泥；由於目前已有預防不良事件的措施，脊椎骨水泥納入健保給付後可節省之其他醫療費用不易估計，此處亦未考慮其他醫療費用之節省。本報告以新增的脊椎骨水泥費

¹³⁰ 此處納入之醫療服務代碼為 33126B 椎體成形術(第一節)與 33127B 椎體成形術(第二節以上)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用，扣除被取代的一般骨水泥費用，財務影響約為第一年 7.24 億點至第五年 9.03 億點。

3. 本案兩項特材財務影響

以健保署全額給付觀點估計，脊椎骨水泥與抗生素骨水泥若納入健保給付，並以兩類特材目前於各醫院收費價格之中位數為給付價格，財務影響約為第一年 12.33 億點至第五年 14.75 億點。

4. 敏感度分析

經諮詢臨床專家，專家指出由於本案兩項特材為自費項目，並非所有醫療院所皆會據實申報，使得資料庫分析結果具有不確定性。因此，本報告針對臨床專家提出資料庫分析結果有疑慮的部分，進行敏感度分析。說明如下：

(1) 由一般骨水泥轉用抗生素骨水泥比例

本報告以健保資料庫分析關節置換術中使用一般骨水泥的病人中，同時有申報 vancomycin 的比例約為 38%，並據此推估轉用比例。然而臨床醫師認為部分醫療院所可能未申報混入一般骨水泥之抗生素品項；此外，vancomycin 除混入一般骨水泥中，亦有可能作為全身性感染預防所用；故此分析結果是否可推估轉用比例具有不確定性。本報告將基礎分析中所推估之轉用比例增減 10% 以進行敏感度分析，若以增加 10% 進行高推估，即 48% 使用一般骨水泥病人轉用抗生素骨水泥，則財務影響約為第一年 12.94 億點至第五年 15.44 億點；若以減少 10% 進行低推估，即 28% 使用一般骨水泥病人轉用抗生素骨水泥，則財務影響約為第一年 11.72 億點至第五年 14.06 億點。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 情境分析

(1) 不同自付差額比例

本報告估計本案特材在不同給付比例下的財務影響，詳細結果如後表 10 所示：

表 10、本案特材在健保署不同給付比例下的財務影響結果

健保署給付比例	財務影響
全額給付	第一年 12.33 億點至第五年 14.75 億點
10%	第一年 1.10 億點至第五年 1.33 億點
20%	第一年 2.35 億點至第五年 2.82 億點
30%	第一年 3.60 億點至第五年 4.31 億點
35%	第一年 4.22 億點至第五年 5.05 億點
40%	第一年 4.85 億點至第五年 5.80 億點

(2) 骨水泥使用比例

經諮詢臨床專家，椎體成形術與膝關節置換術¹³¹於我國皆為必須使用骨水泥之手術，然經健保資料庫分析，椎體成形術使用骨水泥比例約 84%，膝關節置換術約 96%，仍有部分病人術中未申報任一品項骨水泥；推測可能是醫療院所未申報自費品項所致。據此，本報告將此兩項手術之骨水泥使用比例調整至 100%，財務影響約為第一年 13.90 億點至第五年 16.69 億點。

(3) 給付條件限制

由於抗生素骨水泥之臨床療效具有不確定性，且其費用對健保財務影響較大，本報告所諮詢的臨床專家中，部分專家認為可限制給付抗生素骨水泥於接受關節再置換術的病人，以控制財務影響。故本報告以「抗生素骨水泥僅給付於關節再置換手術」進行情境分析。經健保資料庫分析，關節置換術中約有 5% 屬於再置換手術¹³²，其中有使用骨水泥的比例約 54%。另分析再置換手術中目前抗生素骨水泥與一般骨水泥的使用比例分別為 10% 與 90%，推估目標族群人數，並假設抗生素骨水泥納入給付後將有 38% 病人由一般骨水泥轉用；據此估計抗生素骨水泥納入健保給付後，術中使用抗生素骨水泥的人數約為 720 人至 810 人。另經諮詢臨床專家，專家指出由於進行關節再置換術的病人骨缺損較為嚴重，每次手術可能需使用 2 包以上的抗生素骨水泥；若以每次手術使用 2 包計算，抗生素骨水泥年度費用約為 0.32 億點至 0.36 億點；扣除被取代之一般骨水泥費用約每年 0.01 億點，抗生素骨水泥僅給付於關節再置換手術的財務影響約為 0.31 億點至 0.35 億點；另加上脊椎骨水泥的財務影

¹³¹ 此處所指膝關節置換術包含 64164B 全膝關節置換與 64202B 全膝關節再置換

¹³² 此處列入的關節再置換手術包含：64201B 人工全髖關節再置換、64202B 人工全膝關節再置換以及 64258B 人工半髖關節再置換

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

響後，整體財務影響約為第一年 7.54 億點至第五年 9.37 億點。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

1. 國際主要醫療科技評估組織對脊椎骨水泥或抗生素骨水泥之建議，簡述如下：
 - (1) 加拿大 CADTH 於一份快速回應報告中指出，抗生素骨水泥與其他預防關節置換手術後感染的策略相比，可能為較符合成本效益的選擇。然而該報告中亦指出抗生素骨水泥臨床療效具有不確定性。
 - (2) 英國 NICE 建議椎體成形術可作為椎體壓迫性骨折的治療選擇。此假設建立於大多數（約 85%）病人使用低黏性骨水泥的情境；委員會指出若椎體成形術病人皆使用高黏性骨水泥，則椎體成形術不符合成本效益。
2. 本案並無建議者提供之財務影響評估；本報告參考 2015 年至 2019 年健保資料庫之骨水泥使用情形，估計未來五年脊椎骨水泥與抗生素骨水泥之使用情形；另參考健保署醫材比價網中各醫療院所收費價格，以兩項特材的價格中位數計算給付價並計算財務影響，整體財務影響為第一年 12.33 億點至第五年 14.75 億點；另根據專家建議及健保署建議進行敏感度分析與情境分析，結果整理如下表 11。

表 11、本案特材根據專家建議及健保署建議進行敏感度分析與情境分析綜整表

	調整參數	說明	財務影響
基礎分析	-	-	第一年 12.33 億點至 第五年 14.75 億點
敏感度 分析	轉用抗生素 骨水泥比例	低推估(-10%)	第一年 11.72 億點至 第五年 14.06 億點
		高推估(+10%)	第一年 12.94 億點至 第五年 15.44 億點
情境分析	健保署給付比例	健保署給付特材費用 10% 至 40%	第一年 1.10 億點至 4.85 億點 至 第五年 1.33 億點至 5.80 億點
	骨水泥使用比例	椎體成形術與膝關節 置換術使用骨水泥比 例皆為 100%	第一年 13.90 億點至 第五年 16.69 億點
	給付條件限制	抗生素骨水泥僅給付 於關節再置換手術	第一年 7.54 億點至 第五年 9.37 億點

參考資料

1. Chukwudi Ekomaru. Why you need to look after your joints | Anatomy snippets. 3D4Medical.
<https://3d4medical.com/blog/why-you-need-to-look-after-your-joints>.
Published 2019. Accessed Nov. 30th 2020.
2. Richard Bartholomew. Minimally Invasive Shoulder Replacement Surgery. Bone and Joint Specialists.
<https://www.bone-joint.net/tess-total-shoulder-replacement/>. Accessed Nov. 30th, 2020.
3. Vertebral augmentation. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE).
<https://www.cirse.org/patients/ir-procedures/vertebral-augmentation/>.
Accessed Nov. 30th 2020.
4. Bone Cement Market Size, Share, Trends and Analysis by Application up to 2022. Market Research Company.
<https://marketresearch.wordpress.com/2018/05/22/bone-cement-market-size-share-trends-and-analysis-by-application-up-to-2022/>. Published 2018. Accessed Nov. 30th, 2020.
5. Doutora Ana Francisca, Campos Simão Bettencourt. Investigation of New Formulations of Acrylic Bone Cement Containing Antibiotics. UNIVERSIDADE DE LISBOA.
https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/attachments/ulsd071374_td_Ana_Matos.pdf?t=1445317437. Published 2015. Accessed Nov. 30th, 2020.
6. Rajesh Kumar Ranjan, Manish Kumar, Rakesh Kumar, Md Farman Ali. Bone cement. *International Journal of Orthopaedics Sciences* 2017; 3(4).
7. Vaishya R, Chauhan M, Vaish A. Bone cement. *J Clin Orthop Trauma* 2013; 4(4): 157-163.
8. Ormsby NDaRW. MWCNT Used in Orthopaedic Bone Cements. In: Naraghi DM, ed. Carbon Nanotubes - Growth and Applications: IntechOpen; 2011.
9. Athans V, Veve MP, Davis SL. Trowels and Tribulations: Review of Antimicrobial-Impregnated Bone Cements in Prosthetic Joint Surgery. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2017; 37(12): 1565-1577.
10. Knee Replacement Surgery (Knee Arthroplasty). The Orthopedic & Sports Medicine Institute.
<https://www.osmifw.com/orthopedic-diseases-disorders/knee-injuries-disorder>

- s/knee-replacement-surgery/. Published 2020. Accessed Jan. 1st, 2021.
11. Totaro NP. Recent Advances and Additives of Bone Cement and Bone Augments for Arthroplastic Surgeries. LSU Master's Theses. 1314. https://digitalcommons.lsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2313&context=gradschool_theses. Published 2015. Accessed Dec. 14th, 2020.
 12. Vertebral Augmentation. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). <https://www.cirse.org/patients/ir-procedures/vertebral-augmentation/>. Accessed Jan. 1st, 2021.
 13. José M. Cervantes-Uc , Juan V. Cauich-Rodríguez , Fernando HernándezSánchez , Lerma H. Chan-Chan. Bone Cements: Formulation, Modification, and Characterization. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials* 2016: 1053-1066.
 14. Provenzano MJ, Murphy KP, Riley LH, 3rd. Bone cements: review of their physiochemical and biochemical properties in percutaneous vertebroplasty. *AJNR American journal of neuroradiology* 2004; 25(7): 1286-1290.
 15. Percutaneous vertebroplasty: A bone cement procedure for spinal pain relief. <https://www.cadth.ca/percutaneous-vertebroplasty-bone-cement-procedure-spinal-pain-relief-0>. Published 2002. Accessed Jan. 16, 2021.
 16. Perspectives on vertebral augmentation: Kyphoplasty, vertebroplasty or "no-plasty". <http://www2.aaos.org/bulletin/oct02/acdnw11.htm>. Published 2002. Accessed Jan. 16, 2021.
 17. He Z, Zhai Q, Hu M, et al. Bone cements for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty: Current status and future developments. *J Orthop Translat* 2014; 3(1): 1-11.
 18. Magnan B, Bondi M, Maluta T, Samaila E, Schirru L, Dall'Oca C. Acrylic bone cement: current concept review. *Musculoskeletal surgery* 2013; 97(2): 93-100.
 19. Percutaneous Vertebroplasty For Vertebral Fractures Caused By Osteoporosis And Malignancy. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=26&bc=AAAQAAAAAAAAAAAA%3d%3d&>. Published 2005. Accessed Jan. 16, 2021.
 20. Steffen Breusch, Henrik Malchau. The Well-cemented Total Hip Arthroplasty. In: Springer, Berlin, Heidelberg; 2005.
 21. 骨水泥和可注射骨填充劑. 國家材料科學數據共享網. <http://matsec.ustb.edu.cn/searchbiomedical.do?command=all&tablename=boncement&tablenameString=%B9%C7%CB%AE%C4%E0%BA%CD%BF%C>

- 9%D7%A2%C9%E4%B9%C7%CC%EE%B3%E4%BC%C1. Accessed Jan. 1st, 2021.
22. Nussbaum DA, Gailloud P, Murphy K. The chemistry of acrylic bone cements and implications for clinical use in image-guided therapy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2004; 15(2 Pt 1): 121-126.
 23. Handbook of Bioceramics and Biocomposites. In: Antoniac IV, ed.: Springer International Publishing; 2016.
 24. 510(k) Premarket Notification. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>. Accessed Dec. 28, 2020.
 25. Lars Frommelt, Klaus-Dieter Kühn. The Well-Cemented Total Hip Arthroplasty. In: Antibiotic-Loaded Cement: Springer, Berlin, Heidelberg; 2005.
 26. 陳伯健. 作為骨科醫生，這些骨水泥知識要點你知道嗎. 每日頭條. <https://kknews.cc/health/ve3qbl.html>. Published 2016. Accessed Dec. 08th, 2020.
 27. Nanna H. Sillesen, Erik Malchau, Anders Troelsen, Henrik Malchau. Basic Science of Bone Cement. <https://musculoskeletalkey.com/basic-science-of-bone-cement/>. Accessed Jan. 04, 2021.
 28. Suman RK, King I, Freeman PA, McNaught W. Antibiotic-loaded bone cement. *Clinical Materials* 1986; 1(3): 215-219.
 29. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27(2): 302-345.
 30. Bistolfi A, Ferracini R, Albanese C, Vernè E, Miola M. PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives. *Materials (Basel, Switzerland)* 2019; 12(23).
 31. Gallo J, Nieslanikova E. Prevention of Prosthetic Joint Infection: From Traditional Approaches towards Quality Improvement and Data Mining. *Journal of clinical medicine* 2020; 9(7).
 32. Tubb CC, Polkowksi GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2020; 28(8): e340-e348.
 33. Wang FD, Wang YP, Chen CF, Chen HP. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2018; 51(6): 717-722.

34. Tsai Y, Chang CH, Lin YC, Lee SH, Hsieh PH, Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2019; 27(2): 2309499019847768.
35. Jameson SS, Asaad A, Diament M, et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. *The bone & joint journal* 2019; 101-b(11): 1331-1347.
36. Trela-Larsen L, Sayers A, Blom AW, Webb JCJ, Whitehouse MR. The association between cement type and the subsequent risk of revision surgery in primary total hip replacement. *Acta orthopaedica* 2018; 89(1): 40-46.
37. Leong JW, Cook MJ, O'Neill TW, Board TN. Is the use of antibiotic-loaded bone cement associated with a lower risk of revision after primary total hip arthroplasty? *The bone & joint journal* 2020; 102-b(8): 997-1002.
38. National Joint Registry Reports. <https://reports.njrcentre.org.uk/>. Accessed Jan. 07, 2021.
39. Holleyman RJ, Deehan DJ, Walker L, et al. Staphylococcal resistance profiles in deep infection following primary hip and knee arthroplasty: a study using the NJR dataset. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 139(9): 1209-1215.
40. Bohm E, Zhu N, Gu J, et al. Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty? *Clinical orthopaedics and related research* 2014; 472(1): 162-168.
41. Gillam MH, Lie SA, Salter A, et al. The progression of end-stage osteoarthritis: analysis of data from the Australian and Norwegian joint replacement registries using a multi-state model. *Osteoarthritis and cartilage* 2013; 21(3): 405-412.
42. Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta orthopaedica* 2006; 77(3): 351-358.
43. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica* 2012; 83(5): 449-458.
44. Johan Kärrholm, Cecilia Rogmark, Emma Naüclér, Johanna Vinblad, Maziar Mohaddes, Ola Rolfson. Swedish Hip Arthroplasty Register - Annual Report 2018. Swedish Hip Arthroplasty Register. <https://shpr.registercentrum.se/in-english/annual-reports/p/rkeyyeElz>. Published 2019. Accessed Dec. 15th 2020.

45. Kunutsor SK, Wylde V, Whitehouse MR, Beswick AD, Lenguerrand E, Blom AW. Influence of fixation methods on prosthetic joint infection following primary total knee replacement: Meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *Journal of clinical medicine* 2019; 8(6).
46. Siddiqi A, Forte SA, Docter S, Bryant D, Sheth NP, Chen AF. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2019; 101(9): 828-842.
47. Tan TL, Shohat N, Rondon AJ, et al. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: A Single Dose Is as Effective as Multiple Doses. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2019; 101(5): 429-437.
48. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect* 2017; 2(1): 29-37.
49. Management of Periprosthetic Joint Infection. In: Kühn K-D, ed. A global perspective on diagnosis, treatment options, prevention strategies and their economic impact: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2018.
50. Schwarz EM, McLaren AC, Sculco TP, et al. Adjuvant antibiotic-loaded bone cement: Concerns with current use and research to make it work. *Journal of Orthopaedic Research* 2020; n/a(n/a).
51. FDA approves Stryker antibiotic bone cement. Orthopedics today. <https://www.healio.com/news/orthopedics/20120325/fda-approves-stryker-ho-wmedica-s-antibiotic-bone-cement>. Published 2003. Accessed Dec. 08th 2020.
52. William A. Jiranek, Arlen D. Hanssen, A. Seth Greenwald. Antibiotic-loaded bone cement in aseptic total joint replacement : Whys, Wherefores and Caveats. American Academy of Orthopaedic Surgeons. <http://orl-inc.com/wp-content/uploads/2003/03/Antibiotic-Loaded-Bone-Cement-in-Aseptic-Total-Joint-Replacement-Whys-Wherefores-Caveats-2003.pdf>. Published 2004. Accessed Dec. 08th 2020.
53. Martínez-Moreno J, Merino V, Náchter A, Rodrigo JL, Climente M, Merino-Sanjuán M. Antibiotic-loaded Bone Cement as Prophylaxis in Total Joint Replacement. *Orthopaedic surgery* 2017; 9(4): 331-341.
54. Chang Y, Tai CL, Hsieh PH, Ueng SW. Gentamicin in bone cement: A potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty. *Bone & joint research* 2013; 2(10): 220-226.
55. Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1989; 71(5): 851-855.

56. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *The Journal of arthroplasty* 2014; 29(6): 1123-1127.
57. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. American Association of Hip and Knee Surgeons. https://www.efort.org/wp-content/uploads/2013/10/Philadelphia_Consensus.pdf. Published 2018. Accessed Jan. 09, 2021.
58. ClinicalTrial.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed Jan. 09, 2021.
59. 全民健康保險醫療品質資訊公開網 - 人工膝關節 . <https://www.nhi.gov.tw/mqinfo/Content.aspx?List=2&Type=TKA>. Published 2020. Accessed Dec. 24, 2020.
60. Ebeling PR, Akesson K, Bauer DC, et al. The Efficacy and Safety of Vertebral Augmentation: A Second ASBMR Task Force Report. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(1): 3-21.
61. Vanni D, Galzio R, Kazakova A, et al. Third-generation percutaneous vertebral augmentation systems. *Journal of Spine Surgery* 2016; 2(1): 13-20.
62. Stevenson M, Gomersall T, Lloyd Jones M, et al. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014; 18(17).
63. Rousing R, Kirkegaard AO, Nielsen M, et al. Percutaneous vertebroplasty as treatment of malignant vertebral lesions: a systematic review and GRADE evaluation resulting in a Danish national clinical guideline. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2020; 29(7): 1573-1579.
64. Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty. UnitedHealthcare Commercial edical Policy. <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/com-m-medical-drug/percutaneous-vertebroplasty-kyphoplasty.pdf>. Published 2020. Accessed Jan. 22, 2021.
65. Parreira PCS, Maher CG, Megale RZ, March L, Ferreira ML. An overview of clinical guidelines for the management of vertebral compression fracture: a systematic review. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* 2017; 17(12): 1932-1938.
66. Chandra RV, Maingard J, Asadi H, et al. Vertebroplasty and Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Fractures: What Are the Latest Data? *American*

- Journal of Neuroradiology* 2018.
67. Laratta JL, Shillingford JN, Lombardi JM, et al. Utilization of vertebroplasty and kyphoplasty procedures throughout the United States over a recent decade: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Spine Surg* 2017; 3(3): 364-370.
 68. Michael Doherty, Abhishek Abhishek. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis.
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis?search=osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Published 2019. Accessed.
 69. Leticia Alle Deveza. Overview of the management of osteoarthritis.
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoarthritis?search=total%20knee%20arthroplasty&topicRef=5502&source=see_link. Published 2020. Accessed Feb. 2nd, 2021.
 70. Galia CR, Diesel CV, Guimarães MR, Ribeiro TA. Total hip arthroplasty: a still evolving technique. *Rev Bras Ortop* 2017; 52(5): 521-527.
 71. Total hip prosthesis (THP).
https://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/total_hip_prosthesis_thp/perioperative_care_in_primary_tha/antibiotic-impregnated_bone_cement_tha.html.
 Published 2019. Accessed Dec. 16th, 2020.
 72. Muderis MA. History of Knee Arthroplasty.
<https://www.almuderis.com.au/knee-surgery/knee-arthroplasty/information/history-of-knee-arthroplasty>. Accessed Feb. 05, 2021.
 73. Gregory M Martin, Ian Harris. Total knee arthroplasty. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/total-knee-arthroplasty?search=total%20knee%20arthroplasty&source=search_result&selectedTitle=1~125&usage_type=default&display_rank=1. Published 2020. Accessed Feb. 2nd, 2021.
 74. 許文蔚. 建立全國人工關節置換術登錄制度的展望.
https://service.mohw.gov.tw/MOHW_Upload/dmc_history/UpFile/Period08/%E5%BB%BA%E7%AB%8B%E5%85%A8%E5%9C%8B%E4%BA%BA%E5%B7%A5%E9%97%9C%E7%AF%80%E7%BD%AE%E6%8F%9B%E8%A1%93%E7%99%BB%E9%8C%84%E5%88%B6%E5%BA%A6%E7%9A%84%E5%B1%95%E6%9C%9B.pdf. Published 2004. Accessed Feb. 05, 2021.
 75. Zhang C, Yan CH, Zhang W. Cemented or cementless fixation for primary hip arthroplasty—evidence from The International Joint Replacement Registries. *Annals of Joint* 2017; 2(10).
 76. Boymans TA, Heyligers IC, Grimm B. Discrepancy and contradiction regarding fixation of hip stems with or without cement: survey among 765 hip

- arthroplasty specialists. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 2018; 28(5): 514-521.
77. Randall DJ, Anderson MB, Gililland JM, Peters CL, Pelt CE. A potential need for surgeon consensus: Cementation techniques for total knee arthroplasty in orthopedic implant manufacturers' guidelines lack consistency. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2019; 27(3): 2309499019878258.
 78. Antibiotic Infused Bone Cement for Orthopedic Surgeries: A Review of the Clinical Benefit and Harm. <https://www.cadth.ca/antibiotic-infused-bone-cement-orthopedic-surgeries-review-clinical-benefit-and-harm>. Published 2008. Accessed Jan. 16, 2021.
 79. Antibiotic-Infused Bone Cement for Orthopedic Surgeries: Clinical and Cost-Effectiveness. <https://www.cadth.ca/antibiotic-infused-bone-cement-orthopedic-surgeries-clinical-and-cost-effectiveness-0>. Published 2010. Accessed Jan. 16, 2021.
 80. Antibiotic Impregnated Cement for Hip or Knee Arthroplasty: Clinical and Cost-Effectiveness. <https://www.cadth.ca/antibiotic-impregnated-cement-hip-or-knee-arthroplasty>. Published 2015. Accessed Jan. 16, 2021.
 81. Balloon Kyphoplasty for the Treatment of Vertebral Compression Fractures in Adults: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. <https://www.cadth.ca/balloon-kyphoplasty-treatment-vertebral-compression-fractures-adults-clinical-and-cost-effectiveness>. Published 2008. Accessed Jan. 16, 2021.
 82. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ontario health technology assessment series* 2016; 16(11): 1-202.
 83. 1466 - Vertebroplasty for severely painful osteoporotic vertebral fractures of less than 6 weeks duration. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1466-Public>. Published 2020. Accessed Jan. 16, 2021.
 84. 1466 - Vertebroplasty for severely painful osteoporotic vertebral fractures of less than 6 weeks duration. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1466-Public>. Published 2019. Accessed Jan. 16, 2021.
 85. Prostheses List. <https://www.health.gov.au/resources/publications/prostheses-list>. Published 2020. Accessed Jan. 16, 2021.
 86. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for

- treating osteoporotic vertebral compression fractures [TA279]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta279>. Published 2013. Accessed Jan. 18, 2021.
87. Total hip replacement and resurfacing arthroplasty for end-stage arthritis of the hip. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta304>. Published 2014. Accessed Jan. 18, 2021.
 88. Bae H, Hatten HP, Jr., Linovitz R, et al. A prospective randomized FDA-IDE trial comparing Cortoss with PMMA for vertebroplasty: a comparative effectiveness research study with 24-month follow-up. *Spine* 2012; 37(7): 544-550.
 89. Anselmetti GC, Zoarski G, Manca A, et al. Percutaneous vertebroplasty and bone cement leakage: clinical experience with a new high-viscosity bone cement and delivery system for vertebral augmentation in benign and malignant compression fractures. *Cardiovascular and interventional radiology* 2008; 31(5): 937-947.
 90. Graves N, Wloch C, Wilson J, et al. A cost-effectiveness modelling study of strategies to reduce risk of infection following primary hip replacement based on a systematic review. *Health Technol Assess* 2016; 20(54).
 91. Medical technologies evaluation programme methods guide [PMG33]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg33/chapter/introduction>. Published 2017. Accessed Dec. 20, 2020.
 92. Sedrakyan A, Campbell B, Merino JG, Kuntz R, Hirst A, McCulloch P. IDEAL-D: a rational framework for evaluating and regulating the use of medical devices. *BMJ* 2016; 353: i2372.
 93. Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement - Class II Special Controls Guidance Document for Industry and FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/polymethylmethacrylate-pmma-bone-cement-class-ii-special-controls-guidance-document-industry-and-fda>. Published 2002. Accessed Feb. 23, 2021.
 94. Clinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures - Guidance for Industry and FDA Staff. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-considerations-vertebral-augmentation-devices-treat-spinal-insufficiency-fractures>. Published 2004. Accessed Jan. 16, 2021.
 95. 510(k) Premarket Notification. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>. Accessed Jan. 07, 2021.

96. Wirz D, Daniels AU, Göpfert B, Morscher EW. Clinical development and current status: Europe. *The Orthopedic clinics of North America* 2005; 36(1): 63-73, vi.
97. McQueen M, Littlejohn A, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *International orthopaedics* 1987; 11(3): 241-243.
98. McQueen MM, Hughes SP, May P, Verity L. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *The Journal of arthroplasty* 1990; 5(2): 169-172.
99. Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 1981; (159): 194-200.
100. Hallan G, Aamodt A, Furnes O, Skredderstuen A, Haugan K, Havelin LI. Palamed G compared with Palacos R with gentamicin in Charnley total hip replacement. A randomised, radiostereometric study of 60 HIPS. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2006; 88(9): 1143-1148.
101. Adalberth G, Nilsson KG, Kärholm J, Hassander H. Fixation of the tibial component using CMW-1 or Palacos bone cement with gentamicin: Similar outcome in a randomized radiostereometric study of 51 total knee arthroplasties. *Acta orthopaedica Scandinavica* 2002; 73(5): 531-538.
102. Lizaur-Utrilla A, Miralles-Muñoz FA, Lopez-Prats FA. Similar survival between screw cementless and cemented tibial components in young patients with osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2014; 22(7): 1585-1590.
103. van der Voort P, Valstar ER, Kaptein BL, Fiocco M, van der Heide HJ, Nelissen RG. Comparison of femoral component migration between Refobacin bone cement R and Palacos R + G in cemented total hip arthroplasty: A randomised controlled roentgen stereophotogrammetric analysis and clinical study. *The bone & joint journal* 2016; 98-b(10): 1333-1341.
104. Jørgensen PB, Lamm M, Søballe K, Stilling M. Equivalent hip stem fixation by Hi-Fatigue G and Palacos R+G bone cement: a randomized radiostereometric controlled trial of 52 patients with 2 years' follow-up. *Acta orthopaedica* 2019; 90(3): 237-242.
105. Dalén T, Nilsson KG. VersaBond bone cement prospective randomized study of the clinical properties of a new bone cement in total knee replacement. *The Knee* 2005; 12(4): 311-317.

106. Digas G, Thanner J, Anderberg C, Kärrholm J. Bioactive cement or ceramic/porous coating vs. conventional cement to obtain early stability of the acetabular cup. Randomised study of 96 hips followed with radiostereometry. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 2004; 22(5): 1035-1043.
107. Digas G, Thanner J, Anderberg C, Kärrholm J. Fluoride-containing acrylic bone cement in total hip arthroplasty. Randomized evaluation of 97 stems using radiostereometry and dual-energy x-ray absorptiometry. *The Journal of arthroplasty* 2005; 20(6): 784-792.
108. Nilsson KG, Dalén T. Inferior performance of Boneloc bone cement in total knee arthroplasty: a prospective randomized study comparing Boneloc with Palacos using radiostereometry (RSA) in 19 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1998; 69(5): 479-483.
109. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2001; 83(5): 691-695.
110. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2002; 84(5): 759-762.
111. Chiu FY, Lin CF. Antibiotic-impregnated cement in revision total knee arthroplasty. A prospective cohort study of one hundred and eighty-three knees. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009; 91(3): 628-633.
112. Bohm E, Petrak M, Gascoyne T, Turgeon T. The effect of adding tobramycin to Simplex P cement on femoral stem micromotion as measured by radiostereometric analysis: a 2-year randomized controlled trial. *Acta orthopaedica* 2012; 83(2): 115-120.
113. Ueng SW, Hsieh PH, Shih HN, Chan YS, Lee MS, Chang Y. Antibacterial activity of joint fluid in cemented total-knee arthroplasty: an in vivo comparative study of polymethylmethacrylate with and without antibiotic loading. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012; 56(11): 5541-5546.
114. Hinarejos P, Guirro P, Leal J, et al. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013; 95(9): 769-774.
115. Vrabec G, Stevenson W, Elguizaoui S, Kirsch M, Pinkowski J. What is the Intraarticular Concentration of Tobramycin Using Low-dose Tobramycin Bone

- Cement in TKA: An In Vivo Analysis? *Clinical orthopaedics and related research* 2016; 474(11): 2441-2447.
116. Barenius B, Inngul C, Alagic Z, Enocson A. A randomized controlled trial of cemented versus cementless arthroplasty in patients with a displaced femoral neck fracture: a four-year follow-up. *The bone & joint journal* 2018; 100-b(8): 1087-1093.
 117. Sebastian S, Liu Y, Christensen R, Raina DB, Tägil M, Lidgren L. Antibiotic containing bone cement in prevention of hip and knee prosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat* 2020; 23: 53-60.
 118. Zhang J, Zhang XY, Jiang FL, et al. Antibiotic-impregnated bone cement for preventing infection in patients receiving primary total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(49): e18068.
 119. Sultan AA, Samuel LT, Umpierrez E, et al. Routine use of commercial antibiotic-loaded bone cement in primary total joint arthroplasty: a critical analysis of the current evidence. *Annals of translational medicine* 2018; 7(4): 11.
 120. Martínez-Moreno J, Merino V, Náchter A, Rodrigo JL, Climente M, Merino-Sanjuán M. Antibiotic-loaded Bone Cement as Prophylaxis in Total Joint Replacement. *Orthopaedic surgery* 2017; 9(4): 331-341.
 121. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. No decreased infection rate when using antibiotic-impregnated cement in primary total joint arthroplasty. *Orthopedics* 2014; 37(12): 839-845.
 122. Wang J, Zhu C, Cheng T, et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PloS one* 2013; 8(12): e82745.
 123. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005; 28(11): 1334-1345.
 124. Rodriguez-Merchan EC. Antibiotic-loaded bone cement in primary total knee arthroplasty: does it reduce the risk of periprosthetic joint infection? *Hospital practice (1995)* 2020; 48(4): 188-195.
 125. King JD, Hamilton DH, Jacobs CA, Duncan ST. The Hidden Cost of Commercial Antibiotic-Loaded Bone Cement: A Systematic Review of Clinical Results and Cost Implications Following Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2018; 33(12): 3789-3792.
 126. Kleppel D, Stirton J, Liu J, Ebraheim NA. Antibiotic bone cement's effect on infection rates in primary and revision total knee arthroplasties. *World journal*

- of orthopedics* 2017; 8(12): 946-955.
127. Schiavone Panni A, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, Vasso M. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2016; 24(10): 3168-3174.
 128. Zhou Y, Li L, Zhou Q, et al. Lack of efficacy of prophylactic application of antibiotic-loaded bone cement for prevention of infection in primary total knee arthroplasty: results of a meta-analysis. *Surgical infections* 2015; 16(2): 183-187.
 129. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta orthopaedica* 2008; 79(3): 335-341.
 130. T PVaH. A Literature Review of the Clinical Evidence Situation of Bone Cements. *Research & Reviews : Journal of Medical and Health Sciences* 2018; 7(1): 31-36.
 131. Alhashash M, Shousha M, Barakat AS, Boehm H. Effects of Polymethylmethacrylate Cement Viscosity and Bone Porosity on Cement Leakage and New Vertebral Fractures After Percutaneous Vertebroplasty: A Prospective Study. *Global Spine Journal* 2019; 9(7): 754-760.
 132. Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR American journal of neuroradiology* 2007; 28(3): 555-560.
 133. Wang CH, Ma JZ, Zhang CC, Nie L. Comparison of high-viscosity cement vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Pain physician* 2015; 18(2): E187-194.
 134. Kochai A, Enercan M, Kahraman S, Ozturk C, Hamzaoglu A. Effect of cementing on pulmonary arterial pressure in vertebroplasty: A comparison of two techniques. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2020; 28(1): 2309499019897659.
 135. Opalko M, Bösebeck H, Vogt S. Properties and clinical application safety of antibiotic-loaded bone cement in kyphoplasty. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2019; 14(1): 238.
 136. Syed MI, Shaikh A. Does age of fracture affect the outcome of vertebroplasty? Results from data from a prospective multicenter FDA IDE study. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2012; 23(11): 1416-1422.

