

Erno Smedberg

KIRJALLISUUSKATSAUS METALLILIUKUPINTAIS-
TEN DUROM PINNOITETEKONIVELTEN TUTKIMUS-
TULOKSISTA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Erno Smedberg

KIRJALLISUUSKATSAUS METALLILIUKUPINTAIS-
TEN DUROM PINNOITETEKONIVELTEN TUTKIMUS-
TULOKSISTA

Kliininen laitos

Turun Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: dosentti Inari Laaksonen

SMEDBERG ERNO: Kirjallisuuskatsaus metalliliukupintaisten Durom pinnoitetekonivelten tutkimustuloksista

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18s., 2 liites.
Kliininen laitos
Maaliskuu 2021

Tämän tutkielman tarkoituksena on tehdä katsaus metalli – metalli liukupintaisen Durom lonkan tekonivelen toimintaan ja metalli-ionipitoisuuksiin, sekä vertailla Durom tekonivelen tutkimustuloksia muihin metalli – metalli tekoniveleihin kirjallisuuden perusteella. Kirjallisuuskatsaus keskittyy Durom koko- ja pinnoitetekoniveleihin erikseen ja metalli-ioneista keskitytään materiaalina oleviin kromiin ja kobolttiin. Tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa lähdemateriaalina on ollut PubMed-tietokannan alkuperäisartikkelit. Hakulausekkeessa on keskitytty Durom tekoniveleen ja siitä julkaistuihin tutkimuksiin metalli-ionipitoisuuksien kasvusta.

Tutkielmassa käsitellään aluksi syitä, jotka johtavat lonkan tekonivelleikkaukseen, ja lonkan tekonivelissä käytettäviä liukupintamateriaaleja. Liukupintamateriaaleista on tarkemmin syvennytty metalli – metalli liukupintapariin, ja sen vahvuuksiin sekä heikkouksiin. Heikkoutena on esimerkiksi liukupinnasta irtoava metallihierre, joka altistaa pehmytkudosreaktiolle.

Durom kokotekonivelten metalli-ionipitoisuudet olivat vertailluista metalliliukupintaista kokotekonivelistä yhdet korkeimmista. Metallionipitoisuudet veressä kasvoivat potilailla ajan kuluessa ja olivat samaa suuruusluokkaa eri tutkimusten välillä. Suurentuneet metallionipitoisuudet altistivat potilaita pehmytkudosreaktiolle, jonka takia potilaat saattoivat joutua uusintaleikkaukseen. Toimintakyvyssä ei ollut eroja muihin tekoniveleihin verrattuna. Myös Durom pinnoitetekonivelillä metalli-ionipitoisuudet nousivat seurannassa, mutta olivat matalampia kuin kokotekonivelien. Selkeää eroa muihin pinnoitetekoniveleihin ei tutkimuksissa esiintynyt. Vertailtaessa Durom koko- ja pinnoitetekoniveltä keskenään olivat ionipitoisuudet korkeammat kokotekonivelellä.

Durom tekonivelten tulokset ovat heikompia verrattuna muihin metalli – metalli kokotekoniveleihin. Metallionipitoisuudet ovat Duromilla yhdet tutkimusten korkeimmista ja tämä altistaa pehmytkudosreaktiolle. Toimintakyvyssä ei kuitenkaan ole eroa muihin tekoniveleihin, kun metallireaktiota ei tullut. Durom pinnoitetekonivelellä ero ei ole niin selvä kuin Durom kokotekonivelillä muihin tekoniveleihin verrattuna.

Hakusanat: lonkka, tekonivel, liukupinta, metalli – metalli

Sisällys

1 Johdanto.....	1
1.2 Lonkan kokotekonivel ja pinnoitetekonivel	1
1.3 Lonkan tekonivelen liukupintaparit.....	2
1.3.1 Metalli-metalli liukupinta	2
2 Tutkimuksen tarkoitus	4
3 Aineisto ja menetelmät	5
4 Tulokset.....	7
4.1 Kokotekoniveltutkimukset.....	7
4.1.1 Tutkimukset	7
4.1.2 Ionitasot	8
4.1.3 Metallireaktiot	10
4.1.4 Nupin ja kaulan välinen liitos.....	10
4.1.5 Toimintakyky	11
4.2 Pinnoitetutkimukset.....	12
4.2.1 Tutkimukset.....	12
4.2.2 Ionitasot	12
4.2.3 Metallireaktiot	13
4.2.4 Toimintakyky	14
4.3 Vertailevat kokotekonivel ja pinnoitetutkimukset.....	15
4.3.1 Tutkimukset.....	15
4.3.2 Ionitasot	15
4.3.3 Metallireaktiot	16
4.3.4 Nupin ja kaulan välinen liitos.....	16
4.3.5 Toimintakyky	16
5 Pohdinta.....	17
Lähteet	19

