Saksnummer: **065-20**

Kartlegging til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm og Signe Agnes Flottorp
Dato:	17.02.2020

ID2019_071 Benforankret protese

Hva saken omhandler i korte trekk

- Oversikt over produsenter av benforankrede protesesystemer
- Vurdering av tilgjengelig litteratur på effekt og sikkerhet vedrørende benforankret ekstremitetsprotese som alternativ for tilfeller hvor konvensjonell protese ikke fungerer

Bakgrunn for saken

Bestillerforum RHF behandlet sak om benforankret ekstremitetsprotese basert på metodeforslag fra Oslo Universitetssykehus (OUS) og egnethetsvurdering fra FHI i møte 26.08.2019. Det ble bestemt følgende: «*Folkehelseinstituttet gjennomfører en kartlegging av metoden med hensyn til litteratur og produsenter. Saken tas så opp igjen på et kommende møte i Bestillerforum RHF.*» (protokoll fra møte i Bestillerforum RHF).

Informasjon til Bestillerforum RHF

Systematiske oversikter og rapporter

Vi identifiserte fem relevante systematiske oversikter (Vedlegg), samt tre rapporter fra henholdsvis NICE, CADTH, og Ontario Health (Vedlegg) (1-8). Alle er publisert i perioden 2008 til 2019, og er i hovedsak basert på resultater fra de samme ikke-randomiserte studiene. Forfatterne konkluderer med at benforankret ekstremitetsprotese kan ha potensiell nytte for enkelte pasienter, men at dokumentasjonen som foreligger er begrenset, både med hensyn på mengde og kvalitet. Det konkluderes også med at denne metoden er assosiert med økt risiko for infeksjoner grunnet stomi, dvs. at hudbarrieren brytes som følge av benforankringen.

Resultater fra kliniske studier

Basert på søkestrategien til metodevurderingen fra Ontario Health gjennomførte vi et oppdatert søk etter nylig publiserte kliniske studier. Oppdateringssøket gav 157 treff. Av disse fant vi syv artikler med relevant populasjon, intervensjon og utfallsmål, hvorav fire av artiklene (per nå) er tilgjengelige i fulltekst (9-12). Disse fire artiklene er basert på ikke-randomiserte studier uten kontrollgruppe, og presenteres i tabellform i Vedlegg 3. Tre av studiene sammenliknet funksjonsnivå før og etter benforankringen, og resultatene viser at benforankret protese bidrar til forbedret funksjon (se utdrag av resultatene i Tabell 1) (9-11).

Tabell 1: *Utdrag av resultater fra kliniske studier*

	Muderis et al (9)		McMenemy et al (10)		Leijendekkers et al (11)	
Studiedeltakere	37 pasienter		7 pasienter		40 pasienter	
Resultater	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
Timed Up and Go (TUG) (gj.snitt ± std.feil)	13,86 ± 1,25	9,12 ± 0,58			12,0 ± 1,2	10,0 ± 0,8
6 Minute Walk Test (6MWT) (gj.snitt ± std.feil)	286,25 ± 21,63	412,72 ± 23,69	248 meter	402 meter	319 ± 16	344 ± 18
Q-TFA (gj.snitt ± std.feil)	45,27 ± 3,96	84,86 ± 3,39				
SF-36 score på fysisk komponent			34,65	54,5		
SF-36 score på mental komponent			41,55	58,19		
Q-TFA score for bruk av protese (median; 25.-75. persentil)					81 (0-100)	100 (90-100)
Q-TFA score for helserelatert livskvalitet (beta ± std.feil)					43 ± 3	71 ± 3

Q-TFA: «Questionnaire for persons with a Transfemoral Amputation», SF-36: «Short Form health survey-36»

Alle tre studiene er gjennomført på få studiedeltakere. Forfatterne konkluderer med at benforankret ekstremitetsprotese kan være av nytte for amputerte pasienter som har problemer med å bruke konvensjonell protese («vanlig» protese der protesen festes til amputasjonsstumpen via en hylse; «socket»). Det nevnes også at det er nødvendig med *kontrollerte* kliniske studier for å kunne studere den relative effekten av benforankret protesesystem versus konvensjonell protese, selv om dette kan gi etiske utfordringer.

Pågående systematiske oversikter

Vi identifiserte fem protokoller for planlagte systematiske oversikter i PROSPERO (Vedlegg 4) (13-17). Av disse fem er to protokoller ferdig gjennomført og publisert (15;16), og de ble gjenkjent i søket etter systematiske oversikter og rapporter (4;6). De resterende tre protokollene angir at oversiktene skal ferdigstilles innen 2018-2019. Generelt angir alle protokollene at de skal studere effekt og sikkerhet av benforankret protese til bruk hos personer med amputert nedre og/eller øvre ekstremitet. Det angis ikke spesifikt hvilke protesesystemer eller produsenter som skal inngå i oversikten.

Pågående kliniske studier

Vi har identifisert syv pågående studier av benforankrede ekstremitetsproteser (Vedlegg). Alle er ikke-randomiserte med relativt få studiedeltakere (2-103). Av de pågående studiene virker det å være kun én som planlegger å sammenlikne bruk av benforankret protese med bruk av konvensjonell protese. Fire av studiene benytter protesesystemet OPRA™ (se oversikt i Tabell 2). Én av studiene er en langtidsstudie som ble påbegynt i 1999, med estimert avslutning i 2027, og som jevnlig publiserer artikler med nye oppfølgingsdata. Artikler fra denne studien er funnet i rapportene og de systematiske oversiktene, samt i oppdateringssøket etter nylig publiserte kliniske studier.

Oversikt over benforankrede implantatsystemer og produsenter

Den viktigste informasjonen vedrørende ulike benforankrede protesesystemer og produsenter er oppsummert i Tabell 2. Tabellen er i stor grad basert på informasjon fra en oversiktsartikkel av Thesleff og medarbeidere (18) fra 2018, og rapportene fra CADTH (7) og Ontario Health (6).