137. Gilula L, Persenaire M. Subsequent fractures post-vertebral augmentation: analysis of a prospective randomized trial in osteoporotic vertebral compression fractures. *AJNR American journal of neuroradiology* 2013; 34(1): 221-227.
138. Zhang L, Wang J, Feng X, et al. A comparison of high viscosity bone cement and low viscosity bone cement vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral compression fractures. *Clinical neurology and neurosurgery* 2015; 129: 10-16.
139. Blattert TR, Jestaedt L, Weckbach A. Suitability of a calcium phosphate cement in osteoporotic vertebral body fracture augmentation: a controlled, randomized, clinical trial of balloon kyphoplasty comparing calcium phosphate versus polymethylmethacrylate. *Spine* 2009; 34(2): 108-114.
140. Dall'Oca C, Maluta T, Moscolo A, Lavini F, Bartolozzi P. Cement augmentation of intertrochanteric fractures stabilised with intramedullary nailing. *Injury* 2010; 41(11): 1150-1155.
141. Zhu J, Zhang K, Luo K, et al. Mineralized Collagen Modified Polymethyl Methacrylate Bone Cement for Osteoporotic Compression Vertebral Fracture at 1-Year Follow-up. *Spine* 2019; 44(12): 827-838.
142. Vogl TJ, Pflugmacher R, Hierholzer J, et al. Cement directed kyphoplasty reduces cement leakage as compared with vertebroplasty: results of a controlled, randomized trial. *Spine* 2013; 38(20): 1730-1736.
143. Zhang ZF, Huang H, Chen S, et al. Comparison of high- and low-viscosity cement in the treatment of vertebral compression fractures: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(12): e0184.
144. Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) Report. http://nrlweb.ihelse.net/NARA_2015_ORIG_ny.pdf. Published 2016. Accessed Feb. 12, 2021.
145. National Joint Registry - 17th Annual Report (2020). National Joint Registry. <https://reports.njrcentre.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2017th%20Annual%20Report%202020.pdf>. Published 2019. Accessed Dec. 15th 2020.
146. Namba RS, Prentice HA, Paxton EW, Hinman AD, Kelly MP. Commercially Prepared Antibiotic-Loaded Bone Cement and Infection Risk Following Cemented Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2020; 102(22): 1930-1938.
147. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013; 95(9): 775-782.
148. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in

- Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1993; 64(5): 497-506.
149. Henrik Malchau, Peter Herberts, Peter Soderman, Anders Oden. Prognosis of Total Hip Replacement - Update and Validation of Results from the Swedish National Hip Arthroplasty Registry 1979-1998. <http://www.mcminncentre.co.uk/pdf/update-validation-results-from-swedish-hip-arthroplasty-registry.pdf>. Published 2000. Accessed Dec. 16th, 2020.
 150. Sanz-Ruiz P, Matas-Diez JA, Sanchez-Somolinos M, Villanueva-Martinez M, Vaquero-Martín J. Is the Commercial Antibiotic-Loaded Bone Cement Useful in Prophylaxis and Cost Saving After Knee and Hip Joint Arthroplasty? The Transatlantic Paradox. *The Journal of arthroplasty* 2017; 32(4): 1095-1099.
 151. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta orthopaedica Scandinavica* 2003; 74(6): 644-651.
 152. Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta orthopaedica Scandinavica* 2000; 71(4): 337-353.
 153. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1997; 79(4): 590-595.
 154. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009; 91(1): 38-47.
 155. Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *The bone & joint journal* 2016; 98-b(3): 334-340.
 156. Cement in Hip and Knee Arthroplasty. Australian Orthopaedic Association (AOA). <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/689634/2020+Cement+in+Hip+Knee+Arthroplasty>. Published 2020. Accessed Feb. 20, 2021.
 157. H. A. THE CURRENT STATUS OF TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN JAPAN ON THE BASE OF THE JAPAN ARTHROPLASTY REGISTER. *Orthopaedic Proceedings* 2018; 100-B(SUPP_1): 32-32.
 158. Akiyama H, Hoshino A, Iida H, et al. A pilot project for the Japan arthroplasty

- register. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2012; 17(4): 358-369.
159. American Joint Replacement Registry (AJRR) : 2020 Annual Report. American Academy of Orthopaedic Surgeons. <https://www.aaos.org/registries/publications/ajrr-annual-report/>. Published 2020. Accessed Feb. 19, 2021.
 160. Hallstrom BR, Hughes RE. Controversies in Hip Arthroplasty: Using Registries to Answer Difficult Questions. *JAMA* 2020; 323(11): 1046-1048.
 161. Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty - Annual Report 2020. <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/689619/Hip%2C+Knee+%26+Shoulder+Arthroplasty+New/6a07a3b8-8767-06cf-9069-d165dc9baca7>. Published 2020. Accessed Jan. 28, 2021.
 162. Pellegrini AV, Suardi V. Antibiotics and cement: what I need to know? *HIP International* 2020; 30(1_suppl): 48-53.
 163. Abd El-Ghani WMA. Cranioplasty with polymethyl methacrylate implant: solutions of pitfalls. *Egyptian Journal of Neurosurgery* 2018; 33(1): 7.
 164. Leão RS, Maior JRS, Lemos CAA, et al. Complications with PMMA compared with other materials used in cranioplasty: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research* 2018; 32: e31.
 165. Hoskins T, Shah JK, Patel J, et al. The cost-effectiveness of antibiotic-loaded bone cement versus plain bone cement following total and partial knee and hip arthroplasty. *Journal of orthopaedics* 2020; 20: 217-220.
 166. Yayac M, Rondon AJ, Tan TL, Levy H, Parvizi J, Courtney PM. The Economics of Antibiotic Cement in Total Knee Arthroplasty: Added Cost with No Reduction in Infection Rates. *The Journal of arthroplasty* 2019; 34(9): 2096-2101.
 167. Chan JJ, Robinson J, Poeran J, Huang HH, Moucha CS, Chen DD. Antibiotic-Loaded Bone Cement in Primary Total Knee Arthroplasty: Utilization Patterns and Impact on Complications Using a National Database. *The Journal of arthroplasty* 2019; 34(7s): S188-S194.e181.
 168. Gutowski CJ, Zmistowski BM, Clyde CT, Parvizi J. The economics of using prophylactic antibiotic-loaded bone cement in total knee replacement. *The bone & joint journal* 2014; 96-b(1): 65-69.
 169. Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesaeter LB, Finlayson SR. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009; 91(3): 634-641.
 170. 中央健康保險署中區業務組. 健保對於自費特材處理措施. 2018.

https://www.nhi.gov.tw/Resource/Registration/6987_220180118_02_%E5%81%A5%E4%BF%9D%E5%B0%8D%E6%96%BC%E8%87%AA%E8%B2%BB%E7%89%B9%E6%9D%90%E8%99%95%E7%90%86%E6%8E%AA%E6%96%BD.pdf.

Accessed Feb.22, 2021.

171. 中央健康保險署 . 醫材比價網 .
<https://www.nhi.gov.tw/SpecialMaterial/SpecialMaterial.aspx> Accessed
Nov.02, 2020.
172. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢 .
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Dec. 15, 2020.

附錄

附錄表一、TFDA(20201231 前)已核准上市之骨水泥相關品項*(健保已給付的七張許可證品項為許可證欄位深色者)[165]

許可證字號 (衛部/署醫器)	有效日期	中文品名	英文品名	廠商名	不透 射線	黏度	手術部位 ²			手術階段 ³	
							膝髌	脊椎	其他關節	初次	重建
四肢關節(膝關節與髌關節)適用者											
PMMA 骨水泥 (9 項)											
輸字 009225 號	110/08/30	"好美得卡" 辛普勒 P 骨水泥	SURGICAL SIMPLEX P "HOWMEDICA"	美商史賽克(遠東)	BASO4	HV	V			V	V
輸字 014466 號	110/05/18	"帝富"骨水泥	"DEPUY"CMW BONE CEMENT (CMW1/2/3)	壯生醫療器材	BASO4	H/H/M	V			V	V
輸字 016911 號	110/07/25	"帝富"適髓骨水泥	"DEPUY"SMARTSET MV BONE CEMENT	壯生醫療器材	BASO4	MV	V			V	V
輸字 019637 號	108/02/03	"舒瑪克"骨水泥	"SOMATEX"Cement	鴻泰生醫科技	BASO4	LV	V	V		V	V
輸字 025025 號	112/05/14	"泰瑞斯"低黏性骨水泥	CEMEX RX	新加坡商各路寶	BASO4	LV	V			V	V
製字 006913 號	114/07/31	奧斯吉外科手術用骨水泥	Osteo-G Surgical Bone Cement	中央醫療器材	BASO4	---	V	V		V	V
輸字 025475 號	112/09/23	"泰瑞斯"低黏性骨水泥	"TECRES"CEMEX XL	新加坡商各路寶	BASO4	LV	V			V	V
輸字 026973 號	114/01/30	"賀利氏"帕洛可斯骨水泥	"Heraeus" Palacos Bone Cement (Palacos R/MV/LV)	天誠醫療器材	ZrO2	H/M/L	V		V	V	
輸字 027626 號	114/08/10	"捷邁"高抗力骨水泥(20/40/80g)	"aap Biomaterials" Hi-Fatigue Bone Cement	台灣捷邁醫療器材	ZrO2	LV	V		V	V	
PMMA 骨水泥含混合器 (1 項)											
輸字 031712 號	112/11/06	"信迪思"骨科增強用骨水泥	"Synthes" TRAUMACEM V+ Bone Cement, Injectable	壯生醫療器材	ZrO2	HV	V		上下肢	V	
PMMA 骨水泥含抗生素 (6 項)											
輸字 018965 號	112/03/07	"帝富"適髓骨水泥	"DePuy" SmartSet GMV Endurance Gentamicin Bone Cement	壯生醫療器材	BASO4	MV/HV	V				V

許可證字號 (衛部/署醫器)	有效日期	中文品名	英文品名	廠商名	不透 射線	黏度	手術部位 ¹			手術階段 ²	
							膝髖	脊椎	其他關節	初次	重建
			(SmartSet GMV)								
輸字 019006 號	112/04/18	“好美得卡”特徽素抗生素骨水泥	“Howmedica” Antibiotic Simplex Bone Cement Radiopaque with Tobramycin	美商史賽克(遠東)	BASO4	MV	V				V
輸字 020346 號	113/06/26	“賀利氏”骨水泥含抗生素	“Heraeus” Bone Cement with Gentamicin (PALACOS MV+G/LV+G/R+G)	天誠醫療器材	ZrO2	MV/HV	V		V	V	
輸字 023027 號	110/11/22	“捷邁”高抗力骨水泥 (40g / 80g)	“aap Biomaterials” Hi-Fatigue G Bone Cement	台灣捷邁醫療器材	ZrO2	LV	V		V	V	
輸字 023881 號	111/08/20	“泰瑞斯”慶大徽素骨水泥	CEMEX GENTA ID GREEN	新加坡商各路寶	BASO4	DV	V			V	
輸字 025957 號	113/04/25	泰瑞斯骨水泥	Tecres Vancogenx Bone Cemenets (gentamicin+vancomycin)	新加坡商各路寶	BASO4	LV	V			V	V
PMMA 骨水泥系統含抗生素 (1 項)											
輸字 031581 號	112/09/03	“邦美”雅貝克立補新骨水泥	“Biomet” Optipac Refobacin Bone Cement	台灣捷邁醫療器材	ZrO2		V	V	顱骨	V	V
脊椎適用者											
PMMA 骨水泥 (20+2 項)											
輸字 010105 號	111/10/04	“帝富” 脊椎骨水泥	“DEPUY ” VERTEBROPLASTIC	壯生醫療器材	BASO4	H/MV		V		---	---
輸字 020135 號	108/08/24	“紐伸”帕拉樂斯骨水泥	“Neuro Therm” Parallax Bone Cement	健伸科技	BASO4			V		---	---
輸字 019637 號	108/02/03	“舒瑪克”骨水泥	“SOMATEX”Cement	鴻泰生醫科技	BASO4	LV	V	V		V	V
輸字 020591 號	114/02/08	“賀利氏”歐斯特保脊椎專用骨水泥	“Heraeus” Osteopal V Bone Cement	天誠醫療器材	ZrO2	LV		V		---	---
輸字 021578 號	114/10/18	“泰克美”脊固骨水泥	“Teknimed” Spine-Fix Vertebroplasty Bone Cement	永勝生醫	BASO4	LV		V		---	---
輸字 024065 號	111/10/20	“特科漢”椎體成形術骨水泥	“TEKNIMED” F20 Polymethylmethacrylate Bone Cement	成悅生技	ZrO2	MV		V		---	---
製字 006043 號	112/05/04	“強翼”脊固骨水泥	Strong Wing Bone Cement	呈國	ZrO2	---		V	骨頭填充	---	---
製字 006161 號	112/07/10	擊力美椎體骨水泥(滅菌)	XeliteMed BondFix Bone Cement (Sterile)	擎睿生醫	BASO4	---		V		---	---
製字 006525 號	112/07/10	琳俐椎體骨水泥	LINLI Spinal Bone Cement	琳俐生技	BASO4	---		V		---	---

許可證字號 (衛部/署醫器)	有效日期	中文品名	英文品名	廠商名	不透 射線	黏度	手術部位 ¹			手術階段 ²	
							膝髖	脊椎	其他關節	初次	重建
製字 006667 號	114/02/12	“台微醫”椎體成形術骨水泥	“Wiltrom” Vertebroplasty Bone Cement	台灣微創醫療器材	ZrO2	LV		V		---	---
製字 006913 號	114/07/31	奧斯吉外科手術用骨水泥	Osteo-G Surgical Bone Cement	中央醫療器材	BASO4	---	V	V		V	V
輸字 025611 號	112/11/26	“泰克美”克西鈞脊固骨水泥	“TEKNIMED” COHESION BONE CEMENT	美商史賽克(遠東)	ZrO2	---		V		---	---
輸字 026888 號	113/12/27	“泰克美”歐配脊替不透射線骨水泥	“Teknimed” Opacity+ Radiopaque Bone Cement	永勝生醫	ZrO2	LV		V		---	---
輸字 026894 號	113/12/30	“泰科妮美”歐瑟菲斯骨水泥	“Teknimed” OsseoFix+ Radiopaque Bone Cement	科舉顧問	ZrO2	LV		V		---	---
輸字 027629 號	109/08/12	“帝富”康富脊椎骨水泥(7/11cc)	“DePuy” Confidence High Viscosity Spinal Cement	壯生醫療器材	BASO4	HV		V		---	---
輸字 028735 號	110/08/17	“艾普”邦恩斯脊椎專用骨水泥	BonOs Inject	利民生技	ZrO2	HV		V		---	---
輸字 030014 號	111/07/20	“賀利氏”歐斯特保普樂斯脊椎骨水泥	“Heraeus” OSTEOPAL Plus bone cement	天誠醫療器材	ZrO2	LV		V		---	---
輸字 031593 號	112/09/06	“佰門”巴克萊骨水泥 (20g / 30g)	“BM” Barclay PMMA Bone Cement	沛旭生技	BASO4	HV		V		---	---
輸字 032870 號	113/10/24	“葛柔波絲”佛崔斯帕思骨水泥	“GLOBUS” FORTRESS-Plus Radiopaque Bone Cement	科舉顧問	BASO4	HV		V		---	---
輸字 033025 號	113/12/18	“葛柔波絲”佛崔斯骨水泥	“GLOBUS” FORTRESS Radiopaque Bone Cement	科舉顧問	BASO4	HV		V		---	---
輸字 033194 號	114/02/14	“史賽克”高黏度脊椎骨水泥	“Stryker” Vertaplex HV Bone Cement	美商史賽克(遠東)	BASO4	HV		V		---	---
輸字 033366 號	114/03/01	“奧斯特”注射式脊椎骨水泥	“OSARTIS” BonOs Inject Bone Cement	萊恩醫療器材	ZrO2	HV		V		---	---
PMMA 骨水泥含抗生素 (1 項)											
輸字 031388 號	112/08/07	“賀利氏”歐斯特保含抗生素脊椎骨水泥	“Heraeus” Osteopal G bone cement	天誠醫療器材	ZrO2	LV		V		---	---
PMMA 骨水泥系統 (3 項)											
輸字 028224 號	110/03/11	“帝富”康富脊椎骨水泥系統	“DePuy” Confidence Spinal Cement System	壯生醫療器材	BASO4	HV		V		---	---
輸字 030870 號	112/02/08	“特科漢”海維佳脊椎骨水泥系統	“TEKNIMED” High V+ Spinal Cement System	成悅生技	BASO4	HV		V		---	---
輸字 033193 號	114/02/14	“泰格瑞斯”曼帝克高密度骨水泥系統	“TECRES” MENDEC SPINE HV AQUA System	邦本生技	BASO4	HV		V		---	---
PMMA 成形骨泥 (2 項)											