1 Johdanto

Maailmassa tehdään 1,7 miljoonaa lonkkaproteesileikkausta vuodessa (2013) ja määrän on ennakoitu kasvavan vuoteen 2020 mennessä noin 2,5 miljoonaan (1). Lonkan tekonivelleikkauksella tavoitellaan kivutonta, paikoillaan pysyvää ja liikelaajuuksiltaan toimivaa lonkkaniveltä (2). Yleisin indikaatio leikkaukselle on artroosi eli kuluma reisiluun päässä lonkkanivelessä, mikä kattaa noin 90 % leikkauksen syistä. Määrän ajatellaan kasvavan, koska väestö ikääntyy ja lihavuus on lisääntynyt. Tyypillisiä altisteita tekonivelleikkaukseen johtavalle lonkan oireiselle nivelrikolle ovat naissukupuoli, yli 65 vuoden ikä ja lihavuus. Muita indikaatioita leikkaukselle ovat reisiluun pään avaskulaarinen nekroosi eli verenkierroksen puutteesta johtuva kuolio, reisiluun kaulan murtuma ja tulehdukselliset nivelsairaudet, kuten nivelreuma. Lonkan kehityksestä johtuva epämuodostuma nivelessä kattaa pienen osan leikkauksista. (3)

1.2 Lonkan kokotekonivel ja pinnoitetekonivel

Lonkan kokotekonivelleikkauksessa (total hip arthroplasty, THA) reisiluun puolelle asennetaan varsi ja nuppi sekä lantion puolelle kuppi (3). Pinnoitetekonivelessä (hip resurfacing arthroplasty, HRA) potilaalle asennetaan samanlainen kuppi kuin kokotekonivelessä ja metallinen pinnoite potilaan oman reisiluun pään päälle. Pinnoitetekoniveltä käyttämällä pyritään anatomiseen lopputulokseen, mikä tarkoittaa, että reisiluun päähän asennettava pinnoite on lähellä alkuperäistä reisiluun kokoa. Isompaa nuppikokoa käyttämällä sijoiltaanmenoriski pienenee ja lonkkaan saadaan paremmat liikelaajuudet. Suurempaa nuppikokoa käytettäessä muovisen liukupinnan kuluminen kuitenkin lisääntyy ja tämän vuoksi suuria nuppikokoja voidaan käyttää vain kovista materiaaleista, kuten metallista, valmistetuissa tekonivelissä. Metalliliukupintaan puolestaan liittyy omat ongelmansa, joita käsitellään tarkemmin myöhemmin tässä tutkielmassa (1.3.1).

Kokotekonivelen varren ja kupin kiinnitys luuhun voi olla sementitön tai sementillinen. Kupin kiinnitystapa vaikuttaa liukupintaparin valintaan. Sementitöntä kiinnitystä käytettäessä tulisi valita hyvin kulutusta kestävä liukupintapari. Sementillisten tekonivelten kliiniset tulokset ovat parempia Pohjoismaisissa tekonivelrekistereissä kuin sementittömien, kun potilaiden ikä on yli 65 vuotta. Iäkkäillä luun laatu on usein heikentynyt luun laatu, ja sementti ehkäisee murtumia huonolaatuisessa luussa. (4)

1.3 Lonkan tekoniivelen liukupintaparit

Nupin ja kupin välillä nivELYTYviä liukupintoja kutsutaan liukupintapariksi Yleisimmin käytettyjä liukupintapareja ovat metalli–muovi (metal-on-polyethylene, MoP), keraami–muovi (ceramic-on-polyethylene, CoP), keraami–keraami (CoC) ja tämän tutkimuksen aiheena oleva metalli–metalli (metal-on-metal, MoM). Liukupintaparien kultaisena standardina pidetään metalli–muovi yhdistelmää, mikä on yleisimmin käytetty liukupintapari. Suurimmat ongelmat muovin käytössä ovat liittyneet kestävyteen ja polyeteenipartikkeleiden irtoamiseen. Tämä hierre aiheuttaa kudoksessa reaktion, jonka seurauksena voi tulla osteolyysiä eli luukatoa ja tästä saattaa seurata implantin aseptinen irtoaminen eli irtoaminen ilman infektiota. Muovin rakennetta kehitetään jatkuvasti kokeilemalla erilaisia muovin kovuuksia, silottamalla muovia (XLPE) tai lisäämällä seokseen E-vitamiinia (4,5). Siloitettu muovi vaikuttaa pitkälti ratkaiseen muovin kulumiseen liittyvät ongelmat (6).