De tre systemene **OPRA™** (Osseointegrated Prosthesis for the Rehabilitation of Amputees), **ILP** (Integral Leg Prosthesis) og **OPL** (Osseointegrated Prosthetic Limb) er per nå kommersielt tilgjengelige. OPRA™ er tilgjengelig i 12 land (i Europa, Amerika og Oseania), mens ILP og OPL har noe mer begrenset tilgjengelighet (18). Det er flere systemer under utvikling, og fire av disse er klare for klinisk utprøvning hos mennesker: POP (Percutaneous Osseointegrated Prosthesis), ITAP (Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis), Compress® og «The Keep Walking Advanced» (18).

Tabell 2: *Oversikt over ulike benforankrede protesesystemer*

Navn/produsent	Utviklingsstadium	Amputasjon	Materiale	Antall opr.	Tid mellom opr.	Total bedringstid†
OPRA™/ Integrum AB, Sweden	Klinisk tilgjengelig: CE-merket og FDA-godkjent*	Tibia, humerus, femur, radius/ulna, tommel, finger	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	3-6 mnd	3-18 mnd
ILP (EEFP)/ ESKA Orthopaedic, Tyskland	Klinisk tilgjengelig: CE-merket	Tibia, femur, humerus	Legering av kobolt-krom-molybden	2	1,5-2 mnd	2,5 - 4,5 mnd
(OGAP)-OPL/ Permedica S.P.A., Italia	Klinisk tilgjengelig: CE-merket	Tibia, femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	1,5-2 mnd	4,5 mnd
POP/ DJO Global, USA	Eksperimentelt: FDA tidlig forundersøkelse (early feasibility study)	Femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	2	1,5 mnd	-
ITAP/ Stanmore Implants Worldwide, UK	Eksperimentelt: preCE-merket for kliniske studier	Femur, humerus	Titanlegering (Ti6Al4V)	1	-	-
Compress®/ Zimmer Biomet, USA	Eksperimentelt: Custom device, klinisk studie	Femur, humerus	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	3-4 mnd	-
The Keep Walking Advanced/ Tequir S.L., Spania	Eksperimentelt: klinisk studie	Femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	2	3 mnd	-

Opr.: operasjoner, OPRA: Osseointegrated Prosthesis for the Rehabilitation of Amputees, ILP (EEFP): Integral Leg Prosthesis (Endo-Exo Femur Prosthesis), (OGAP)-OPL: (Osseointegration Group of Australia)-Osseointegrated Prosthetic Limb, POP: Percutaneous Osseointegrated Prosthesis, ITAP: Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis, *Humanitarian Device Exemptions; godkjenning for et begrenset antall voksne personer med transfemoral amputasjon (19). †Total bedringstid = total recovery time (months)

Oppsummering og konklusjon

Populasjon

Populasjonene som inngår i studiene og de systematiske oversiktene er personer med amputert ekstremitet, uten nærmere spesifisering. Kun i enkelte tilfeller er populasjonen snevret inn til å gjelde personer som har problemer med bruk av konvensjonell protese. Ifølge Integrum (produsent av OPRA™) sin egen nettside, er det imidlertid nettopp for denne populasjonen at metoden er indisert: *pasienter som har gjennomgått amputasjon som følge av traume eller kreft, og som har problemer med rehabilitering (sårdannelse, infeksjoner, smerte, begrenset mobilitet), eller som ikke kan bruke konvensjonell protese* (20). Tilsvarende informasjon finnes også på nettsiden til European Osseointegration Foundation Europe (21), og fremgår i det opprinnelige metodeforslaget fra Oslo Universitetssykehus (OUS).

Studiedesign

- Det meste av data på effekt og sikkerhet vedrørende bruk av benforankret ekstremitetsprotese er fra ikke-randomiserte studier uten kontrollgruppe.
- Selv om randomiserte, kontrollerte studier regnes som «gullstandard» innen forskning, kan likevel godt utførte ikke-randomiserte studier uten kontrollgrupper gi nyttig og relevant informasjon om metodens effekt og sikkerhet.

Effekt og sikkerhet

- Metoden ser ut til å bedre funksjonsnivået og livskvaliteten til pasientene i studiene
- Metoden gir økt risiko for infeksjoner grunnet stomien der benforankringen penetrerer hudbarrieren.

Produsenter

- Det er flere produsenter av litt ulike benforankrede protesesystemer
- Tre benforankrede protesesystemer er klinisk tilgjengelig i dag: OPRA™, ILP, og OPL

FHI anser det som lite hensiktsmessig å gjøre en fullstendig metodevurdering om benforankrede ekstremitetsproteser, ettersom det foreligger en nylig publisert fullstendig metodevurdering fra Canada (publisert i 2019, litteratursøk fra juni 2018). Dersom det er aktuelt å vurdere saken nærmere, foreslår vi å ta utgangspunkt i metodevurderingen fra Canada og gjøre en helseøkonomisk evaluering av kostnadene for den norske helsetjenesten.