許可證字號 (衛部/署醫器)	有效日期	中文品名	英文品名	廠商名	不透 射線	黏度	手術部位 [‡]			手術階段 [‡]	
							膝髌	脊椎	其他關節	初次	重建
輸字 014380 號	110/05/02	"泰瑞斯"蒙締客脊椎用成形骨泥	"TECRES" MENDEC SPINE	福大	BASO4	LV		V		---	---
輸字 025333 號	112/08/09	"泰瑞斯"蒙締客脊椎用成形骨泥組	"Tecres" Mendec Spine Kit	福大	BASO4	LV		V		---	---
樹脂骨填充複合材料 (2 項)											
輸字 022256 號	110/03/31	"歐托維塔"寇托斯骨填充複合材料	"Orthovita" Cortoss Bone Augmentation Material	美商史賽克 (遠東)	---			V		---	---
輸字 026163 號	113/05/09	"歐托維塔"寇托思骨填充複合材料 (5cc / 10cc)	"Orthovita" Cortoss Bone Augmentation Material	美商史賽克 (遠東)	---			V		---	---
顱骨與顏面骨適用者											
骨泥											
輸字 025972 號	113/03/17	"泰瑞斯"蒙締客顱骨用成形骨泥	"Tecres" Mendec Cranio	福大	BASO4	---			顱骨	---	---
輸字 007944 號	110/07/30	頭顱整形泥	"Depuy" Cranioplastic	科舉	---	---			顱骨	---	---

*HV:高黏度；MV:中等黏度；LV:低黏度；‡此處之內容為每個品項仿單之概略解讀結果，或與臨床實際使用情況不一致；

附錄表二、TFDA 已准上市抗生素骨水泥品項與 USFDA 所核准者之比較[95, 165]

中英文品名	廠商名	骨水泥黏度	每 40g 骨水泥之 抗生素含量	美國已上市	台灣	
					已上市	已給付
PMMA 骨水泥含抗生素						
四肢關節適用						
“帝富”適髓骨水泥 “DePuy” SmartSet GMV Endurance Gentamicin BC	壯生醫療器材	中等/高黏度	1.0g gentamicin	V	V	X
DePuy 1	DePuy Orthopaedics	高黏度	1.0g gentamicin	V	X	X
“好美得卡”特徵素抗生素骨水泥 “Howmedica” Antibiotic Simplex BC Radiopaque with Tobramycin	美商史賽克（遠東）	中等黏度	1.0g tobramycin	V	V	X
“賀利氏”骨水泥含抗生素“Heraeus” Bone Cement with Gentamicin (Palacos MV+G/LV+G/R+G)	天誠醫療器材	中等/高黏度	0.55/1.0/0.5g gentamicin	V	V	X
Palacos G	Biomet	高黏度	0.5g gentamicin	V	X	X
Cobalt GHV	Biomet	高黏度	0.5g gentamicin	V	X	X
“捷邁”高抗力骨水泥(40g/80g) “aap Biomaterials” Hi-Fatigue G Bone Cement	台灣捷邁醫療器材	高黏度	0.27/0.55/0.82g gentamicin	V	V	X
“泰瑞斯”慶大黴素骨水泥 CEMEX GENTA ID GREEN	新加坡商各路寶	雙倍黏度	1.0g gentamicin	V	V	X
泰瑞斯骨水泥 Tecres Vancogenx Bone Cemenets	新加坡商各路寶	高黏度	1.0g gentamicin+vancomycin	X	V	X
VersaBond AB	Smith and Nephew	中等黏度	1.0g tobramycin	V	X	X
脊椎適用						
“賀利氏”歐斯特保含抗生素脊椎骨水泥 “Heraeus” Osteopal G bone cement	天誠醫療器材	---	0.33g gentamicin	X	V	X
PMMA 骨水泥系統含抗生素						
四肢關節適用						
“邦美”雅貝克立補新骨水泥 “Biomet” Optipac Refobacin Bone Cement	台灣捷邁醫療器材	高黏度	0.31/0.50/0.75/1.0g gentamicin	V	V	X

附錄表三、澳洲給付骨水泥相關醫材之費用[83-85]^a

醫材名稱	說明	給付最低價
MSAC 報告		
G-21 Kit	椎體成形術用之顯影性骨水泥	澳幣 500 元
Vertebroplasty system	椎體成形術系統	澳幣 174 元
Traumacem	具混合系統與注射醫材之骨水泥	澳幣 500 元
AVAmox	椎體成形術用之顯影性骨水泥	澳幣 500 元
Prostheses list (Part A)		
CMW	各種黏度之 CMW 骨水泥(不含抗生素)	澳幣 152 元
CMW 含抗生素骨水泥	各種黏度之 CMW 骨水泥(含抗生素)	澳幣 161 元
CMW	PMMA 骨水泥含真空混合醫材	澳幣 437 元
Vetebrplastic cement	椎體成形術用之骨水泥	澳幣 152 元
Signus Introx	椎體成形術用之顯影性骨水泥(低黏度)	澳幣 152 元
Signus Introx 含混合系統	椎體成形術用之顯影性骨水泥(低黏度) 含混合系統與注射醫材	澳幣 437 元
Palacos 或 Palamed	PMMA 骨水泥	澳幣 152 元
Palacos 或 Palmed 含抗生素	PMMA 骨水泥 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Palacos fast R+G	PMMA 骨水泥(高黏度) (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Palacos R+G Pro 或 Palacos MV+G Pro	PMMA 骨水泥含複合填充系統 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 437 元
Surgical Simplex P	PMMA 骨水泥	澳幣 152 元
Simplex 含抗生素	PMMA 骨水泥 (含 tobramycin 抗生素)	澳幣 161 元
Simplex HV	PMMA 骨水泥(高黏度)	澳幣 152 元
Simplex HV 含抗生素	PMMA 骨水泥(高黏度) (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Simplex P Speed Set	PMMA 骨水泥	澳幣 152 元
VertePlex	PMMA 骨水泥	澳幣 152 元
VertePlex HV	PMMA 骨水泥(高黏度)	澳幣 152 元
Vertebroplasty System	椎體成形術系統	澳幣 152 元
SmartSet	PMMA 骨水泥	澳幣 152 元
SmartSet 含抗生素	PMMA 骨水泥(含抗生素)	澳幣 161 元
SmartMix	骨水泥與真空混合系統	澳幣 437 元

^a 基於執行本報告之時間有限，此處並未表列亦用於關節置換術中同屬 PMMA 成分之 plug、restrictors 等醫材品項與價格。

醫材名稱	說明	給付最低價
AFFIRM System	椎體成形術用之骨水泥與注射醫材	澳幣 152 元
Fortress 與 Fortress Plus	骨水泥	澳幣 152 元
G-21	骨水泥(低黏度)	澳幣 152 元
G-21 含混合系統	骨水泥(低黏度)含混合系統	澳幣 437 元
G-21 for vertebral consolidation	脊椎用骨水泥(高/低黏度)含注射系統	澳幣 437 元
CD HORIZON Fenestrated Screw Cement	PMMA 骨水泥(高黏度)	澳幣 152 元
Copal G+C	PMMA 骨水泥(高黏度) (含 gentamicin 與 clindamycin 抗生素)	澳幣 161 元
Copal G+V	PMMA 骨水泥(高黏度) (含 gentamicin 與 vancomycin 抗生素)	澳幣 161 元
Cemex-genta	PMMA 骨水泥 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Cemex System Genta	PMMA 骨水泥含複合填充系統 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 437 元
Rally AB	PMMA 骨水泥(中等黏度) (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Rally AB	PMMA 骨水泥(高黏度) (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Rally AB All in One	PMMA 骨水泥含複合填充系統(中/高黏度) (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 437 元
Refobacin Plus	PMMA 骨水泥 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 161 元
Optipac (Refobacin Plus)	PMMA 骨水泥含真空混合系統 (含 gentamicin 抗生素)	澳幣 437 元
PCD Precision	PMMA 骨水泥(高黏度) 含混合系統與填充醫材	澳幣 437 元
Confidence Spinal	脊椎骨水泥與注射醫材	澳幣 437 元
High V+	PMMA 骨水泥含混合系統	澳幣 437 元
High V+含填充系統	PMMA 骨水泥含填充系統	澳幣 437 元
Traumacem	骨水泥含混合系統	澳幣 437 元
Singature	骨水泥含真空混合系統	澳幣 437 元

附錄表四、英國給付之一般骨水泥與抗生素骨水泥價格[90]

1. 「一般骨水泥」給付價格(平均值)

Cement description	Supplier	Price (£) (three packets)	Discounted price (£) (three packets)
Palacos 1 x 40 g low viscosity (b1)	Heraeus Medical GmbH (Wehrheim, Germany)	113.10	79.17
Palacos R plain 1 x 40 g high viscosity (b1)	Heraeus Medical GmbH	50.13	35.09
Palacos MV medium viscosity plain 1 x 40 g (b1)	Heraeus Medical GmbH	50.13	35.09
HV bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK (Leeds, UK)	70.14	49.10
MV bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK	70.14	49.10
CMW 1 bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK	122.48	85.73
CMW 2 bone cement, 40 g fast set	DePuy Synthes UK	122.48	85.73
HI FATIGUE high viscosity cement, 1 x 40 g	Zimmer Ltd (Warsaw, IN, USA)	182.97	128.08
SIMPLEX P radio opaque, 40-g pack full dose	Stryker Orthopaedics (Kalamazoo, MI, USA)	95.98	67.18
Mean		97.50	68.25

2. 「抗生素骨水泥」給付價格(平均值)

Cement description	Supplier	Price (£) (three packets)	Discounted price (£) (three packets)
Palacos R + gentamicin 1 x 40 g high viscosity (b1)	Heraeus Medical GmbH	116.7	81.69
Palacos + gentamicin 1 x 40 g low viscosity (b1)	Heraeus Medical GmbH	150.54	105.38
Palacos MV + gentamicin 1 x 40 g medium viscosity (b1)	Heraeus Medical GmbH	116.67	81.67
GHV gentamicin bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK	95.20	66.64
GMV gentamicin bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK	93.53	65.47
CMW 1 gentamicin bone cement, 40 g	DePuy Synthes UK	194.84	136.39
CMW 2 gentamicin bone cement, 40 g fast set	DePuy Synthes UK	194.84	136.39
REFOBACIN bone cement r, 2 x 20 g	Biomet Merck Ltd (Warsaw, IN, USA)	126.18	88.33
HI-FATIGUE bone cement g, 1 x 40 g	Zimmer Limited	195.6	136.92
SIMPLEX AB cement with tobramycin 40-g pack full dose	Stryker Orthopaedics	177.26	124.08
CEMEX high viscosity with gentamicin, 1 x 40 g	Ortho Dynamics (Paterson, NJ, USA)	85.35	59.75
CEMEX medium viscosity green cement gentamicin, 1 x 40 g	Ortho Dynamics	85.35	59.75
Mean		136.00	95.20

附錄表五、臨床相對效益評估文獻之搜尋紀錄^b

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
臨床相對效益評估之文獻搜尋紀錄 - 「抗生素骨水泥」			
Cochrane Library	20210113	#1 bone cement and antitiotic	102
1800-2021		#2 MeSH descriptor: [Bone Cements] explode all trees	374
		#3 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees	12180
		#4 #2 and #3	19
		#5 infection	93603
		#6 #2 and #5	42
		PubMed	20210113
1950-2021		"bone cement"[All Fields] AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])	14
		"bone cement"[All Fields] AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])	14
		"bone cement"[All Fields] AND ("infect"[All Fields] OR "infectability"[All Fields] OR "infectable"[All Fields] OR "infectant"[All Fields] OR "infectants"[All Fields] OR "infected"[All Fields] OR "infecteds"[All Fields] OR "infectibility"[All Fields] OR "infectible"[All Fields] OR "infecting"[All Fields] OR "infection s"[All Fields] OR "infections"[MeSH Terms] OR "infections"[All Fields] OR "infection"[All Fields] OR "infective"[All Fields] OR "infectiveness"[All Fields] OR "infectives"[All Fields] OR	14

^b 為避免本報告篇幅過長，所以，以產品之英文商品名串聯“bone cement”進行的搜尋字串，將予以略過。

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		"infectivities"[All Fields] OR "infects"[All Fields] OR "pathogenicity"[MeSH Subheading] OR "pathogenicity"[All Fields] OR "infectivity"[All Fields])	
		"bone cement"[All Fields] AND ("infect"[All Fields] OR "infectability"[All Fields] OR "infectable"[All Fields] OR "infectant"[All Fields] OR "infectants"[All Fields] OR "infected"[All Fields] OR "infecteds"[All Fields] OR "infectibility"[All Fields] OR "infectible"[All Fields] OR "infecting"[All Fields] OR "infection s"[All Fields] OR "infections"[MeSH Terms] OR "infections"[All Fields] OR "infection"[All Fields] OR "infective"[All Fields] OR "infectiveness"[All Fields] OR "infectives"[All Fields] OR "infectivities"[All Fields] OR "infects"[All Fields] OR "pathogenicity"[MeSH Subheading] OR "pathogenicity"[All Fields] OR "infectivity"[All Fields])	17
Embase 1950-2021	20210113	#1 ('antibiotic bone cement'/exp OR 'antibiotic bone cement':ti,ab OR 'antibiotic bone cement'/exp/'device comparison','adverse device effect') AND [humans]/lim AND [english]/lim	696
		#2 ('antibiotic bone cement'/exp OR 'antibiotic bone cement':ti,ab OR 'antibiotic bone cement'/exp/'device comparison','adverse device effect') AND [humans]/lim AND [english]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	22
		#3 ('antibiotic bone cement'/exp OR 'antibiotic bone cement':ti,ab OR 'antibiotic bone cement'/exp/'device comparison','adverse device effect') AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [randomized controlled trial]/lim	14
臨床相對效益評估之文獻搜尋紀錄 - 「脊椎骨水泥」			
Cochrane Library 1800-2021	20210125-26	#1 MeSH descriptor: [Bone Cements] explode all trees	374
		#2 MeSH descriptor: [Vertebroplasty] explode all trees	134
		#3 MeSH descriptor: [Kyphoplasty] explode all trees	59
		#4 #2 or #3	134
		#5 #1 and #4	50
PubMed 1950-2021	20210125-26	("vertebroplasties"[All Fields] OR "vertebroplasty"[MeSH Terms] OR "vertebroplasty"[All Fields] OR ("kyphoplasties"[All Fields]	107

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		OR "kyphoplasty"[MeSH Terms] OR "kyphoplasty"[All Fields])) AND ("bone cements"[Pharmacological Action] OR "bone cements"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "cements"[All Fields]) OR "bone cements"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "cement"[All Fields]) OR "bone cement"[All Fields]) ("vertebroplasties"[All Fields] OR "vertebroplasty"[MeSH Terms] OR "vertebroplasty"[All Fields] OR ("kyphoplasties"[All Fields] OR "kyphoplasty"[MeSH Terms] OR "kyphoplasty"[All Fields])) AND ("bone cements"[Pharmacological Action] OR "bone cements"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "cements"[All Fields]) OR "bone cements"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "cement"[All Fields]) OR "bone cement"[All Fields])	47
		("vertebroplasties"[All Fields] OR "vertebroplasty"[MeSH Terms] OR "vertebroplasty"[All Fields] OR ("kyphoplasties"[All Fields] OR "kyphoplasty"[MeSH Terms] OR "kyphoplasty"[All Fields])) AND ("taiwan"[MeSH Terms] OR "taiwan"[All Fields] OR "taiwan s"[All Fields] OR "taiwans"[All Fields])	8
Embase 1950-2021	20210125-26	('percutaneous vertebroplasty' OR kyphoplasty) AND 'bone cement' (('percutaneous vertebroplasty' OR kyphoplasty) AND 'bone cement'percutaneous vertebroplasty' OR kyphoplasty) AND 'bone cement' AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ('percutaneous vertebroplasty' OR kyphoplasty) AND 'bone cement' AND [randomized controlled trial]/lim	2466 75 85

附錄表六、「抗生素骨水泥」之實證資料 – 隨機分派試驗類文獻(以個別品項之發表年代先後順序排列)