Keraaminen liukupintapari esiteltiin ensimmäistä kertaa 1970-luvulla ja ne sisältävät nykyään tyypillisesti alumiini- tai zirkoniumoksidia materiaalina. Komponenttien mekaaninen kestävyys on ollut aiemmin ongelmana (3). Keraamiset liukupintaparit ovat kaikista kovimpia ja liukupintaparin pinnoilta irtoavat hiukkaset ja hierre ovat vähäisiä. Hajoamisriskin vuoksi keraamia ei voi yhdistää metalliseen liukupintapariin. Käyttöön liittyvät rajoitukset johtuvat tekoniivelen asennuksen virheellisyyden aiheuttamista ongelmista. Varren tai kupin väärä asemointi voi aiheuttaa helpommin ongelmia, kun käytetään kovaa liukupintaparia. (4)

1.3.1 Metalli-metalli liukupinta

Metalli – metalli liukupintaiset implantit (MoM) kehitettiin tarpeeseen tehdä kestävämpiä proteeseja, joilla on pidempi käyttöikä (7). Kokotekoniivelleikkauksiin (total hip replacement, THR) suunnitellut MoM proteesit on suunniteltu kahdesta metallista, kovasta ja pehmeästä, jotta niiden kestävyys olisi parempi. Metalleiksi on yleisesti vakiintunut koboltti (Co) ja kromi (Cr) (8). Metall-metalli liukupintaparin käyttämisen ajateltiin lisäävän proteesien käyttöikää ja vähentävän uusintaleikkausten tarvetta. Lisäksi lonkkanivelen sijoiltaanmenoriski olisi pienempi ja nivelen liikelaajuus suurempi erityisesti suurikokoisilla (>38mm) proteeseilla (8–10).

Yllättäen MoM proteesien ongelmaksi on kuitenkin muodostunut metalli-ionipitoisuuksien nousu kudoksessa ja seerumissa, minkä huomasi ensimmäisenä Australian tekoniiverekisteri

(11). Metallipartikkelien vuoksi tulehdussolut aiheuttavat paikallisen kudoksen proteesin ympärille, jolloin muodostuu inflammaatiota, nekroosia ja granulaatiokudosta. Tulehdusreaktiota yleisesti kutsutaan ARMD (adverse reaction to metal debris) tai ALTR (adverse local tissue reaction) (12). Uusintaleikkauriski MoM potilailla on tämän vuoksi seurannassa huomattavasti suurentunut ollen jopa lähes 50% kaikista huonoimmilla MoM tekonivelmalleilla (13). Parhaiten menestyvillä metalli-polyeteeni (MOP) liukupintaisilla implanteilla vastaava riski on noin 3-4 % (8,14). MoM potilaiden revisioriskit vaihtelevat eri tutkimuksissa ja tekonivelrekistereissä riippuen siitä, mitä proteesimallia on tutkittu (15). Metallionipitoisuuksilla seerumissa (Co ja Cr) on huomattu olevan yhteys ARMD ja kohonneisiin revisiolukemiin, minkä vuoksi niitä on suositeltu seuraamaan (12,16).

Suomessa tekonivelpotilaiden seurantaan varten on luotu Suomen tekonivelrekisteri ja Suomen artroplastia yhdistyksen toimintaohjeet. Potilaiden seurannassa käytetään kliinistä tutkimusta, oirekyselykaavakkeita, esimerkiksi OHS (Oxford Hip Score), veren metallionipitoisuuksien mittaamista ja kuvantamista tekonivelestä johtuvaa artefaktaa vähentävällä MARS-MRI:lla (metal artifact reduction sequence magnetic resonance imaging). Suomessa seurannassa potilaat jaetaan oireettomiin ja oireisiin. Oireettomilta lonkan metalli – metalli liukupintaisilta tekonivelpotilailta mitataan metallionipitoisuudet ja potilaat täyttävät oirekyselykaavakkeet. Tutkimuksissa on havaittu, että koboltti-ionipitoisuudet kertovat paremmin potilaan metallionipitoisuuksista seerumissa kuin kromipitoisuudet, minkä vuoksi niitä tulisi käyttää ensisijaisesti potilaiden arvioinnissa (17). Koboltti-ionipitoisuuksien ollessa alle 5 µg/l potilasta jätetään seuraamaan kahden vuoden välein. Pitoisuuksien ylittäessä 5 µg/l on jatkotutkimuksena lonkan MARS-MRI. Kuvantamisen ollessa negatiivinen seuranta jatketaan vuoden välein ja kuvantaminen uusitaan kahden vuoden kuluttua, jollei aikaistamiseen ole aihetta. Oireilevan lonkan tutkimuksena potilaan veren metallionipitoisuuksista riippumatta on MARS-MRI. Lonkan revisioleikkausta harkitaan, jos potilaalla on korkeat metallionipitoisuudet (yli 20 µg/l) tai MARS-MRI:ssa on merkkejä pseudotuumorista, lihaksien vaurioitumisesta, osteolyysistä tai paksuuntuneesta nivelkapselistä. (18)