Vedlegg 1

Systematiske oversiktsartikler

Kunutsor et al (1)	**Systematic review of the safety and efficacy of osseointegration prosthesis after limb amputation**	
Forfattere	Kunutsor, Gillatt, Blom	
År	2018	
Tidsskrift	British Journal of Surgery (BJS)	
Artikler: 22 stk (fra 13 studier)	**Kohortstudier (prospektive og retrospektive)** Sullivan et al; 2003 (n=11; UK) Hagberg et al; 2008 (n=18; Sverige) Hagberg et al; 2009 (n=100, Sverige) Aschoff et al; 2010 (n=37, Tyskland) Tillander et al; 2010 (n=39, Sverige) Jönsson et al; 2011 (n=2011, Sverige) Nebergall et al; 2012 (n=51, Sverige) Brånemark et al; 2014 (n=51, Sverige) Tsikandylakis et al; 2014 (n=18, Sverige) Juhnke et al; 2015 (n=69, Tyskland) Al Muderis et al; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Muderis et al; 2016 (n=50, Australia) Al Muderis et al; 2017 (n=22, Australia) Tillander et al; 2017 (n=96, Sverige)	**Kasusstudier:** Hagberg et al; 2005 (n=63, Sverige/UK) Tranberg et al; 2009 (n=76, Sverige) Van de Meent et al; 2013 (n=22, Nederland) Hagberg et al; 2014 (n=39, Sverige) Schalk et al; 2015 (n=1, Nederland) Salminger et al; 2018 (n=2, Østerrike) Atallah et al; 2017 (n=5, Australia/Nederland) **Kvalitative studier:** Lundberg et al; 2011 (n=13, Sverige)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem som har problemer med bruk av protesehylse	
Intervensjon	Behandling med benforankret implantatsystem: OPRA, ILP/EEFP, OPL	
Komparator	Ingen	
Utfallsmål i studien	Daglig protesebruk, implantatoverlevelse, uønskede hendelser, komplikasjoner, mål på funksjon, mobilitet, tilfredshet og livskvalitet	
Konklusjon	"On the basis of the available evidence, osseointegration limb prostheses **improve prosthetic use, give better comfort when sitting, and improve walking ability, mobility, gait and quality of life**. Aseptic loosening, implant removal and implant fractures are rare. Implantation of osseointegrated prosthesis is **associated with an increased risk of infections**, most of which are of low grade and respond to antibiotics. There is sufficient evidence of benefit from the technology to warrant its development and refinement in robust trials with validated outcome measures."	
Leijendekkers et al (2)	**Comparison of bone-anchored prostheses and socket prostheses for patients with a lower extremity amputation: a systematic review**	
Forfattere	Leijendekkers, Hinte, Frölke, van de Meent, Nijhuis-van der Sanden, Staal	
År	2017	
Tidsskrift	Disability and rehabilitation	
Artikler: 7 stk	**Kohortstudier** Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige) Hagberg *et al*; 2014 (n=39, Sverige) Hagberg *et al*; 2008 (n=18, Sverige) Tranberg *et al*; 2011 (n=76, Sverige) Van de Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland)	**Tverrsnittstudier** Frossard *et al*; 2010 (n=412, Sverige) Hagberg *et al*; 2005 (n=63, Sverige)
Populasjon	Personer med amputert nedre ekstremitet	
Intervensjon	Benforankret protese: OPRA, EEFP/ILP	
Komparator	Protesehylse	
Utfallsmål i studien	Livskvalitet, funksjon, aktivitet, aktiv deltakelse	
Konklusjon	"There was **limited evidence that bone-anchored prostheses resulted in higher QoL, function and activity levels than socket prostheses, in patients with socket-related problems**."	

van Eck et al (3)	Clinical outcome of osseointegrated prostheses for lower extremity amputations: a systematic review of the literature	
Forfattere	van Eck and McGough	
År	2015	
Tidsskrift	Current Orthopaedic Practice	
Artikler: 13 stk	**Retrospektive kohortstudier** Aschoff *et al*; 2009 (n=30, Tyskland) Aschoff *et al*; 2010 (n=37, Tyskland) Aschoff *et al*; 2011 (n=37, Tyskland) Aschoff *et al*; 2012 (n= 54, Tyskland) Haggstrom *et al*; 2013 (n=66, Sverige) Sullivan *et al*; 2003 (n=11, UK) Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige)	**Prospektive kohortstudier** Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige/UK/Norge/ Spania) Hageberg *et al*; 2008 (n=18, Sverige) Hageberg *et al*; 2009 (n=100, Sverige) Nebergall *et al*; 2012 (n=55, Sverige) **Retrospektive komparative studier** Hageberg *et al*; 2005 (n=20, Sverige) Van De Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland)
Populasjon	Voksne («skjelettmodne menneskelige subjekter») med amputert nedre ekstremitet	
Intervensjon	Enhver osseointegrert protese: OPRA, EEFP/ILP, ITAP	
Komparator	Ingen (enkelte studier har kontroll: andre proteser eller ingen protese)	
Utfallsmål i studien	Daglig protesebruk, komplikasjonsrate, type komplikasjoner, pasienttilfredshet (livskvalitet)	
Konklusjon	"In conclusion, this systematic review showed that an osseointegrated prosthesis resulted in a **good quality of life and patient reported outcome**. It also showed a **considerable complication rate**, specifically for skin problems, skin infection, implant infection and revision surgery. Patients were **generally satisfied** with the osseointegrated prosthesis, and most of them used the prosthesis on a daily basis."	
Atallah et al (4)	**Complications of bone-anchored prostheses for individuals with an extremity amputation: A systematic review**	
Forfattere	Atallah, Leijendekkers, Hoogeboom, Frölke	
År	2018	
Tidsskrift	PlosOne	
Artikler: 12 stk	**Retrospektive kohortstudier** Al Muderis *et al*; 2017 (n=22, Australia) Tillander *et al*; 2017 (n=96, Sverige) Aschoff *et al*; 2016 (n=86, Tyskland) Juhnke *et al*; 2015 (n=39, Tyskland) Juhnke *et al*; 2015 (n=74, Tyskland) Tsikandylakis *et al*; 2014 (n=18, Sverige)	**Prospektive kohortstudier** Al Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=22, Australia) Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige) **Kohortstudier** Li *et al*; 2017 (n=42, Sverige) McGough *et al*; 2017 (n=11, USA) Sullivan *et al*; 1997 (n=11, UK)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem	
Intervensjon	Behandling med benforankret implantatsystem: OPRA, OPL, ILP/EEFP, Compress	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål i studien	Device-relaterte komplikasjoner (død, infeksjon, device-ødeleggelse, implantat som løsner, stoma hypergranulering, stoma overflødig vev, systemiske eventer), komplikasjonsrelaterte intervensjoner (antibiotikabruk, kirurgisk behandling)	
Konklusjon	"**Major complications** (e.g. implant infection, implant loosening and intramedullary device breakage) **are rare in transfemoral bone-anchored prosthesis** and seem to occur less frequently in individuals with press-fit implants. **Minor complications**, such as soft tissue infections and complications, **are common** but are substantially influenced by the learning curve, implant design and surgical technique. Data for patients treated with a transtibial, upper extremity or Compress implant are underreported, precluding definitive conclusions. There is a **need for either an international database to report on or a standard core set of complications** as well as the need to follow classification systems that result in unequivocal data."	