作者/年代/國家/ 利益衝突關係	ALBC*	比較品	術式/ 醫師數	醫院數/ 關節數	術前後 抗生素		主要指標*	結果	研究結論
Palacos									
Josefsson et al 1981, 瑞典 無 [99]	Palacos + G (0.5g) (HV)	Palacos (HV)	THA/--	9/1685	V	X	PJI	所有 PJI : 0.4% (3 人) vs. 1.6%(13 人) 術後 1 年 PJI : 2 人 vs. 12 人 ; P<0.01	使用含 gentamicin 抗生素骨水泥的病人在術後 1-2 年間的 PJI 感染比例, 較未使用者具統計顯著低。
Hallan et al 2006, 挪威 廠商支持 [100]	Palacos R+G (HV)	Palamed G (HV)	THA/4	1/60	V	X	RSA、HHS	術後 2 年: 兩組病人之股骨柄之微小移動狀況相近, HHS 疼痛程度由術前至術後兩年的變化, 兩組表現也沒有差異。	兩種骨水泥用於全髖關節置換術兩年後, X 光下股骨柄的固定情況與病人臨床疼痛的狀況表現相近。
Adalberth et al 2002, 瑞典 無 [101]	Palacos + G (HV) (真空混合)	CMW-1 + G (HV) (真空混合)	TKA/--	1/51	未說明		RSA、KSS	術後 2 年時, 兩組在 RSA、KSS 與併發症的表現相近。	CMW-1+G 骨水泥與 Palacos R+G 骨水泥在 TKA 的表現相近, 惟此一結果不適合外推至其他關節(如 THA)。
Lizaur-Utrilla et al 2012, 西班牙 無 [102]	Palacos + G (HV) (真空混合)	無骨水泥固定人工關節	TKA/1	1/93	有使用		RSA、KSS、 WOMAC、 臨床評估	追蹤時間(中位數) 6.7 年(5-12 年)。骨水泥組有 1 位 PJI 感染、4 位脛骨無菌性鬆動、1 位關節磨損, 無骨水泥組則沒有 PJI 感染、1 位脛骨無菌性鬆動、1 位關節磨損。這些病人都接受關節再置換手術。至術後第 9 年時, 兩組病人的關節再置換比例(無菌性)相近(93.7% vs. 90.0%)。	無骨水泥固定人工關節之全膝關節置換術, 較適於罹患骨關節炎之年輕病人。雖然, 長期追蹤兩組病人的人工關節再置換比例相近, 但是, 臨床表現(病人活動程度)則以無骨水泥固定組病人表現較佳。
van der Voort et al 2016, 荷蘭 [103] 廠商與學會支持	Palacos R + G (0.8g) (HV) (真空混合)	Refobacin R + G (0.8g) (HV) (真空混合)	THA/5	1/62	未說明		RSA、HHS、 HOOS、EQ- 5D、SF-36	追蹤兩年後, 兩組病人在各項指標表現皆相近。雖然, 術後第二年發現有 5 例病人的人工關節持續移位, 但是, 應與固定方式有關、與骨水泥種類無關。	接受 THA 病人, 無論使用 Palacos R+G 骨水泥或 Refobacin R+G 骨水泥, 其人工關節在術後前兩年的位移情況相近。其餘指標兩者表現相近。

作者/年代/國家/ 利益衝突關係	ALBC*	比較品	術式/ 醫師數	醫院數/ 關節數	術前後 抗生素		主要指標*	結果	研究結論
Jørgensen et al 2019, 丹麥 [104] 無	Palacos R + G (0.80/40g)	Hi- Fatigue G (0.55/40g)	THA/6	1/52	V	V	OHS、VAS	術後兩年時，兩組病人的股骨柄垂直下陷距離相近(1.19mm vs. 1.12mm)。兩組病人在 OHS 與 VAS 表現亦相近。兩項骨水泥的工作時間相當，惟 Hi-Fatigue 有較長的凝固時間(13.7m vs. 11.6m)。	研究結果顯示，兩項骨水泥固定之人工髖關節在術後兩年時的位移情況相近。
Simplex									
Chiu et al 2001, 台灣 無 [109]	Simplex P + Cefu (2g)	Simplex P	TKA/1	1/78	V	V	PJI	所有受試者皆為糖尿病患者。平均追蹤時間為 50 個月(26-88 月)。Simplex P+Cefu 組沒有 PJI 感染，但是對照組則有 5 例(13.5%)，兩組差異達統計顯著(P=0.021)。	作者總結研究結果認為，含 cefuroxime 骨水泥可以有效預防糖尿病人在初次全膝關節置換術後的 PJI 感染。
Chiu et al 2002, 台灣 無 [110]	Simplex P + Cefu (2g)	Simplex P	TKA/1	1/340	V	V	PJI	本試驗主要探究，在沒有無菌室(laminar flow suit)的情況下，含 cefuroxime 骨水泥預防初次 TKA 術後之 PJI 感染的情況。試驗結果顯示，Simplex P+Cefu 組沒有 PJI 感染，但是對照組則有 5 例(3.1%)，兩組差異達統計顯著(P=0.0238)。	在沒有無菌室的情況下，含 cefuroxime 骨水泥合併全身性抗生素的處置可以有效預防初次 TKA 術後之早期至中期 PJI 感染。
Chiu et al 2009, 台灣 無 [111]	Simplex P + V (1g)	Simplex P	revision TKA/--	1/183	V	V	PJI	本試驗目的為探究，在沒有無菌室的情況下，含 vancomycin 骨水泥對於膝關節再次置換術後的 PJI 感染預防能力。受試者僅為骨質疏鬆症病人。試驗追蹤(平均)89 個月，結果顯示，Simplex P+V 組沒有病人出現 PJI 感染，但是對照組則有 6 位(7%)病人出現 PJI 感染，兩組差異達統計顯著(P=0.013)。	在沒有無菌室的情況下，含 vancomycin 骨水泥合併全身性抗生素的處置，可以有效預防全膝關節再次置換術後的 PJI 感染。

作者/年代/國家/ 利益衝突關係	ALBC*	比較品	術式/ 醫師數	醫院數/ 關節數	術前後 抗生素		主要指標*	結果	研究結論
Bohm et al 2012, 加拿大 廠商支持 [112]	Simplex P with tobramycin	Simplex P	THA/4	1/41	V	V	RSA 分析股 骨柄下陷情 況	追蹤術後兩年時，由 RSA 分析看出 23 位病人(25 hips)的股骨柄皆有下陷與一定程度的後傾，惟臨床表現沒有統計顯著差異。	兩組病人初次置換的股骨柄在術後兩年時的下陷(stem subsidence)情況相近。
Ueng et al 2012, 台灣 無 [113]	Simplex P+(V/O) (1g)	Simplex P	TKA/--	1/30	V	V	關節液中的 抗生素效力	所有病人的關節液樣本皆呈現至少 24 小時抗 MSSA(非抗藥性金黃色葡萄球菌)，其中，oxacillin 組與 vancomycin 組較對照組有具統計顯著較長的抗菌時間。但是，僅 vancomycin 組呈現出有對抗 MRSA(抗藥性金黃色葡萄球菌)的能力。	作者認為試驗結果顯示，cefazolin 用於初次膝關節置換術時作為預防感染之用，可以有效抑制 MSSA，但是，含有 vancomycin 骨水泥對抗 MRSA 菌種的能力較含 cefazolin 或不含抗生素之骨水泥為佳。在膝關節置換術時，於骨水泥中加入抗生素可以延長關節液中之抗菌能力。
Hinarejos et al 2013, 西班牙 無 [114]	Simplex P + E/C (E 0.5g) (C 300 萬單位)	Simplex P	TKA/--	1/2948	V	V	PJI	兩組病人的 PJI 感染(1.35% vs. 1.40%)與表淺感染(1.8% vs. 1.2%)比例相近。多變項分析顯示，男性與手術時間大於 125 分鐘會有較高的 PJI 感染率。	研究結果顯示，在給予病人全身性抗生素後，在全膝關節置換術使用含 erythromycin 與 colistin 骨水泥，並未降低病人術後之感染情況。據此，並不適合將「含抗生素骨水泥用於全膝關節置換術」的做法，推廣至所有接受此類手術的病人。未來研究應進一步探究，此類做法是否適合用於高風險病人族群。
Vrabec et al 2016, 美國 無 [115]	Simplex P with tobramycin (1g)	Simplex P + IV T	TKA/2	1/15	V	V	關節內的抗 生素濃度	術後 6/24/48 小時後，Simplex P with tobramycin 組病人關節內的抗生素濃度具統計顯著較對照組為高。然而，術後 6/24/48 小時血清中 tobramycin 濃度，對照組則具統計顯著較試驗組為高。	根據研究結果顯示，廠商製作之低劑量含抗生素骨水泥可用於膝關節置換手術，使得病灶短期獲得足夠劑量(suprathapeutic)的有效抗生素濃度。
Optipac									

作者/年代/國家/ 利益衝突關係	ALBC*	比較品	術式/ 醫師數	醫院數/ 關節數	術前後 抗生素		主要指標*	結果	研究結論
Barenius et al 2018, 瑞典 無 [116]	Optipac G	無骨水泥固定人工關節	THA & HA/14	1/141	V	X	SMFA、HHS EQ-5D	術後四個月左右，骨水泥組病人的 HHS 與 EQ-5D 的分數具統計顯著較對照組高，但是，隨後至術後四年時，兩組表現不具統計顯著差異。3% 骨水泥組、6.8% 對照組病人因假體周圍骨折再次進行手術(P=0.4)。兩組皆沒有病人在術後四年間，因為人工關節不穩定或感染等原因再次進行手術。病人的死亡率和 X 光結果相近。	病人因股骨頸骨折進行關節置換術時，無論選擇使用骨水泥固定人工關節或是使用無骨水泥固定人工關節，都可以在術後四年間獲得良好的結果。但是，基於研究結果顯示，無骨水泥固定組在術後早期的人工關節之功能性表現較差，所以，不建議常規給予年長者此類人工關節固定方法。
Hi-Fatigue									
Jørgensen et al 2019, 丹麥 [104]	Hi-Fatigue G	Palacos R+G	同 Palacos R+G						

‡G: gentamycin ; HV: high viscosity ; Cefu: cefuroxime ; V: vancomycin ; T: tobramycin ; O: oxacillin ; E: erythromycin ; B: tobramycin ; C: colistin ; HA: hemiarthroplasty ;

*RSA(radiostereometric analysis): X 光影像三維定位分析;HHS(Harris Hip Score):疼痛程度評估;KSS(Knee Society Scoring system):術後膝關節復原程度;WOMAC(Western Ontario MacMasters University) : 退化性關節炎病人的生活品質評估量表; OHS(Oxford Hip Score) : 牛津髖關節量表(關節功能、疼痛評估); VAS(visual analogue scale) : 視覺類比量表(疼痛評估); 骨骼肌功能評定簡表(short musculoskeletal function assessment, SMFA) ;

附錄表七、「脊椎骨水泥」之實證資料 – 隨機分派試驗類文獻* (以個別品項之發表年代先後順序排列)

作者/年代/國家 利益衝突關係	試驗組 (脊椎骨水泥)	對照組	術式/ 椎體數	醫院數/ 醫師數	手術原因	主要指標	結果	研究結論
Osteopal V								
Voormolen 等人 2006, 荷蘭 未陳述 [132]	Osteopal V	最適止痛藥	PVP/--	3/--	oVCF<6M (>6w m)	VAS、RMD QUALEFFO	僅納入年齡大於 50 歲之 34 位病人。病人平均年齡 73 歲、82% 為女性。18 位病人接受手術處置、14 位接受止痛藥處置。雖然，術後一天時，手術組病人有較佳之 VAS 分數並使用較少之止痛藥，但是，術後兩週時，兩組病人之 VAS 分數相近。惟 RMD 與 QUALEFFO 在此時的評估，仍以手術組表現較佳，且止痛藥仍使用的較對照組為少。	與「未手術組」相比，接受椎體成形術的病人，在術後短期內(術後兩週時)有較快且顯著的脊椎活動與功能性改善。
Wang 等人 2015, 中國 無 [133]	Confidence (HV) w PVP	Osteopal V (LV) w BKP	PVP BKP /140	1/--	oVCF (>4w m)	VAS、ODI	共納入 107 位病人(試驗組 53 人)。病人平均年齡 70 歲，追蹤一年。術後一年時，兩組病人之 VAS 與 ODI 分數皆有改善，兩組差異未達統計顯著。試驗組有較少骨水泥滲漏發生(13.24% vs. 30.56%, P<0.05)，且沒有病人出現症狀。但是在對照組，有一位病人出現嚴重的椎間盤源性背痛(導因於 disc leak)並再次手術；另一位病人則出現無症狀之骨水泥肺栓塞(導因於 venous leakage)。兩組都沒有病人死亡或感染。	在椎體成形術使用高黏度脊椎骨水泥，或者，在椎體後突成形術使用低黏度脊椎骨水泥，皆為處置骨質疏鬆性椎體壓迫性骨折之有效且安全的方法，可以減緩病人疼痛改善生活品質。在椎體成形術使用高黏度脊椎骨水泥病人有較低的骨水泥滲漏比例，在椎體後突成形術則可以更有效恢復塌陷的椎體高度。兩組病人術後一年再次出現椎體骨折的情況相近。
Alhashash 等人 2019, 德國 無 [131]	Confidence (HV)	Osteopal V (LV)	PVP />75	1/1	oVCF (>4w m)	VAS、ODI	共納入 60 位病人，病人平均年齡約 70 歲，近六成為女性。試驗組共有六位病人(9 個椎體)、對照組共有 16 位病人(20 個椎體)出現骨水泥滲漏情況，兩組差異達統計顯著(P=0.01)。術後共有 14 位(試驗組 10 人)病人出現新的椎體骨折，兩組差異未達統計顯著，平均出現時間為術後 6.5±5.5 個月。兩組病人在 VAS 與 ODI 的評分不具顯著差異。	椎體成形術的手術結果並不會受到脊椎骨水泥的黏度影響。但是，「低黏度骨水泥」與「較嚴重的骨質疏鬆症」是骨水泥是否滲漏的重要影響因子。骨密度(T 評分)≤ -1.8 的病人如果使用低黏度 PMMA 骨水泥，其術後出現骨水泥滲漏的風險具統計顯著較高。此外，骨折的椎體數量亦為未來是否可能出現新的椎體骨折的預測因子。
Kochai 等人 2020, 土耳其 無 [134]	Osteopal Plus (HV) w 2.8mm 套管	Osteopal V (LV) w 4.2mm 套管	PVP />260	1/1	oVCF	肺動脈壓、 D-dimer	共納入 52 位多(>3)椎體骨折病人，平均年齡 70 歲，超過六成為女性。試驗組平均固定的椎體數為 5.4 個、對照組為 5.7 個，所有的骨折皆為新骨折。兩組病人的平均肺動脈壓(mm/Hg)變化如下，兩組在術後 1 天與術後 3 天的肺動脈壓差異皆達統計顯著(P<0.001)。 (試) 術前 33/術後 1 天 41/術後 3 天 36 (對) 術前 35/術後 1 天 51/術後 3 天 46	研究結果顯示，與低黏度脊椎骨水泥經由較寬的套管灌入椎體相比，將高黏度脊椎骨水泥經由較窄的套管灌入椎體，病人術後的肺動脈壓較低、肺栓塞預測值(D-dimer)也較低。本研究或許可以讓脊椎骨科醫師重新思考，在進行椎體成形術時，骨水泥類型以及套管的選

作者/年代/國家 利益衝突關係	試驗組 (脊椎骨水泥)	對照組	術式/ 椎體數	醫院數/ 醫師數	手術原因	主要指標	結果	研究結論
							預測肺栓塞風險之 D-dimer 數值($\mu\text{g/mL}$)變化如下，兩組術後差異亦達統計顯著($P<0.001$) (試) 術前 2.1/術後 2.3 (對) 術前 2.2/術後 4.2	擇問題。
Osteopal G (single-arm prospective study)								
Opalko 等人 2019, 德國 廠商支持完成 [135]	Osteopal G (gentamicin)	無	KP	1/--	oVCF、 外傷	VAS、ODI、 SF-12 等	共納入 50 位年齡 50 歲以上之病人。其中，30 位(61.2%)為外傷導致椎體塌陷而手術。追蹤時間一年。6.1%病人先前曾因疼痛接受椎體手術，2%術後出現併發症。總結來說，各項評估指標的表現皆較術前為佳，沒有病人在住院期間或術後一年內出現感染情況。一位病人在手術時出現骨水泥滲漏情況，一位病人則在術後 6 天出現滲漏。	在椎體成形術時使用含抗生素之脊椎骨水泥，在各項指標(骨水泥滲漏比例、疼痛減少情況、椎體塌陷恢復程度等)皆顯示其效益。而適合的術式與骨水泥成分可能會影響手術結果。
Cortoss (FDA-IDE trial)								
Bae 等人 2012, 美國 廠商支持完成 [88]	Cortoss	SpinePlex (PMMA)	PVP /--	21/--	oVCF ($>4\text{w}$, $<1\text{Y}$)	VAS、ODI、 SF-12 等	共納入 256 位病人，病人以 2:1 比例分至兩組(試驗組 162 人)。每位病人有 1-2 個椎體骨折，病人平均年齡 76 歲，超過七成為女性。研究結果大致顯示 Cortoss 的表現不劣於 PMMA 骨水泥(noninferiority)。在術後 72 小時、1 週、1/3/6/12/24 個月等不同時間點的評估，在術後第 3 個月時，Cortoss 組病人的疼痛減輕表現具統計顯著優於對照組，在術後第 24 個月時，病人椎體功能改善狀況具統計顯著優於對照組。兩組嚴重不良事件發生率皆為 4.3%，沒有病人死亡。	在椎體成形術時使用 Cortoss 脊椎骨水泥或 PMMA 脊椎骨水泥，都能有效、及時減緩病人椎體骨折的疼痛，並可以預防進一步的椎體功能喪失。
Syed 等人 2012, 美國 廠商支持完成 [136]	骨折時間小 於等於 12 週	骨折時間大於 12 週	同上	同上	同上	骨折後至手 術時間長短 是否影響手 術結果	256 位病人中，有 207 位病人的骨折時間小於等於 12 週(試驗組)、49 位病人骨折時間大於 12 週(對照組)。(骨折 ≤ 6 週有 117 人、 >52 週有 3 人)。病人年齡在 37~76 歲之間。骨折時間小於等於 12 週或大於 12 週，並不會影響手術結果。雖然，骨折時間小於 6 週者較骨折時間大於 6 週者，在術後三個月時有較顯著的表現，但是，之後的表現便沒有差異。	椎體骨折後至手術的時間並非一項會影響椎體成形手術結果的指標。
Gilula 等人 2012, 美國 廠商支持完成	Cortoss	SpinePlex (PMMA)	同上	同上	同上	術後新發椎 體骨折比例	兩組皆有將近 13%的病人在過去曾經因椎體骨折接受過治療。如果包含未曾治療者，則兩組皆有將近 34%病人過去曾經有過椎體骨折。 試驗組有 27.7%(45/162 人)、對照組有 31.9%(30/94 人)在術後 30~365 天內出現新的椎體骨折。	與 PMMA 脊椎骨水泥相比，使用 Cortoss 脊椎骨水泥的病人，術後出現再次椎體骨折的比例較低。這個情況在先前未曾有過椎體骨折的病人更明顯。生物力學分析 (finite-element analysis,