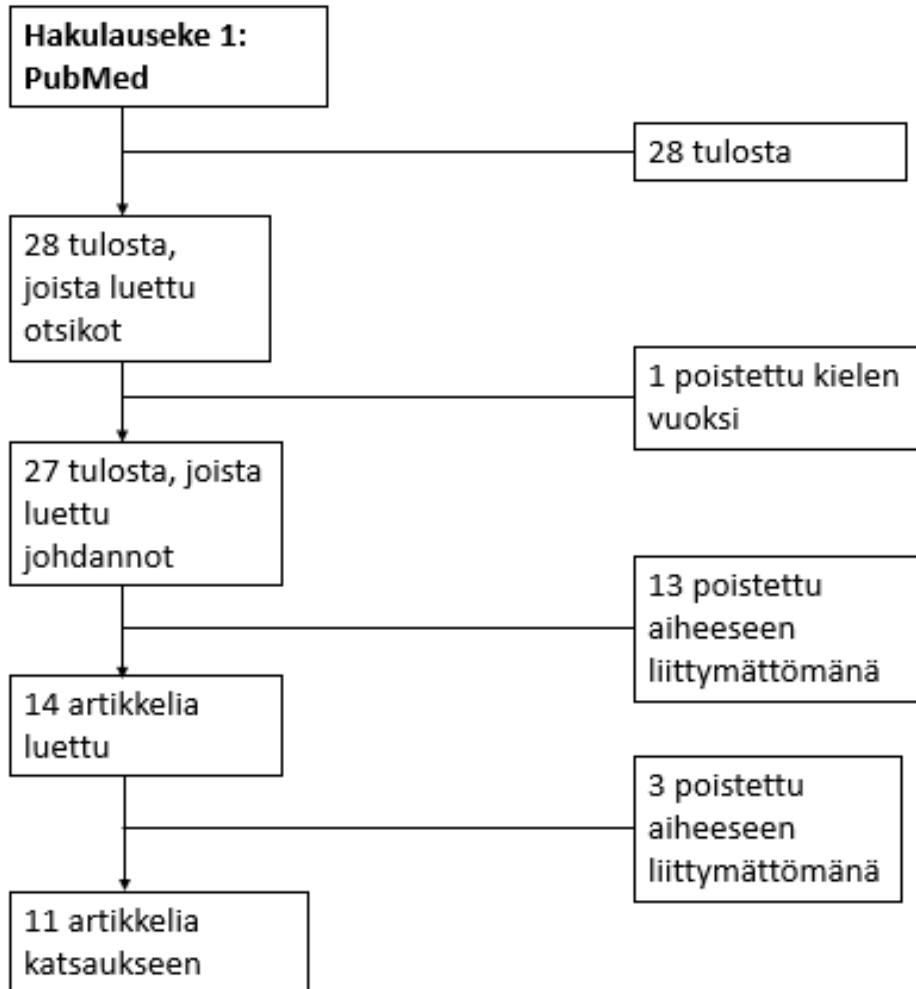
2 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Suomessakin asennetun Duromin (Zimmer, Warsaw, IN, USA) metalliliukupintaisten lonkan tekonivelten toimivuutta ja niiden käytössä ilmenneitä ongelmia aiemman kirjallisuuden perusteella. Aiemmin kirjallisuudessa on huomattu metalli-metalli-liukupintaisten tekonivelten käyttäytymisessä eroa muun muassa komplikaatioiden ja veren metalli-ionipitoisuuksien määrässä. (19). On tärkeää tietää tekonivelmallien pitkäaikaistulokset ja komplikaatiomäärät, jotta näiden potilaiden seuranta voidaan optimoida.