Hebert et al (5)	Osseointegration for Lower-Limb Amputation – A Systematic Review of Clinical Outcomes	
Forfattere	Hebert, Rehani, Stiegelmar	
År	2017	
Tidsskrift	Journal of bone and joint surgery	
Artikler: 14 stk	**Retrospektive kohortstudier** Sullivan *et al*; 2003 (n=11) Hagberg *et al*; 2009 (n=100) Tillander *et al*; 2010 (n=39) Aschoff *et al*; 2010 (n=37) Al Muderis *et al*; 2017 (n=22) **Retrospektiv komparativ studie** Juhnke *et al*; 2015 (n=108)	**Prospektive kohortstudier** Hagberg *et al*; 2008 (n=18) Brånemark *et al*; 2014 (n=51) Hageberg *et al*; 2014 (n=39) Al Muderis *et al*; 2016 (n=86) Al Muderis *et al*; 2016 (n=50) **Kasusstudier** Van de Meent *et al*; 2013 (n=22) Khemka *et al*; 2015 (n=4) Khemka *et al*; 2016 (n=3)
Populasjon	Voksne, 18-70 år, amputerte, problemer med «vanlige» protesehylser,	
Intervensjon	Osseointegrerte proteser: OPRA, OPL, ILP	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål i studien	Fysiske utfallsmål, funksjonelle utfallsmål, helserelatert livskvalitet, implantat overlevelsesrate, infeksjoner, komplikasjoner	
Konklusjon	"Osseointegration appears to have become an established **treatment option for a selected group of patients with limb amputation not tolerating traditional socket fittings**. There is **sufficient evidence to fully inform patients as to the possible risks and complications** compared with the benefits. Osseointegration could provide substantial benefits to function and quality of life for appropriate patients who accept the documented risks. As with any new technology, ongoing incremental iteration to optimize outcomes is expected through this clinical evolutionary phase. Adopting a standard classification system for tracking outcomes and complications would greatly assist in ongoing and future evaluation of implant techniques."	

Vedlegg 2

HTA-rapporter

Ontario Health (6)	Osseointegrated Prosthetic Implants for People With Lower-Limb Amputation: A Health Technology Assessment	
Institusjon	Ontario Health	
År	2019	
Type	Health technology assessment	
Litteratur	**Prospektive kasusstudier** Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige) Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige) Van de Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=50, Australia)	**Retrospektive kasusstudier** Tillander *et al*; 2017 (n=96, Sverige) Hagberg *et al*; 2018 (n=12, Sverige) Juhnke *et al*; 2015 (n=39, Tyskland) Al Muderis *et al*; 2017 (n=22, Australia)
Populasjon	Voksne med amputert nedre lem som følge av ikke-vaksulære årsaker, som har problemer med bruk av «protesehylse» eller som ikke kan bruke «protesehylse»	
Intervensjoner	Benforankret proteseimplantat til bruk for amputert nedre lem (ikke i forbindelse med total hofteprotese eller total kneprotese): OPRA, EEFP/ILP, OGAP-OPL	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål	**Effekt** Funksjonelle utfallsmål: gange, bevegelighet Livskvalitet	**Sikkerhet** Overfladiske infeksjoner, dype infeksjoner, beninfeksjoner, frakturer, fjerning av implantat, gjeninsetting av implantat, mekaniske problemer, ikke-infeksiøse vevs- og benkommplikasjoner
Konklusjon	"In the studies included in the clinical evidence review, most people who received osseointegrated prosthetic implants were followed for only a few years. Studies showed that **functional outcomes and physical ability improved with osseointegrated prosthetic implants (GRADE: Low)**, but there was **uncertainty about the impact of these implants on people's emotional health (GRADE: Low)**. Osseointegrated prosthetic implants **can lead to serious adverse events such as bone infection and bone fracture** in some patients, which may require additional surgeries **(GRADE: High)**. The reference case of the primary economic evaluation represented a conservative estimate of cost-effectiveness and found osseointegration may be cost-effective, but there is a large degree of uncertainty given parameter uncertainty and the need to use proxy costs. Scenario analyses explored potential variations in approaches to modelling and parameter selection. Qualitative interviews with people with a lower-limb amputation and caregivers underscored the challenges of conventional socket prostheses, but cost remains an important barrier to pursuing osseointegrated prosthetic implantation."	