作者/年代/國家 利益衝突關係	試驗組 (脊椎骨水泥)	對照組	術式/ 椎體數	醫院數/ 醫師數	手術原因	主要指標	結果	研究結論
[137]							針對先前未曾有過椎體骨折且本次為一節椎體骨折的病人，Cortoss 組病人出現再次骨折的比例較低(17.6% vs. 27.3%)；Cortoss 組病人再次骨折出現於鄰近椎體的比例也較低(10.3% vs. 18.2%)，發生率降低 43.4%。	FEA)結果顯示，導致這兩種脊椎骨水泥的表現差異，可能由於其成分和機械強度不同所致。此外，Cortoss 組病人因為再次骨折而住院的機率也較低。
Vertebroplastic								
Zhang 等人 2014, 中國 無 [138]	Confidence (HV)	Vertebroplastic (LV)	PVP/39	1/1	oVCF (>8w m)	VAS、ODI、 SF-36、 Cobb's angle	共納入 32 位年齡大於 50 歲的病人(試驗組 14 人)。病人平均年齡 76 歲、85%為女性。兩組病人在 VAS、ODI、SF-36、脊椎側彎程度(Cobb's angle)與椎體高度恢復情況等指標的表現沒有顯著差異。試驗組病人出現骨水泥滲漏的比例較低(以 CT 評估結果)(29.4% vs. 68.2%, P=0.025)。	在椎體成形術時使用高黏度脊椎骨水泥與低黏度脊椎骨水泥的臨床表現相近。但是，使用高黏度脊椎骨水泥會有較少的併發症發生率。
Mendec								
Anselmetti 等人 2008, 義大利 未說明 [89]	Confidence (HV)	Mendec Spine (LV)	PVP/190	1/--	oVCF、 惡性腫瘤 血管瘤		共納入 60 位病人，平均年齡 72 歲、87%為女性。骨折至手術時間在 3~24 個月之間。 術後 CT 造影顯示靜脈結構之無症狀骨水泥滲漏： (試) 8.2% (8/98) (對) 41.3% (38/92) 兩組差異達統計顯著(P<0.0001) 術後 CT 造影顯示椎間盤附近之骨水泥滲漏： (試) 6.1% (6/98) (對) 13.0% (12/92) 兩組差異未達統計顯著(P=0.14)	高黏度 PMMA 脊椎骨水泥可以有效且安全地在臨床使用，可以顯著降低骨水泥外滲比例，減少滲漏相關併發症。
Confidence								
Anselmetti 等人 2008, 義大利 [89]	同前							
Zhang 等人 2014, 中國 [138]	同前							

作者/年代/國家 利益衝突關係	試驗組 (脊椎骨水泥)	對照組	術式/ 椎體數	醫院數/ 醫師數	手術原因	主要指標	結果	研究結論
Wang 等人 2015, 中國 [133]	同前							
Alhashash 等人 2019, 德國 [131]	同前							

*o: osteoporotic 骨質疏鬆性；VCF(vertebral compression fracture)椎體壓縮性骨折；w:週；m:藥物治療；M:月；Y:年；VAS(visual analog score):視覺類比量表；QUALEFFO(Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis): 骨質疏鬆症生活品質量表；RMD(Roland-Morris Disability): 羅蘭-摩斯下背痛生活障礙問卷；ODI(Oswestry Disability Index): 歐氏失能量表；

附錄表八、各國登錄系統分析結果彙整表*

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
英國 (National Joint Registry, NJR)						
Leong 等人 2020 [37]	20050901~ 20170831	418,857	pTHA	探討 ALBC 對於因 PJI 感染須進行再置換手術比例的影響	共有 397,896 人接受 ALBC、20,961 人接受 BC。經過調整可能的干擾因子後，使用 ALBC 可以降低因 PJI 感染而需要進行再置換手術的風險(HR 0.79, 95%CI 0.64-0.98)。此外，使用 ALBC 對於因無菌性鬆動或骨溶解而需要進行再置換手術的風險也有保護效力(術後四年期間)(HR 0.57, 95%CI 0.45-0.72)。	囿限於登錄系統數據分析的不足，本研究結果顯示，使用抗生素骨水泥可以降低 PJI 感染比例的關係，並支持於 THA 手術時，若選擇以骨水泥方式固定人工關節，應使用抗生素骨水泥。
Jameson 等人 2019 [35] 2020 annual report [145]	20030301~ 20160731	731,214	pTKA	探討 ALBC 對於因感染而需要進行再置換手術的影響	共有 715,919(97.9%)人接受 ALBC、15,295(2.1%)人接受 BC。研究期間共進行 13,391 例再置換手術，其中，2,391 例係由感染所致。 1. 經過調整其他變項之後，使用 ALBC 可以降低 (1) 任何原因導致再手術(HR0.85, 95%CI0.77-0.93, P<0.001) (2) 因非細菌感染因素導致再手術(HR0.85, 95%CI 0.77-0.95, P<0.001) (3) 因感染因素導致再手術(HR 0.84, 95%CI 0.67-1.01, P=0.06) 上述結果在納入病人 BMI 數據或排除僅使用 ALBC 醫師的數據之後，仍獲得相近結果。	經過調整部分變項之後，全國登錄系統中，以骨水泥固定人工關節之初次全膝關節置換術數據顯示，使用抗生素骨水泥可以顯著降低術後進行再置換手術。使用抗生素骨水泥似乎也並未增加期中人工關節失敗的比例。

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
					<p>2. 術後十年時，人工關節的存活率為</p> <p>(1) ALBC 96.3% (95%CI 96.3-96.4)</p> <p>(2) BC 95.5% (95%CI 95.0-95.9)</p> <p>如果將上述結果外推至全人口比例來看，當每年進行十萬例 TKA 手術時，使用 ALBC 可以減少 870 例再置換手術。</p>	
Holleyman 等人 2019 [39]	20030401~ 20140131	258	pR	抗藥性比例、 pTJA 時使用 ALBC 對再手術 時之抗藥性影響	<p>分析 258 例連續病人(因初次膝或髖關節置換術後由於葡萄球菌導致深層人工關節感染需要再手術者)。經過調整病人與手術相關變項後發現，在初次關節置換術時使用含 gentamicin 骨水泥，將具統計顯著增加病人因深層感染導致再手術時，葡萄球菌對 gentamicin 或 methicillin 的抗藥性。</p> <p>G: OR 8.341, 95%CI 2.297-30.292, P=0.001</p> <p>M: OR 3.870, 95%CI 1.319-11.359, P=0.014</p>	研究結果顯示，在初次關節置換術時使用含 gentamicin 骨水泥，將造成病人於再置換手術時，有超過八倍的風險出現 gentamicin 抗藥性，有將近四倍的風險出現 methicillin 抗藥性。
Trela-Larsen 等人 2017 [36]	20030401~ 20131231	199,205	pTHA	探討不同種類骨 水泥對於再置換 手術的影響	<p>研究共分析五間廠商的 19 項商品，分析結果顯示：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 接受 BC 或 ALBC 病人的再置換手術比例相近； 2. 使用量最高者為 Heraeus Medical 公司的 Palacos G (HV) 佔 49.2%，其次為 Schering-Plough 公司的 Palacos G (HV) 佔 13.2%，第三為 Biomet 公司的 Biomet G (HV) 佔 9.3%，第四為 Stryker 公司的 	除了使用 DePuy SmartSet (HV) 骨水泥與 CMW3 w G(HV) 骨水泥，有可能有較高的風險須進行再置換手術以外，其他各廠牌的骨水泥表現相近(無論是否有含抗生素)。此外，研究並未發現骨水泥黏度或抗生素種類

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
					<p>Simplex T (MV)佔 7.5%。</p> <p>3. 與最常用之 Heraeus Medical Palacos G (HV)相比，使用 Depuy 公司的 CMW 3 w G(MV)與 SmartSet (HV)骨水泥，會增加病人進行再置換手術的風險。</p> <p>4. 分析無法清楚顯示，骨水泥黏度與手術失敗的趨勢。</p>	不同，對於進行再置換手術的影響。
美國 (Kaiser Permanete Total Joint Replacement Registry)						
Namba 等人 2020 [146]	20080101~ 20161231	87,018	pTKA	評估 ALBC 對一般病人與高風險病人，術後出現感染的時間以及降低感染風險的影響	共有 27,539(31.6%)人使用抗生素骨水泥。研究結果顯示，針對所有病人，在初次 TKA 手術中使用 BC，病人術後出現感染的情況，與使用 ALBC 的結果相近(HR 1.14, 95%CI 0.93-1.40)。但是，針對糖尿病人的分析則顯示，使用 ALBC 可以具統計顯著降低感染風險(HR 0.72, 95%CI 0.52-0.99)。	研究結果顯示， <u>在初次膝關節置換術時使用市售抗生素骨水泥並未降低感染風險</u> ，並不具成本效益。但是，對於糖尿病人抗生素骨水泥的表現較一般骨水泥為佳。須進行臨床試驗以進一步探究抗生素骨水泥是否適用於其他高風險病人。
Namba 等人 2013 [147]	20010401~ 20091230	56,216	pTKA	評估 PJI 感染的發生率與可能的風險因素	PJI 發生率為 0.72%(404/56216)。分析結果顯示，與病人相關的風險因素有 BMI \geq 35(Hazard Ratio 1.47)、糖尿病(HR1.28)、男性(HR1.89)、診斷為骨壞死(HR3.65)等；可以降低 PJI 感染的手術相關因素有，全身性抗生素(HR0.67)、低醫院年手術量(HR0.33)與雙側人工膝關節置換(HR0.51)。惟使用抗生素骨水泥為增加術後感染的一項風險因素(HR1.53)。	研究結果顯示，應鼓勵醫師於初次全膝關節置換術給予病人全身性抗生素，惟使用抗生素骨水泥可能無法展現其預防感染的效益。

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
瑞典 (Swedish Hip Arthroplasty Register)						
Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 1993/2000/2018 [44, 148, 149]	1978~1990 1979~1998 2000~2018	123,966 169,419 285,889,	THA	---	經由三份報告我們瞭解到，瑞典臨床醫師在進行 THA 時，由早期(1967~1991)超過九成皆以「骨水泥固定方式」完成人工髖關節置換，轉變為近代(2000~2018)七成以此方式固定人工關節。初次髖關節置換術後再次手術的原因，因 PJI 感染而手術的比例，由早期(1979~1990)的 9.7%，轉變為近代(2000~2018)之 5.6%。在 2000~2018 年的數據中，進行 THA 時，有 38.7%為(部分或全部)以「無骨水泥方式固定」人工髖關節，其餘以「骨水泥方式固定」者，較常用的骨水泥為 Refobacin(34.5%)、Palacos R+G(25.1%)、CMW+G(0.7%)、Cemex Genta Green(0.3%)、Copal G+V(0.2%)、Copal G+C(0.2%)。	
西班牙						
Sanz-Ruiz 等人 2016 [150]	2009~2010 2011~2012	2,518	THA PHA TKA	不同術式之 PJI 感染風險	自 2011 年開始，ALBC(Palacos R+G, 0.5g)被全面用於膝或髖關節置換手術。分析結果顯示，全面使用 ALBC 後，降低 57% PJI 感染比例(P=0.001)。如果依術式來看，降低 60.6% TKA(P=0.019)、降低 72.6% THA 與 PHA(P=0.009)。相反地，以「無骨水泥方式固定人工關節」的感染比例則未降低(P=0.42)。因使用 ALBC 後節省的醫療花費(TJA)約 120 萬歐元。	研究結果顯示，在全膝關節置換術或(全或部分)髖關節置換術時使用抗生素骨水泥，可以有效預防 PJI 感染，並可以節省醫療花費。
加拿大 (Canadian Joint Replacement Registry)						
Bohm 等人 2013 [40]	20030401~ 20080331	36,681	TKA	早期再置換手術比例	共有 20,016 人(55%)以 BC 固定人工膝關節，有 16,665(45%)人以 ALBC 固定。研究結果顯示，術後兩年，兩種固定方式的病人再手術比例相近(1.4% vs. 1.5%，	研究結果顯示，因骨關節炎進行全膝關節置換術時使用抗生素骨水泥，與使用一般骨水泥相比，在術後兩年

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
					P=0.41)。經過調整多種變項後，結果仍相近。雖然，兩種固定方式在「因感染而再次手術」的表現相近，但是，BC 病人有較高的「因無菌性鬆動而再次手術」的比例。	內，並沒有臨床顯著降低感染的效益。需要更常的追蹤數據並與其他國家的登錄系統結果再確認。
北歐關節整形術協會 (Nordic Arthroplasty Register Association, NARA)						
Dale 等人 2012 [43]	19950101~ 20091231	432,168	pTHA	因感染而進行再 置換手術的比例	<p>數據源自丹麥(83853 人)、芬蘭(78106)、挪威(88455)與瑞典(181754 人)等四國。分析結果顯示，共有 2778(0.6%) 例 pTHA 因感染進行再置換手術。將數據分三個時期，以 1995-1999 年的數據為基礎，則 2000-2004 年因感染進行再置換手術的相對風險 (RR) 為 1.1(95%CI 1.0-1.2)，2005-2009 年的相對風險為 1.6(1.4-1.7)。</p> <p>因感染而進行再置換手術的五年累積比例為：</p> <p>1995-1999 年 0.46% (0.42-0.50) 2000-2004 年 0.54% (0.50-0.58) 2005-2009 年 0.71% (0.66-0.70)</p> <p>因感染進行再置換手術的風險皆發生於術後一年內，特別是三個月內。四個國家在分析的 15 年內，因感染進行再置換手術的風險皆升高。可能的風險因子有男性、混和固定方式(hybrid fixation)、使用一般骨水泥、因感染性疾病/髖關節骨折/股骨頭壞死而進行 THA 等。惟分析期間，這些風險因子皆未造成感染的發生率上升。</p>	研究結果發現，在 1995-2009 期間，初次全髖關節置換術後因感染需要進行再置換手術的相對風險，以及五年累積進行再置換手術的比例皆增加。但是，NARA 資料庫中沒有任何風險因子可以解釋這種現象。因此，研究人員認為，這種情況導因於實際的(全髖關節置換術後的 PJI 感染)年發生率增長。

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
挪威 (Norwegian Arthroplasty Register)						
Engesaeter 等人 2006 [42]	19870101~ 20031231	56,275	THA	因感染進行再置換術的比例	<p>共發生 252 例因感染而進行的再置換手術。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BC 固定(15802 人) vs. 無骨水泥固定(5259 人) 因感染進行再置換手術風險增加 1.8 倍(1.0-3.1, P=0.04) 2. ALBC 固定(35214 人)vs. 無骨水泥固定(5239 人) 因感染進行再置換手術的風險相近(RR 1.2, 95%CI 0.7-2.0, P=0.5) 3. 以「無骨水泥固定」方式進行 THA，其手術時間較以「骨水泥方式固定」者，減少 15 分鐘。 	以不同的人工髖關節固定方法進行全髖關節置換手術，會有不同的因感染而須再次接受置換手術的風險。其中，以「無骨水泥方式固定」與以「抗生素骨水泥方式固定」，兩者的風險相同，以「一般骨水泥方式固定」的風險較高。
Engesaeter 等人 2003 [151]	19870101~ 20011231	22,170	THA	比較使用抗生素藥物與抗生素骨水泥對於因感染再次手術的影響	在追蹤 14 年後，共有 696 例(3.1%)再次手術。其中，440 例(2.0%)係因無菌性鬆動所致，102 例(0.5%)係因 PJI 感染所致。研究結果顯示，與「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」相比，僅使用「全身性抗生素與一般骨水泥」者有 1.4 倍高的再手術風險(P=0.001)；有 1.3 倍高的無菌性鬆動(P=0.02)；有 1.8 倍高的感染風險(P=0.01)。	此觀察性研究結果顯示，在進行全髖關節置換數時，如果同時給予全身性抗生素與抗生素骨水泥，則病人會有較佳的手術結果。
Havelin 等人 2000 [152]	19880101~ 19981231	73000	THA	進行再次置換手術的比例	在追蹤的 11 年間，約有 15% 的 THA 手術術後會進行再置換手術。這段期間以「無骨水泥方式固定」人工髖關節的比例維持固定，但是，使用抗生素骨水泥的比例卻逐步增長。至 1998 年時，93% 以「骨水泥方式固定」的手術都會使用抗生素骨水泥。基於長期研究皆顯示較差的結	