CADTH (7)	Osseointegrated Prosthetic Implants for Lower Limb Amputation: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness and Guidelines	
Institusjon	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	
År	2017	
Type	Rapid response report	
Litteratur	**Systematiske oversikter** Leijendekkers *et al*; 2016 (n=7 studier) van Eck *et al*; 2015 (n=13 studier)	**Kliniske studier** Muderis *et al*; 2017 (n=23, Australia) Muderis *et al*; 2016 (n=50, Australia) Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Haggstrom *et al*; 2013 (n=34, Sverige)
Populasjon	Pasienter over 18 år med amputert nedre lem. Subgruppe: personer med diabetes eller perifer vaskulær sykdom	
Intervensjoner	Benforankret protese til bruk for amputert nedre lem: OPRA, EEFP/ILP, OPL, ITAP	
Komparator	«Vanlig» protesehylse / ingen protese / ingen komparator (kun sikkerhet)	
Utfallsmål	**Effekt** Livskvalitet, overlevelse, gange, aktivitetsnivå, smerte, rehabiliteringsvarighet, vibrasjonsstimulering, balanse, etc)	**Sikkerhet** Komplikasjoner, infeksjoner (alle alvorlighetsgrader), frakturer, kirurgiske komplikasjoner, gjeninnleggelse **Andre** Kostnadseffektivitet, evidensbaserte guideline anbefalinger
Key message	"There is **evidence from low-quality studies to support the use of osseointegrated prosthetic implants (OIP) in people with transfemoral amputation**. Consistent improvements were demonstrated across the included studies in measures of condition-specific quality of life, general quality of life, and function, for OIP users as compared with socket prosthesis users. **Adverse event rates, particularly infection, are common** across most studies, and long-term follow-up for most types of OIPs is not available. The available evidence suggests that **careful attention should be given to patient selection, implant selection, and residual limb skin integration, as well as surgical and rehabilitation protocols**, to optimize outcomes and reduce adverse event rates. Costs for the OIP prosthesis, and services are similar to that of the socket prosthesis based on one study; however, no evidence was identified that evaluated the cost of the implant surgery, hospitalization, medical check-ups, and potential complications."	
NICE (8)	**Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants**	
Institusjon	National Institution for Health and Care Excellence	
År	2008	
Type	Interventional procedures guidance	
Litteratur	**Ikke-randomiserte kontrollerte studier** Hageberg *et al*; 2005 (n=63, Sverige/UK) Jacobs *et al*; 2000 (n=32 lem, Sverige)	**Kasusstudier** Sullivan *et al*; 2003 (n=11, UK) Manurangsee *et al*; 2000 (n=3, Thailand) Lundborg *et al*; 1996 (n=3, Sverige)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem	
Intervensjoner	Direkte benfiksering av lem- eller fingerproteser ved bruk av osseointegrert transkutant implantat (benforankret protese)	
Komparator	Tre av studiene: «vanlig» protesehylse	
Utfallsmål	**Effekt** Normal protesebruk, sittekomfort, trykkstimulering, vibrasjonsstimulering, subjektive opplevelser (positive/negative)	**Sikkerhet** Infeksjon Tilheling av hud
Anbefaling	**1.1** Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants may have **potential advantages for some patients compared with conventional prosthetic sockets**. However, **current evidence on the safety and efficacy of this procedure is inadequate in quantity and there is a lack of long-term follow-up**. Therefore the procedure should **only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research** **1.2** Clinicians wishing to undertake direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants should actions as described in the NICE guidance. **1.3** Patient selection should be carried out by a multidisciplinary team which should include a surgeon experienced in amputation and in the necessary bone and soft tissue reconstruction, and rehabilitation specialists, including experts in prosthetics and implant design. **Further publication of safety and efficacy outcomes will be useful**. Clinicians are encouraged to **collaborate in the collection and publication of data, particularly in relation to adverse events** such as infection **and long-term performance** of the implants. The Institute may review the procedure upon publication of further evidence.	

Vedlegg 3

Kliniske studier

Muderis et al (9)	**Two-Stage Osseointegrated Reconstruction of Post-traumatic Unilateral Transfemoral Amputees**		
Forfattere	Munjed Al Muderis, William Lu, Vaida Glatt, Kevin Tetsworth		
År	2018		
Tidsskrift	Military Medicine		
Studiedesign	Prospektiv kasuistikkserie		
Populasjon	En subgruppe pasienter med unilateral transfemoral amputasjon (tidligere brukt i en annen publikasjon)		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese (OGAAP-OPL)		
Antall pasienter	37		
Oppfølgingstid (gj.snitt)	36,38 måneder		
Resultater	**Før**	**Etter**	**p-verdi**
Timed Up and Go (TUG) (gj.snitt ± std.feil)	13,86 ± 1,25	9,12 ± 0,58	p=0,0004
6 Minute Walk Test (6MWT) (gj.snitt ± std.feil)	286,25 ± 21,63	412,72 ± 23,69	p<0,0001
Q-TFA (gj.snitt ± std.feil)	45,27 ± 3,96	84,86 ± 3,39	p<0,0001
Konklusjon	"In these 37 post-traumatic unilateral transfemoral amputees, **significant improvements were achieved in all of the outcome measures of health-related quality of life, ambulation ability, and functional levels**. These findings are comparable with, or better than, those reported previously by other groups using alternative implants and rehabilitation protocols. Under the OGAAP-1 protocol**, the time interval between the initial procedure and fully independent ambulation was approximately 4–5 mo**. This contrasts markedly with the protracted interval between the initial procedure and the independent ambulation previously reported for screw-type osseointegration implants, typically requiring as long as 12 mo. The more rapid completion of reconstruction is likely due to a combination of factors, including the decreased interval between stages and the accelerated progression of weight-bearing exercises and rehabilitation. These results confirm that the OGAAP-1 is a **suitable alternative for post-traumatic unilateral transfemoral amputees experiencing socket-related discomfort**, with the potential to reduce recovery time compared with other staged treatment protocols."		
McMenemy et al (10)	**Direct Skeletal Fixation in bilateral above knee amputees following blast: 2 year follow up results from the initial cohort of UK service personnel**		
Forfattere	Louise McMenemy. Arul Ramasamy, Kate Sherman, Alan Mistlin, Rhodri Phillip, Demetrius Evriviades, Jon Kendrew		
År	2020		
Tidsskrift	Injury		
Studiedesign	Retrospektiv analyse av en prospektiv database		
Populasjon	Pasienter med bilateral transfemoral amputasjon som ikke har oppnådd god nok mobilitet, og som var rullestolbrukere i minst 50% av tiden i våken tilstand		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese (OGAP-OPL)		
Antall pasienter	7		
Oppfølgingstid (gj.snitt)	46 måneder		
Resultater	**Før (baseline)**	**Etter (24 mnd)**	**p-verdi**
Timed Up and Go (TUG) (sekunder; interkvartil range)	Pasientene kunne ikke gjennomføre dette før operasjon	10,6 sekunder (7,2-12,1)	
6 Minute Walk Test (6MWT)	248 meter	402 meter	p=0,018
SF-36 score på fysisk komponent	34,65	54,5	p=0,018
SF-36 score på mental komponent	41,55	58,19	p=0,018
Konklusjon	"In conclusion, our study demonstrates that **in the short term, DSF represents a useful option for bilateral AKAs that have exhausted traditional prosthetic options and offers a significant improvement in all functional outcomes**. Areas of future research involve developing methods to create a stable stoma. **Continued surveillance is required** to determine whether the improvements seen at 24 months are maintained and concerns about potential deep infection are not realised."		

Hansen et al (12)	Does migration of osseointegrated implants for transfemoral amputees predict later revision? A prospective 2-year radiostereometric analysis with 5-years clinical follow-up
Forfattere	Rehne Lessmann Hansen, Bente Lomholt Langdahl, Peter Holmberg Jørgensen, Klaus Kjær Petersen, Kjeld Søballe, Maiken Stilling
År	2019
Tidsskrift	Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research
Studiedesign	Prospektiv kohortstudie
Populasjon	Pasienter med transfemoral amputasjon
Kontrollgruppe	Nei
Intervensjon	Benforankret protese (OPRA)
Antall pasienter	17
Oppfølgingstid	60 måneder
Resultater	
Y-akse translasjon: fjerning av implantat– distal migrasjon (odds ratio; 95% KI)	22,5 (1,6-314)
Y-akse translasjon: fjerning av implantat – proksimal migrasjon (odds ratio; 95% KI)	0,04 (0,01-0,62)
Total translasjon (TT): fjerning av implantat (odds ratio; 95% KI)	1,13 (0,31-4,08)
Konklusjon	"We found that **removed implants had continuous migration in TT and that distal migration greatly increased the odds of implant removal**. The precision of model-based RSA using CAD models was acceptable and highest along the Y-axis. Compared with other OI implant studies a high number of implant removals occurred and in accordance with the phased-introduction of implants concept **it is advisable to monitor OI patients closely and preferably with RSA for assessment of implant fixation and loosening patterns**. Likewise, and since only a limited number of transfemoral amputees are treated with implants (OI, ILP and OPL) worldwide, **osseointegration teams would benefit from multicentre studies and an international registry to clarify complications and advantages of different implant designs**."

Leijendekkers et al (11)	Functional performance and safety of bone-anchored prostheses in persons with a transfemoral or transtibial amputation: a prospective one-year follow-up cohort study		
Forfattere	Ruud A Leijendekkers, Gerben van Hinte, Jan Paul Frölke, Hendrik van de Meent, Femke Atsma, Maria WG Nijhuis-van der Sanden, Thomas J Hoogeboom		
År	2019		
Tidsskrift	Clinical Rehabilitation		
Studiedesign	Prospektiv kohortstudie		
Populasjon	Pasienter med transfemoral eller transtibial amputasjon		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese med predefinert rehabiliteringsprogram (OPL)		
Antall pasienter	40		
Oppfølgingstid	12 måneder		
Resultater	**Før (baseline)**	**Etter (12 måneder)**	**99% KI (12 måneder minus baseline)**
Timed Up and Go (TUG) (beta ± std.feil)	12,0 ± 1,2	10,0 ± 0,8	-3,7;-0,2
6 Minute Walk Test (6MWT) (beta ± std.feil)	319 ± 16	344 ± 18	-6; 56
Q-TFA score for bruk av protese (median; 25.-75. persentil)	81 (0-100)	100 (90-100)	N.A.
Q-TFA score for helserelatert livskvalitet (beta ± std.feil)	43 ± 3	71 ± 3	16; 34
Konklusjon	"The ratio between functional benefits of bone-anchored prosthesis and adverse events appears sufficient, and is therefore, an eligible alternative for socket-suspended prostheses in persons with socket-related problems. Wheelchair-boundedness decreased to zero, walking distance increased. Around 98% of the participants would again opt for the bone-anchored prosthesis. Adverse events occurred frequently but could be managed with relatively simple measures." "Bone-anchored prostheses **lead to improved performance and appear to be safe**, so they might be **considered for persons with socket-related problems**." "Because this is an observational study, we are not able to determine the relative effectiveness of the bone-anchored prosthesis compared to the socket-suspended prosthesis. **Controlled clinical studies are necessary** although this provides an ethical challenge, while **currently osseointegration implant surgery is not used as a primary intervention after amputation but as a last resort for persons suffering from socket-related problems**."		

Q-TFA: «Questionnaire for persons with a Transfemoral Amputation» – selvrapporteringsmål som brukes til å beregne nåværende status vedrørende bruk, mobilitet, problemer og generell helse (hver i en separat score: 0-100) til personer med transfemoral protese; jo høyere score desto bedre resultat
6MWT: Six-Minute walk test – måler distansen man rekker å gå på seks minutter
TUG: Times Up and Go – tiden en person bruker på å reise seg fra en stol, gå tre meter, snu rundt, gå tilbake og sette seg ned i stolen igjen
SF-36: «Short Form health survey-36» – selvrapporteringsmål basert på åtte seksjoner som brukes til å beregne helsestatus; jo høyere score desto mindre problemer (score 0-100)