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
					果，挪威已經不使用 Boneloc 與 CMW3(一般)骨水泥。 Espehaug 等人(1997)的研究結果顯示，如果「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」，則術後五年因感染再次手術的比例約 0.2%，如果僅使用「全身性抗生素」則再次手術的比例約 0.8%，如果僅使用「抗生素骨水泥」的再手術比例約 0.9%，如果完全不使用抗生素，則再手術比例約 1.2%。	
Espehaug 等人 1997 [153]	19870101~ 19951231	10,905	THA	比較使用抗生素藥物與抗生素骨水泥對於因感染再次手術的影響	分析 10905 位以「骨水泥方式固定」人工髖關節的病人。研究結果顯示，以「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥(5804 人)」，則有最低的再次手術比例。僅使用「全身性抗生素與一般骨水泥(4586 人)」者有 4.3 倍高的再手術風險(P=0.001)；如果僅使用「抗生素骨水泥(239 人)」者有 6.3 倍高的再手術風險(P=0.003)；如果完全不使用抗生素者(276 人)，有 11.5 倍高的再手術風險(P=0.002)	研究結果顯示，進行全髖關節置換術時，如果「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」，則較其他方式有最低的再次手術比例。
芬蘭 (Finnish Arthroplasty Register & Finnish Hospital Discharge Register)						
Jämsen 等人 2009 [154]	19970101~ 20010631	43,149	pKA	探究術後感染的 可能風險因素	追蹤時間(中位數)為 3 年。43149 例手術中，包含 93% 為初次全膝關節置換術、5% 為全膝關節再置換術、2% 為部分膝關節置換術。其中，93% 的手術係以「骨水泥方式固定」人工膝關節、2% 以「無骨水泥方式固定」。「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」者佔 82%、僅使用「全身性抗生素」者佔 16%、僅使用「抗生素骨水泥」佔 1%、完全不使用抗生素者佔 0.4%。追蹤時間內，共	研究結果顯示，接受部分膝關節置換術或全膝關節置換術的病人有相近的術後感染比例。初次全膝關節置換術時給予病人「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」，似乎為明智的做法。

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
					有 387 例因感染再次手術。男性、血清陽性之類風溼性關節炎病人、先前曾有膝關節骨折者，在初次 KA 後有較高風險會因為感染再次手術。 在 pTKA 「合併使用全身性抗生素與抗生素骨水泥」病人有具統計顯著較低之感染比例。	
紐西蘭 (New Zealand Joint Registry)						
Tayton 等人 2015 [155]	19990101~ 20121231	64,566	pTKA	探究 pTKA 術後 PJI 感染的原因	追蹤時間至少一年。多變項分析結果顯示，與使用一般骨水泥相比，使用抗生素骨水泥將會增加病人術後 6 個月時的感染風險(odds ratio 1.93, 95%CI 1.19-3.13, P=0.008)，但是，至術後 12 個月時，則抗生素骨水泥不為術後感染的可能因素之一。	本研究為第二項大型登錄系統數據顯示，在初次全膝關節置換術時使用抗生素骨水泥，可能會增加病人術後感染風險。[第一項研究為 Namba 等人(2013)的研究。Bohm 等人(2014)的研究則顯示，抗生素骨水泥與一般骨水泥在降低術後兩年的再置換術效益相近。 初次膝關節置換術術後感染比例與個別病人的共病/BMI 等因素有關，也與手術相關因素有關。
澳洲 (National Joint Replacement Registry)						
Australian Orthopaedic	20190101~ 20191231	--	pTKA pTHA	使用骨水泥的趨勢變化、使用一	在 2019 年 94%以「骨水泥方式固定」的人工髖關節的手術與 99%以「骨水泥方式固定」的人工膝關節的手術，皆使用「抗生素骨水泥」。	

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論
Association 2020 [156]				般骨水泥與抗生素骨水泥病人的再置換手術比例	<p>全膝關節置換術與全髖關節置換術時常用的骨水泥種類不盡相同。同一種術式中，固定股骨頭的骨水泥與固定髖臼杯的骨水泥常用品牌不盡相同；初次手術與再置換手術時常用的骨水泥種類亦不盡相同。</p> <p>THA</p> <p>與接受「一般骨水泥」固定的病人相比，接受「抗生素骨水泥」固定的病人，在術後六個月內有較高的再置換手術比例，以及在術後 1.5 年時有較低的再置換手術比例。</p> <p>「一般骨水泥」 vs. 「抗生素骨水泥」</p> <p>術後 0-6 個月 HR 0.40 (0.26, 0.62), P<0.001</p> <p>術後 6 個月-1.5 年 HR 1.38 (0.99, 1.93), P=0.054</p> <p>術後 1.5 年以上 HR 1.26 (1.11, 1.44), P<0.001</p> <p>TKA</p> <p>與接受「一般骨水泥」固定的病人相比，接受「抗生素骨水泥」固定的病人有較低的再手術比例。惟這個結果可能受到多重因素的影響，而且，術後 3 個月時，接受這兩種骨水泥固定的病人需要進行再置換手術的比例沒有差異。</p> <p>「一般骨水泥」 vs. 「抗生素骨水泥」</p> <p>整個評估期間 HR 1.09 (1.04, 1.15), P<0.001</p>	
日本 (National Arthroplasty Register, JAR)						
Akiyama 2018(研討會摘要) [157]	20060201~ 20160331	88,146	TKA UKA THA	各種指標	<p>自 2006 年 2 月至 2016 年 3 月間，全日本共有 1188 間醫院參與數據登錄工作，約占全日本醫院總數之一半。由可以獲得的數據中瞭解到，超過 65% 的病人被診斷為發展性髖關節發育不良 (Developmental Dysplasia of the Hip, DDH)。超過 80% 的人工關節係以「無骨水泥方式固定」，</p>	

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論												
					<p>8.7%以「骨水泥方式固定」。病人在初次關節置換術後再次進行手術的主要因為無菌性鬆動和感染。</p> <p><u>2013~2017年間 THA 的累積再置換率：</u></p> <p>「無骨水泥方式固定」vs. 「骨水泥方式固定」 HR 1.50 (95%CI 1.13, 1.99), P=0.005</p> <p>「抗生素骨水泥」vs. 「一般骨水泥」 HR 0.81 (95%CI 0.64, 1.02), P=0.067</p> <p><u>2013~2017年間 TKA 的累積再置換率：</u></p> <p>「無骨水泥方式固定」vs. 「骨水泥方式固定」 HR 0.64 (95%CI 0.46, 0.90), P=0.01</p> <p>「抗生素骨水泥」vs. 「一般骨水泥」 HR 1.07 (95%CI 0.88, 1.29), P=0.514</p>													
Akiyama 等人 2012 [158]	20060201~ 20110531	33,080	TKA UKA THA	各種指標	<p>本研究為一項前導性研究(pilot study)。自 2006 年 2 月至 2011 年 5 月間，由日本人工關節學會發起，指定 10 間醫院參與手術結果登錄作業。這段期間共蒐集到 33080 例手術數據，其中，17534(53%)為 THA 手術、17369 為 TKA/UKA 手術。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>指標</th> <th>初次髖關節置換術 (N=15881)</th> <th>髖關節再置換術 (N=1723)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">人工關節固定方式</td> </tr> <tr> <td>骨水泥方式固定</td> <td>19.0%</td> <td>43.4%</td> </tr> <tr> <td>無骨水泥方式固定</td> <td>72.3%</td> <td>47.0%</td> </tr> </tbody> </table>	指標	初次髖關節置換術 (N=15881)	髖關節再置換術 (N=1723)	人工關節固定方式			骨水泥方式固定	19.0%	43.4%	無骨水泥方式固定	72.3%	47.0%	
指標	初次髖關節置換術 (N=15881)	髖關節再置換術 (N=1723)																
人工關節固定方式																		
骨水泥方式固定	19.0%	43.4%																
無骨水泥方式固定	72.3%	47.0%																

作者/ 發表年代	分析資料 時間	總分析 人數	研究 術式	主要評估指標	研究結果	結論	
					指標	初次髋關節置換術 (N=15881)	髋關節再置換術 (N=1723)
					混和方式(hybrid)	8.6%	9.2%
					不明	0.1%	0.4%
					骨水泥中是否添加抗生素		
					抗生素骨水泥	51.5%	68.7%
					一般骨水泥	48.5%	31.3%
					不明	0.0%	0.0%
					指標	初次半/全膝關節置換術 (N=16647)	半/全膝關節再置換術 (N=622)
					人工關節固定方式		
					骨水泥方式固定	82.5%	79.6%
					無骨水泥方式固定	13.0%	18.6%
					混和方式(hybrid)	4.2%	1.0%
					不明	0.3%	0.8%
					骨水泥中是否添加抗生素		
					抗生素骨水泥	---	---
					一般骨水泥	---	---

*p:初次手術；THA:全髋關節置換手術；TKA:全膝關節置換手術；TJA:全關節置換手術；R:再置換手術(膝或髋關節)；ALBC:抗生素骨水泥；BC:一般骨水泥；PJI:人工關節感染；

附錄表九、本案研議商品之實證資料概況 – 廠商資料 vs. HTA 組之快速文獻搜尋結果*

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
			廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
PMMA 骨水泥含抗生素								
“好美得卡”特徵素抗生素骨水泥 Howmedica antibiotic Simplex bone cement radioopaque w tobramycin Simplex P w tobramycin (MV) (衛署醫器輸字第 019006 號)	Surgical Simplex P		無	CT C a m	2/-- 2/-- 1/-- 1/--	Simplex P Simplex P + IV T	RCT RCT	1/41 1/15
“捷邁”高抗力骨水泥 aap Biomaterials Hi-Fatigue G Bone Cement Hi-Fatigue G (LV) (衛部醫器輸字第 023027 號)	(1) Palacos R+G (2) Cobalt G (MV)	(1) 已上市 未給付 (2) 未上市	Palacos R+G	RCT MA R	1/52 2/-- 1/--	Palacos R+G	RCT	1/52
“賀利氏”骨水泥含抗生素 “Heraeus” bone cement w Gentamicin (1) Palacos MV+G (MV) (2) Palacos LV+G (LV) (3) Palacos R+G (HV) (衛部醫器輸字第 020346 號)	(1) Palamed G (2) Osteopal (3) Palacos G	皆未上市	無	瑞典登錄系統資料(THR)	1/--	(1) 無 (2) 無 (3) Palamed G Refobacin R+G Hi-Fatigue G	RCT RCT RCT RCT RCT	0 0 1/60 1/62 1/52

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
			比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
“泰瑞斯”慶大黴素骨水泥 “Cemex Genta ID Green” (LV) (衛署醫器輸字第 023881 號)	---	---	無	a	1/--	無	RCT	0
泰瑞斯”萬古慶大黴素骨水泥 “Vancogenx” (MV) (衛部醫器輸字第 025957 號)	---(1	---	無	CT(r)	1/--	無	RCT	0
邦美”雅貝克立補新骨水泥 “Biomet” Optipac Refobacin Bone Cement knee – 40/60/80 hip – 40/60/80 (衛部醫器輸字第 031581 號) -40g	Palacos G	未上市	無	無	無	無	RCT	0
“帝富”適髓骨水泥 “DePuy” SmartSet GMV Endurance Gentamicin bone cement SmartSet GMV G (MV) (衛部醫器輸字第 018965 號)	(1)DePuy 1 G (2)Simplex P with tobramycin	(1)(2) 已上市 未給付	無	SR	1/--	無	RCT	0
脊椎適用者								
PMMA 骨水泥								

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
			比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
“泰克美”克西鈞脊固骨水泥 “Teknimed” Cohesion bone cement (HV) (衛部醫器輸字第 025611 號)	(1)Vertecemn (2)Opacity+ (3)Spine-Fix	(2)(3) 已上市 未給付	無	CT (SpineJack)	4/--	無	RCT	0
“賀利氏”歐斯特保脊椎專用骨水泥 “Heraeus” Osteopal V bone cement (LV) (衛部醫器輸字第 020591 號)	Osteopal	未上市	無	CT (p)	1/--	(1) 最適止痛藥 (2) Confidence HV (3) Osteopal Plus	RCT RCT RCT	1/-- 1/>75 1/>260
“賀利氏”歐斯特保普樂斯脊椎骨水泥 “Heraeus” Osteopal Plus bone cement (LV) (衛部醫器輸字第 030014 號)	Osteopal V	已上市 未給付	geneX (injectable artificial bone graft)	RCT (protocol)	1/378	Osteopal V (LV)	RCT	1/>260
“帝富”脊椎骨水泥 “DePuy” Vertebroplastic (衛部醫器輸字第 010105 號)	SmartSet GMV G	已上市 未給付	Confidence HV 無 Confidence	RCT R RT	1/39 1/-- 2/--	Confidence HV	RCT	1/39
“帝富”康復脊椎骨水泥 “DePuy” Confidence High Viscosity spinal cement (HV) (衛部醫器輸字第 027629 號)-	(1)Disc-C-Tech Confidence High (2)Viscosity Spinal Cement (3)DePuy Spine Vertebroplastic	皆 已上市 未給付	Vertebroplastic	RCT	1/39	(1) Vertebroplastic (2) Osteopal V LV	RCT RCT	1/39 2/>200

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
			比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
“泰克美”脊固骨水泥 “Teknimed” Spine-Fix vertebroplasty bone cement (LV) (衛署醫器輸字第 021578 號)	(1)KYPHX HV-R BC (2)Spineplex®	皆 未上市	10 種骨水泥	CT	1/--	無	RCT	0
“泰克美”歐配脊替不透射線骨水泥 “Teknimed” opacity+ radiopaque bone cement (LV) (衛部醫器輸字第 026888 號)	Spine-Fix	已上市 未給付	無	無	0	無	RCT	0
“特科漢”海維佳脊椎骨水泥 “Teknimed” F20 Polymethylmethacrylate bone cement (MV) (衛署醫器輸字第 024065 號)	---	---	---	非	1/--	無	RCT	0
“阿伐泰克”歐瑟菲斯骨水泥 “Alphatec” OsseoFix+ radiopaque bone cement (衛部醫器輸字第 026894 號)	---	---	---	非	3/--	無	RCT	0
“艾普”邦恩斯脊椎專用骨水泥 “ BonOs ” Inject (MV) (衛部醫器輸字第 028735 號)	Osteopal V	已上市 未給付	無	廠 造 溫	1/-- 2/-- 1/--	無	RCT	0
“擎力美”椎體骨水泥 “ XeliteMed BondFix bone cement (衛部醫器製字第 006161 號)	---	---	---	m 非 自	1/-- 1/-- 1/--	無	RCT	0

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
			比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
"琳俐"椎體骨水泥 "Linli" Spinal Bone Cement (衛部醫器製字第 006525 號)	---	---	同上			無	RCT	0
"佰門"巴克萊骨水泥 "BM" Barclay PMMA Bone Cement (HV) (衛部醫器輸字第 031593 號)	---	---	---	黏 成	1/-- 1/--	無	RCT	0
"強翼"脊固骨水泥 "Strong Wing" bone cement (衛部醫器製字第 006043 號)	---	---	---	非 骨水泥簡介 類	4/-- 1/-- 1/--	無	RCT	0
PMMA 骨水泥含抗生素								
"賀利氏"歐斯特保含抗生素脊椎骨水泥 "Heraeus" Osteopal G bone cement (LV) (衛部醫器輸字第 031388 號)-	---	---	無	CT (p)	5/--	無	RCT (有一前瞻性 單臂試驗)	0
PMMA 骨水泥系統								
"帝富"康復脊椎骨水泥系統 "DePuy" Confidence spinal cement system (HV) (衛部醫器輸字第 028224 號)	---	---	Tecres ---	RCT RT	1/60 1/--	無	無	無
"特科漢"海維佳脊椎骨水泥系統	(1)Vertecem	皆	---	非	1/--	無	RCT	0

TFDA	USFDA	NHIA	相對效益之實證資料(手術結果)					
商品名/許可證號	等效益比較品 (體外機械試驗)	比較品 給付/ 上市	廠商提供的資料			HTA 組電子資料庫系統性快搜		
			比較品	文獻類型	篇/人數 /椎體數	比較品*	文獻類型	篇/人數 /椎體數
“Teknimed” High V+ spinal cement system (HV) (衛部醫器輸字第 030870 號)	(2)Spineplex	未上市						
PMMA 成形骨泥								
“泰瑞斯”蒙締客脊椎用成形骨泥 “Tecres” Mendec Spine (HV) (衛署醫器輸字第 014380 號)	(1)Kyphx HR-V (1)Spineplex	皆 未上市	---	SR	1/--	Confidence	RCT	1/190
“泰瑞斯”蒙締客脊椎用成形骨泥組 “Tecres” Mendec Spine Kit (HV) (衛部醫器輸字第 025333 號)	equivalent to predicate sys	---	同上	同上	同上	無	無	無
樹脂骨填充複合材料								
“歐托維塔”寇托斯骨填充複合材料 Orthovita Cortoss bone augmentation material (衛部醫器輸字第 026163、022256 號)	(1)Spineplex (2)Spine-Fix (3)Staxx Fx System (4)Confidence HV	(2)(4) 已上市 未給付	SpinePlex 無	RCT CT (p)	1/256 人 3/--	SpinePlex	RCT	1/256 人