Vedlegg 4

Pågående systematiske oversikter og metaanalyser

Osseointegration for lower-limb amputation: an updated review of safety and effectiveness (13)	
Forfattere	Saravana Kumar, Julie Walters, Esther Jie Tian
Påbegynt	12.02.2018
Forventet ferdig	30.04.2018
Status	Ukjent
Populasjon	Voksne med amputert nedre lem
Intervensjon/komparator	Benforankret protese til bruk for amputert nedre lem
Utfallsmål	Effekt og sikkerhet, inkludert bivirkninger, uønskede hendelser, bruk av protese, gange, livskvalitet
Studietyper som inkluderes	Primære og sekundære forskningsstudier, relevante kasusstudier
Forskningsspørsmål	"What is the current evidence for safety and effectiveness regarding the use of osseointegration for people with lower-limb amputation?"
Comparison of screw and press-fit osseointegration systems for limb amputation on clinically relevant outcome measures: a systematic review (14)	
Forfattere	Schuch, Vrieling, van Diepen, Hochstenback, Tijsma, van der Sluis
Påbegynt	19.03.2019
Forventet ferdig	01.05.2019
Status	Ukjent
Populasjon	Voksne med amputert øvre eller nedre lem
Intervensjon/komparator	"Screw" vs. "press-fit" benforankret protese til bruk for amputert øvre eller nedre lem
Utfallsmål	Flere; inkludert livskvalitet, armfunksjon/gange, komplikasjoner, kostnader, infeksjoner, hudrelaterte problemer, mekaniske komplikasjoner, frakturer, smerte, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte kliniske studier, prospektive og retrospektive kohortstudier, kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier
Forskningsspørsmål	"Is the screw or press-fit osseointegration system more effective in terms of quality of life, arm function or walking ability, complications and costs?"
Complications of bone-anchored prostheses for patients with an extremity amputation: a systematic review and meta-analysis (15)	
Forfattere	Robin Atallah, Ruud Leijendekkers, Thomas Hoogeboom, Hendrik van de Meent, Jan Paul Frölke
Påbegynt	22.11.2016
Forventet ferdig	01.09.2017
Status	Ferdig og publisert (4)
Populasjon	Personer med amputert øvre og/eller nedre lem
Intervensjon/komparator	Benforankret protese til bruk for amputert øvre og/eller nedre lem
Utfallsmål	Flere, inkludert død, infeksjon, fraktur enten i ben eller utstyr, implantat som løsner, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte kliniske studier, og prospektive og retrospektive observasjonsstudier (inkludert før-etter, kohort og kasus-kontrollstudier)
Forskningsspørsmål	"Primary aim: To give an overview of device-related complications occurring in individuals with an extremity amputation treated with a screw-fit or press-fit bone-anchored prosthesis at less than or equal than one year follow-up, two to five year follow-up and equal or more than five year follow-up. Secondary aim: To give an overview of the complication related interventions occurring in individuals with an extremity amputation treated with a bone-anchored prosthesis."

Osseointegrated implants for people with lower limb amputation (16)	
Forfattere	Shayan Sehatzadeh, Sean Tiggelaar, David Wells, Corinne Holubowich
Påbegynt	05.06.2018
Forventet ferdig	14.06.2019
Status	Ferdig og publisert (6)
Populasjon	Voksne (>18 år) med amputert nedre lem som har problemer med bruk av «protesehylse» eller som ikke kan bruke «protesehylse»
Intervensjon/komparator	Tilgjengelig benforankret protese til bruk for amputert nedre lem
Utfallsmål	Flere, inkludert livskvalitet, gåtest, bevegelighet, mobilitet, infeksjoner, frakturer, revisjonskirurgi, implantat som løsner, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier, tverrsnittstudier, og kasusserier
Forskningsspørsmål	1) What are the clinical effectiveness and safety of osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? 2) What is the published economic evidence of osseointegrated prosthetic implants for people with a lower limb amputation? 3) What is the cost-effectiveness of osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? 4) What is the potential budget impact in Ontario of publicly funding osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? What are the underlying values, needs, and preferences of those with lived-experience with lower-limb amputations and use of conventional socket prothesis, and the potential impact of osseointegrated prosthetic implants?
The future of the amputees with osseointegration: a systematic review of the literature (17)	
Forfattere	Christopher Gerzina, Eric Potter, Amgad Haleem, Sherif Dabash
Påbegynt	10.04.2019
Forventet ferdig	12.05.2019
Status	Ukjent
Populasjon	Pasienter >18 år med transfemoral eller transtibial amputasjon, eller øvre ekstremitetsamputasjon
Intervensjon/komparator	Benforankret protese
Utfallsmål	Sårkomplikasjoner (infeksjoner, etc), implantatfraktur, kliniske utfallsmål
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier, kasus-kontrollstudier, og kasusserier med færre enn 35 pasienter
Forskningsspørsmål	"What are the positive outcomes and complication rates of osseointegration (OI) as an appropriate treatment for both upper and lower limb amputation?"

Vedlegg 5

Pågående kliniske studier

Studie nummer/tittel	Status/varighet/ studietype	Populasjon	Intervensjon vs komparator	Utfallsmål
NCT01725711/ Osseointegrated Prostheses for the Rehabilitation of Amputees (OPRA)	Active not recruiting/ 1999-2027; non-RCT Sverige	Transfemoral amputasjon, n=51	OPRA-implantatsystem	Endring i score på Q-TFA protesebruk
NCT03836755/ Evaluation of the Stability of Osseointegrated Implant in Amputees (METACOS)	Recruiting/ 2019-2022; non-RCT Italia	Amputert øvre eller nedre lem, problemer med bruk av «protesehylse», 18-70 år, n=2	Benforankret protese	Flere, inkludert rotasjon av implantatet, livskvalitet, smerte, funksjonalitet, mobilitet, autonomi
NCT03720171/ e-OPRA Implant System for Lower Limb Amputees	Recruiting/ 2018-2023; non-RCT USA	Unilateral transfemoral amputasjon, 22-65 år, n=6	Transfemoral e-OPRA implantat system (med elektroder for forbedret kontroll av protesen)	Elektrodefunksjon, foretrukket gåhastighet
NCT03178890/ Osseointegrated Human-Machine Gateway (OHMG)	Recruiting/ 2016-2020; non-RCT Sverige	Uni- eller bilateral transfemoral eller transradial amputert, har eller fått godkjent bruk av OPRA-implantatsystem, 18-69 år, n=18	OHMG (osseointegrated human machine gateway: enhanced OPRA-implantatsystem)	Alvorlige uønskede hendelser, antall pasienter med minst to myoelektriske signaler, forbedring i myoelektriske kontroll
NCT03957226 / An Osseoanchored Percutaneous Prosthesis Study Evaluating Stable Neural Signal Transmission in Subjects With Transhumeral Amputations	Not yet recruiting/ 2023-2024; non-RCT USA	Transhumeral amputasjon, 22-65 år, n=10	Transhumeral e-OPRA implantat system (med elektroder for forbedret kontroll av protesen)	Flere, inkludert endringer i elektrisk signalkvalitet mellom implanterte elektroder og testprotese, uønskede hendelser (0-24 mnd), smerte, funksjonalitet, livskvalitet
DRKS00011564/ Comparison of conventional socket attachment and osseointegrated prosthesis fixation for transfemoral amputees	Recruiting/ 2018-?; non-RCT Tyskland	Unilateral transfemoral amputasjon, 18-65 år, n=103	Benforankret protese vs. «protesehylse»	Belastning på hofteleddet, gange (steglengde, tid, etc)
NTR5776/ Long-term follow-up of patients with a lower extremity amputation after press-fit bone-anchored prosthesis surgery: a protocol of a prospective before-after study with multiple follow-ups	Recruiting/ 2014-?; non-RCT Nederland	Pasienter ved Radboud University medical center som har gjennomgått benforankret protese-kirurgi etter mai 2014, n=40	"Press-fit" benforankret protese-kirurgi i kombinasjon med rehabilitering	Flere, inkludert funksjonsnivå, aktivitetsnivå, livskvalitet, tilfredshet