*比較品欄位中之粗體字代表目前已給付之骨水泥；RCT：randomized controlled trial；CS：clinical trial；MA：meta-analysis；R：review；SR：systematic review；p：prospective；r：retrospective；a：動物試驗；c：細胞實驗；m：機械實驗；VP：veterbroplasty；KP：kyphoplasty；非：非本案產品之研究；廠：關於產品之廠商內部資料；造：不同造影劑的效益比較研究；溫：探討 PMMA 骨水泥固化時溫度的變化；自：自行比較不同骨水泥間之最高溫度與凝固時間差異；BC：bone cement；黏：探討不同年度骨水泥之效益；成：探討不同成分之骨水泥對其表現之影響；類：與類似品之比較；

附錄表十、所有實證資料彙整表 - 「抗生素骨水泥」與「脊椎骨水泥」*

實證資料	篇數	人/椎體數	總結
抗生素骨水泥 《抗生素骨水泥與一般骨水泥在全髖關節置換術與全膝關節置換術的表現差異》			
學會建議	3	---	<p><u>不同指引或共識的建議不盡相同</u>。缺乏高等級實證資料，臨床醫師多依其臨床經驗使用抗生素骨水泥。</p> <p>美國骨科醫學會(AAOS) 2019 年版指引，基於臨床實證資料的實證等級低，且現有實證資料無法顯示抗生素骨水泥得以降低全膝關節置換手術(TKA)或全髖關節置換手術(THA)病人的人工關節周邊關節感染(PJI)風險，所以，<u>不建議</u>醫師常規使用抗生素骨水泥，並敦促進行試驗設計良好之隨機分派試驗以驗證其臨床效益。</p> <p>美國骨骼肌肉感染學會(MIS)在 2019 年的「細菌生物膜研討會」資料指出，使用廠商市售的「<u>抗生素骨水泥(ALBC)</u>」用以預防 THA 和 TKA 術後感染的情況，在北美洲與全球盛行。不過使用的頻率差異懸殊，北美洲的使用率低於 50%，而歐洲的使用率超過 90%。目前，仍缺乏實證等級第一級的研究結果支持常規使用 ALBC 預防肌肉骨骼感染(MSKI)。源自挪威、紐西蘭的登錄系統分析數據與美國的醫院大樣本數據，並未獲得方向一致的結果。亦即，目前仍<u>缺乏實證等級第一級的決定性研究結果</u>，用以支持常規使用 ALBC 預防 THA 與 TKA 初次置換手術後的感染。<u>部分建議將 ALBC 用於高風險病人</u>，<u>惟目前仍缺乏足夠的實證資料</u>。</p> <p>2018 年人工關節的周邊關節感染國際共識會議(ICMPJI)則認為，<u>應在關節再置換手術</u>，特別是因為感染導致人工關節需要再置換時，<u>使用 ALBC</u>。抗生素的種類與劑量由醫師依病人病況判斷。在進行初次關節置換術時是否也需要使用 ALBC，實證資料仍未十分明確。與會醫師的主要考量點以及目前尚無實證資料的問題有：(1)應使用何種抗生素、劑量如何；(2)費用的考量；(3)可能會出現抗藥性的問題；(4)加入抗生素後的骨水泥其機械強度會被弱化，可能進一步導致人工關節鬆動；(5)骨水泥中加入抗生素屬於仿單外使用。惟會議中呈現澳洲的國家登錄系統數據顯示，初次 THA 時若使用 ALBC，後續病人因為感染或非感染因素需要進行再置換手術的比例較低。據此，與會醫師認為<u>在初次 THA 或 TKA 術時如欲使用 ALBC，建議用於有 PJI 感染高風險的病人</u>。再者，雖然目前有體外試驗數據，比較不同 PMMA 骨水泥的抗生素釋放狀況，但是，尚無任何人體臨床試驗驗證這個問題。與會醫師認為，不同廠牌(成分)之 PMMA 骨水泥，在關節置換術後之 SSI 或 PJI 感染發生率並沒有明顯差異。惟不同骨水泥釋放抗生素的情況，會受到骨水泥種類(成分)、抗生素種類、抗生素使用劑量而有差別。</p>

實證資料	篇數	人/椎體數	總結		
USFDA 上市審核結果 (體外試驗)	5	---	Simplex P with tobramycin (MV) ≈ Surgical Simplex P		
			Hi-Fatigue G (LV) ≈ Palacos R+G 或 Cobalt G		
			Palacos MV+G ≈ Palamed G	Palacos LV+G ≈ Osteopal	Palacos R+G ≈ Palacos G
			Cemex Genta ID Green 無資料		
			SmartSet GMV G ≈ SmartSet GMV G 或 SmartSet GHV G		
			Refobacin ≈ Palacos G		
			Vancogenx 無資料		
已發表文獻 1	5	222	3/7 項骨水泥(Simplex P with tobramycin/Hi-Fatigue G/Palacos R+G)有 RCT 且皆與其對照骨水泥的表現相近(皆用於 THA)。		
隨機分派臨床試驗 RCT (人體試驗)	1	41	Simplex P with tobramycin vs. Simplex P → 兩組病人初次置換的股骨柄在術後兩年時的下陷(stem subsidence)情況相近。		
	1	15	Simplex P with tobramycin vs. Simplex P+IV T → Simplex T 在術後 48 小時內病灶的有效抗生素濃度較 Simplex P+IVT 為高。		
	1	52	Hi-Fatigue G vs. Palacos R+G → 兩項骨水泥固定之人工髖關節在術後兩年時的位移情況相近。		
	0	0	Palacos MV+G 無 RCT		
	0	0	Palacos LV+G 無 RCT		
	1	62	Palacos R+G vs. Refobacin R+G → 接受 THA 的兩組病人，人工關節在術後前兩年的位與其餘指標的表現相近。		
	1	52	Palacos R+G vs. Hi-Fatigue G → 兩項骨水泥固定之人工髖關節在術後兩年時的位移情況相近。		
	0	0	Cemex Genta ID Green		
	0	0	Smartset		
	0	0	Refobacin		
0	0	Vancogenx			
已發表文獻 2	6	3278863	納入之六篇系統性文獻回顧的分析結果方向並不一致。		

實證資料	篇數	人/椎體數	總結
系統性文獻回顧類研究	3	108674	TJA→兩篇文獻認為 ALBC 可能可以降低病人 TJA 術後的 PJI 感染比例,另外兩篇研究則建議進行好品質多人數臨床試驗確認。
	3	3170189	TKA→兩篇的結果並未顯示 ALBC 可以降低病人術後 PJI 感染比例,一篇則建議探詢用於高風險病人是否會有更好的效益。
各國登錄系統數據 (上市後監測)	23	---	pTHA→英國、挪威、北歐三國與日本的分析結果大致顯示,ALBC 降低感染比例較一般骨水泥佳、與「無骨水泥方式固定」表現相近。但是,日本的結果卻顯示 ALBC 與一般骨水泥表現相近並優於「無骨水泥方式固定」。 pTKA→英國、芬蘭與澳洲的分析結果大致顯示 ALBC 降低再置換術風險,但是美國與加拿大的分析結果則未顯現 ALBC 的效益,紐西蘭的分析結果更顯示,初次 TKA 使用 ALBC 會增加病人術後感染的風險。
脊椎骨水泥 《不同品項之脊椎骨水泥用於椎體整形術的表現差異》			
學會建議	---	---	查無與研究主題相同之資料。
USFDA 上市審核結果 (體外試驗)	13	---	Cohesion (HV) ≈ Opacity Plus 或 Spine Fix
			Osteopal V (LV) ≈ Osteopal Plus
			Osteopal Plus (LV) ≈ Osteopal V
			Vertebroplastic ≈ SmartSet GMV G
			Confidence (HV) ≈ Viscosity Spinal Cement 或 Vertebroplastic
			Spine Fix (LV) ≈ SpinePlex
			Opacity Plus (LV) ≈ Spine Fix
			BonOs (MV) ≈ Osteopal V
			High V+ (HV) ≈ SpinePlex
			Mendec (HV) ≈ SpinePlex
Cortoss ≈ Spine Fix 或 SpinePlex 或 Confidence (HV)			
已發表文獻 1 隨機分派臨床試驗 RCT (人體試驗)	6	>960	6/27 項脊椎骨水泥(Osteopal V/Osteopal Plus/Vertebroplastic/Confidence/Mendec/Cortoss)有 RCT,包含 5 項 PMMA 脊椎骨水泥與 1 項骨水泥複合材料(Cortoss)。PMMA 骨水泥的研究皆探討高低黏度骨水泥在椎體整形術的表現差異,惟不同產品有不同結果。而 Cortoss 骨水泥複合材料的表現不劣於 PMMA 骨水泥(noninferiority)。

實證資料	篇數	人/椎體數	總結
	1	>215	Osteopal V (LV) vs. Confidence (HV)→兩項研究分析骨水泥黏度對手術結果的影響，惟結果方向不一致。
	1	>260	Osteopal V (LV) vs. Osteopal Plus (HV)→ 與低黏度脊椎骨水泥經由較寬的套管灌入椎體相比，將高黏度脊椎骨水泥經由較窄的套管灌入椎體，病人術後的肺動脈壓較低、肺栓塞預測值(D-dimer)也較低。
	1	---	Osteopal V (LV) vs. 最適止痛藥→與「未手術組」相比，接受椎體成形術的病人，在術後短期內(術後兩週時)有較快且顯著的脊椎活動與功能性改善。
	1	>260	Osteopal Plus (LV) vs. Osteopal V→同上
	1	39	Vertebroplastic (LV) vs. Confidence (HV)→ 在椎體成形術時使用高黏度脊椎骨水泥與低黏度脊椎骨水泥的臨床表現相近。但是，使用高黏度脊椎骨水泥會有較少的併發症發生率。
	1	>215	Confidence (HV) vs. Osteopal V (LV)→同上
	1	39	Confidence (HV) vs. Vertebroplastic (LV)→同上
	1	190	Confidence (HV) vs. Mendec Spine (LV)→ 高黏度 PMMA 脊椎骨水泥可以顯著降低骨水泥外滲比例，減少滲漏相關併發症。
	1	190	Mendec Spine (LV) vs. Confidence (HV)→同上
	1	256	Cortoss vs. SpinePlex→ 研究結果大致顯示 Cortoss 的表現不劣於 PMMA 骨水泥(noninferiority)。與 PMMA 脊椎骨水泥相比，使用 Cortoss 的病人，術後出現再次椎體骨折的比例較低。這個情況在先前未曾有過椎體骨折的病人更明顯。生物力學分析(finite-element analysis, FEA)結果顯示，導致這兩種脊椎骨水泥的表現差異，可能由於其成分和機械強度不同所致。此外，Cortoss 組病人因為再次骨折而住院的機率也較低。
已發表文獻 2 系統性文獻回顧類研究	1	712	統合分析結果顯示，在椎體整形術使用「高黏度脊椎骨水泥」，可以具統計顯著降低發生骨水泥滲漏的比例。在 ODI、VAS 等病人自評之疼痛與功能性評估量表以及骨水泥使用量、術後臨近椎體骨折的評估，「高黏度脊椎骨水泥」與「低黏度脊椎骨水泥」的表現相近。
各國登錄系統數據 (上市後監測)	0	0	查無與本案研究主題相關的資料。

*粗體字為健保已給付之骨水泥；Simplex T: Simplex P with Tobramycin；MV:中等黏度；LV:低黏度；HV:高黏度；G:gentamicin；IV:全身靜脈注射；T:tobramycin；TJA:全關節置換術(包含全膝關節置換術與全髖關節置換術)；p:初次手術；ODI(Oswestry Disability Index): 歐氏失能量表；VAS(visual analog score):視覺類比量表；

附錄表十一、加拿大、澳洲與英國等國之 HTA 組織的評估資料

國家/機構	資料類型	篇數	關節置換術		椎體整形術	
			全髖關節置換術 (THA)	全膝關節置換術 (TKA)	椎體成形術 (VP)	椎體後突成形術 (KP)
加拿大 CADTH [15, 78-82]	快速回應 HTA 報告	5 1	針對「抗生素骨水泥(ALBC)用於首次 THA 或 TKA 的臨床效益與成本效益表現」，在 2008 年至 2015 年間先後進行三次快速系統性文獻搜尋與評估工作(快速回應報告)。總結來說，臨床實證資料多受限於異質性和缺乏干擾因子校正的問題。雖然，少數實證資料呈現出，使用 ALBC 病人術後的低感染率和抗藥性，但是，較的研究結果卻認為，一般骨水泥的表現與 ALBC 的表現沒有差異。或許，與其他的關節置換術抗感染方式所需支出的費用相比，ALBC 可以提供在費用方面的好處，但是，基於臨床相對效益的比較結果具不確定性，解讀此一優點時應謹慎。		共有兩篇(2002/2008)呈現「以椎體後凸成形術(BKP)處置脊椎壓迫性骨折」的臨床效益與成本效益的快速回應報告，以及一篇由安大略省健康品質機構(Health Quality Ontario)在 2016 年發表的醫療科技評估報告，主題為「椎體整形術用於癌症相關椎體骨折處置之系統性文獻回顧」。基於這些資料的內容皆未涉及「脊椎骨水泥用於椎體整形術的相對效益評估」。故此處予以略過。	
澳洲 MBAC [83-85]	HTA 報告 人工關節清單	2 1	查無與本案研究主題相關之醫療科技評估報告。在澳洲衛生部給付之人工關節清單中，已給付骨水泥品項與價格表列於附錄表三以供參考。		兩份報告主要討論椎體成形術的給付條件修改，與本案研究主題不相關，此處略過其內容。惟自這兩份報告中我們瞭解到，澳洲目前給付椎體成形術的費用為 700 澳幣。相關脊椎骨水泥的給付價格則如附錄表三所示。	

國家/機構	資料類型	篇數	關節置換術		椎體整形術	
			全髖關節置換術 (THA)	全膝關節置換術 (TKA)	椎體成形術 (VP)	椎體後突成形術 (KP)
英國 NICE [86-89]	HTA 報告	3	<p>2014 年 NICE 公告之「以全髖關節置換術和股骨頭表面置換術處置末期髖關節炎(TA304)」報告中，並未對骨水泥單獨進行討論，手術使用的骨水泥價格皆為包含混合系統者，與我國臨床情境不同參考價值低，故而，此處予以略過。</p> <p>2016 年 NIHR 發表「降低初次髖關節置換術後之感染風險方案」報告。部分內容表列了當時英國國民健康署(NHS)已給付的骨水泥價格(如附錄表四)。值得注意之處是，如果抗生素骨水泥作為預防之用，則其給付價格將打七折。另外，當時 NHS 已給付 9 種「一般骨水泥」、12 種「抗生素骨水泥」。</p>	無	<p>執行「以椎體整形術處置骨鬆性椎體骨折(TA279)」評估的實證資料審閱小組(ERG)，在其評值報告中提到，使用不同成分骨水泥也可能會影響手術結果，並列出兩篇發表於 2008 年與 2012 年的隨機分派試驗研究。這兩篇研究結果指出：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多中心試驗(256 人)比較 Cortoss 骨複合材料與 PMMA 骨水泥在減輕病人術後 24 個月時的疼痛情況，整體而言 Cortoss 的表現不劣於 PMMA 骨水泥。 2. 單一中心 60 位因為良惡性病灶而接受椎體成形術的病人中，與使用低黏度脊椎骨水泥(Mendec Spine)相比，使用高黏度骨水泥(Confidence)具統計顯著降低靜脈滲漏率(8.2% vs. 41.3%)，但是，椎間盤滲漏率兩組的表現沒有差異。 	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄表十二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	搜尋策略	篇數
脊椎骨水泥			
Pubmed	2021/01/22	#1 vertebroplasty[All field] OR kyphoplasty[All field]	4,881
		#2 bone cement [All field]	29,021
		#3 economic evaluation OR cost effective analysis OR cost utility analysis OR cost benefit analysis	136,828
		#4 #1 AND #2 AND #3	13
抗生素骨水泥			
Pubmed	2021/01/22	#1 (hip) AND ((replacement) OR (arthroplasty) OR (revision))	56,928
		#2 (knee) AND ((replacement) OR (arthroplasty) OR (revision))	51,109
		#3 (joint) AND ((replacement) OR (arthroplasty) OR (revision))	78,535
		#4 #1 OR #2 OR #3	122,569
		#5 bone cement [All field]	29,021
		#6 economic evaluation OR cost effective analysis OR cost utility analysis OR cost benefit analysis	136,828
		#6 #4 AND #5 AND #6	12