Referanser

1. Kunutsor SK, Gillatt D, Blom AW. Systematic review of the safety and efficacy of osseointegration prosthesis after limb amputation. Br J Surg 2018;105(13):1731-41.
2. Leijendekkers RA, van Hinte G, Frolke JP, van de Meent H, Nijhuis-van der Sanden MW, Staal JB. Comparison of bone-anchored prostheses and socket prostheses for patients with a lower extremity amputation: a systematic review. Disabil Rehabil 2017;39(11):1045-58.
3. van Eck CF, McGough RL. Clinical outcome of osseointegrated prostheses for lower extremity amputations: a systematic review of the literature. Current Orthopaedic Practice 2015;26(4):349-57.
4. Atallah R, Leijendekkers RA, Hoogeboom TJ, Frolke JP. Complications of bone-anchored prostheses for individuals with an extremity amputation: A systematic review. PloS one 2018;13(8):e0201821.
5. Hebert JS, Rehani M, Stiegelmar R. Osseointegration for Lower-Limb Amputation: A Systematic Review of Clinical Outcomes. JBJS Rev 2017;5(10):e10.
6. Ontario Health. Osseointegrated Prosthetic Implants for People With Lower-Limb Amputation: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2019;19(7):1-126.
7. Kellee Kaulback, Alison Jones. Osseointegrated prosthetic implants for lower limb amputation: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines [Rapid response summary with critical appraisal]. Ottawa: Canadian Agency fro Drugs and Technologies in Health; 2017. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0856%20Osseointegrated%20Prosthetic%20Implants%20Final.pdf
8. National Institute for Health and Care Excellence. Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants [Interventional procedures guidance]. UK: NICE; 2008. IPG270. Available from: https://www.nice.org.uk/Guidance/IPG270
9. Muderis MA, Lu W, Glatt V, Tetsworth K. Two-Stage Osseointegrated Reconstruction of Post-traumatic Unilateral Transfemoral Amputees. Military medicine 2018;183(suppl_1):496-502.
10. McMenemy L, Ramasamy A, Sherman K, Mistlin A, Phillip R, Evriviades D, et al. Direct Skeletal Fixation in bilateral above knee amputees following blast: 2 year follow up results from the initial cohort of UK service personnel. Injury 2020.
11. Leijendekkers RA, van Hinte G, Frolke JP, van de Meent H, Atsma F, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Functional performance and safety of bone-anchored prostheses in persons with a transfemoral or transtibial amputation: a prospective one-year follow-up cohort study. Clinical rehabilitation 2019;33(3):450-64.
12. Hansen RL, Langdahl BL, Jorgensen PH, Petersen KK, Soballe K, Stilling M. Does migration of osseointegrated implants for transfemoral amputees predict later revision? A prospective 2-year radiostereometric analysis with 5-years clinical follow-up. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR 2019;105(5):1013-20.
13. Saravana Kumar, Julie Walters, Tian EJ. Osseointegration for lower-limb amputation: an updated review of safety and effectiveness [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2018. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088585&ID=CRD42018088585
14. G.A. Schuch, A.H. Vrieling, R.J. van Diepen, I. Hochstenback, F.M. Tijsma, C.K. van der Sluis. Comparison of screw and press-fit osseointegration systems for limb amputation on clinically relevant outcome measures: a systematic review [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2019.

Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019127805
15. Robin Atallah, Ruud Leijendekkers, Thomas Hoogeboom, Hendrik van de Meent, Frölke JP. Complications of bone-anchored prostheses for patients with an extremity amputation: a systematic review and meta-analysis [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2016. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42016046722
16. Shayan Sehatzadeh, Sean Tiggelaar, David Wells, Holubowich C. Osseointegrated implants for people with lower limb amputation [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2018. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018102032
17. Christopher Gerzina, Eric Potter, Amgad Haleem, Dabash S. The future of the amputees with osseointegration: a systematic review of the literature [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2019. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=131827&VersionID=1260037
18. Thesleff A, Branemark R, Hakansson B, Ortiz-Catalan M. Biomechanical Characterisation of Bone-anchored Implant Systems for Amputation Limb Prostheses: A Systematic Review. Ann Biomed Eng 2018;46(3):377-91.
19. Food and Drug Administration. Osseointegration (OI) for direct skeletal attachment of prosthetic limbs in beneficiaries with amputees [Fact sheet]. USA: FDA; 2017. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjqzrXg5ornAhVFx4sKHRRECJEQFjAAegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fhealth.mil%2FReference-Center%2FFact-Sheets%2F2017%2F04%2F25%2FOsseointegration&usg=AOvVaw0KJaLKOWwCrVnlrBot9lFz
20. Integrum. OPRA Implant system [Webpage]. [cited 14.02.2020]. Available from: https://integrum.se/opra-implant-system/
21. Amputee Osseointegration Foundation Europe. What is osseointegration[cited 17.06.2019]. Available from: https://www.osseointegration.eu/what-osseointegration