3 Aineisto ja menetelmät

Katsauksessa on keskitytty Durom (Zimmer, Warsaw, IN, USA) tekoniveleen ja siitä tehtyihin alkuperäisartikkeleihin liittyen metalli-ionipitoisuuksien kasvuun. Rajauksessa on jätetty ulkopuolelle katsausartikkelit ja eläintutkimukset. Katsaus on rajattu metalli-ioneista kromiin (Cr) ja kobolttiin (Co). Hakulauseke on nähtävillä alla olevassa taulukossa 1. Alla on esitetty kaavio katsaukseen soveltuvien artikkelien valitsemisesta (kuva 1), jonka avulla sopimattomat artikkelit on jätetty huomiotta tässä katsauksessa. o.

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsaukseen käytetty hakulauseke	
1	("arthroplasty, replacement, hip" (MESH)) OR ("hip prosthesis" (MESH))
2	(((((total hip arthroplast*) OR ("THA")) OR (total hi replacement*)) OR ("THR")) OR (hip replacement)) OR (hip prosthesis)
3	#1 OR #2
4	("Chromium"(mesh)) OR ("Cobalt"(mesh))
5	((("Chromium") OR ("Cr")) OR ("Cobalt")) OR ("Co")
6	#4 OR #5
7	("metal on metal") OR ("MoM")
8	("Durom") OR ("Zimmer"))
9	#7 AND 8
10	#3 AND #6 AND #9
11	#10 NOT ((((((Letter(pt)) OR (editorial(pt)) OR (comment(pt)) OR (review(pt)) OR (meta-analysis(pt))
12	#11 NOT (animal(MESH))



Kuva 1: Kirjallisuuskatsauksen hakulauseke

4 Tulokset

Tutkimukseen valikoitui 11 artikkelia, joista kuusi käsitteli Duromin kokotekoniveliä (17,20–24), neljä pinnoitetekoniveliä (12,15,25,26) ja yksi tutkimus vertaili Durom kokotekoniveliä ja pinnoitetekoniveliä keskenään (10). Kokotekoniveliä ja pinnoitetekoniveliä käsittelevien tutkimusten läpikäynti on jaettu myöhemmin omiin kappaleisiinsa 4.1 ja 4.2. Kaikista artikkeleista yhteenlaskettuna aineistossa oli 1296 koko- tai pinnoitetekoniveltä, joista ilmoitettuja Durom kokotekoniveliä oli 257 kappaletta ja pinnoitetekoniveliä 448. Durom potilaista naisia oli 234 ja kaikkien Durom potilaiden keski-ikä oli 55 vuotta niissä tutkimuksissa, joissa potilaiden ikä oli ilmoitettu. Metallionipitoisuuksia potilailla tutkimuksissa mitattiin 0kk - 10 vuoden välillä. Tarkemmin tiedot on esitetty myöhemmin taulukoissa

4.1 Kokotekoniveltutkimukset

4.1.1 Tutkimukset

Käsiteltävistä tutkimuksista kuusi käsitteli Durom kokotekoniveliön ionipitoisuuksia ja toimintakykyä. Kokotekoniveltutkimuksista yksi käsitteli kokonaisuudessaan Duromia, yksi vertaili MoP tekoniveleen (22) ja loput muihin MoM tekoniveleihin. Vertailtavia metalli-metalliliukupintaisia tekoniveliä olivat Birmingham (BHR, Smith & Nephew) (17,20), ASR XL (Depuy) (17,20,21), M2a Magnum (Biomet) (17,21,23), Conserve (23). Tarkemmat tiedot tutkimuksista on esitetty taulukossa (taulukko 2). Kaikkia tuloksia ei ollut tutkimuksista saatavilla.

Taulukko 2: Kokotekoniveltutkimukset						
Artikkeli	Kaikki proteesit (n)	Durom (n)	keski-ikä	keski-ikä (Durom)	Nainen (Durom) (n)	Nupin koko mm (Durom, keskiarvo)
Smith et al. 2014	54	19	60	62	6	48
Hutt et al. 2016	93	28	52	51	11	49
Lavigne et al. 2011	144					
Chen et al. 2013	32	32		57	18	
Lardanchet et al. 2011	67	24	66	67	14	53
Konan et al. 2017		71	56		24	

4.1.2 Ionitasot

Metalli-metalli tekonivelistä irtoava hierre lisää veressä mitattavien kromi- ja koboltti-ionien määrää. Tutkimuksissa seurattiin potilaiden koboltti- ja kromi-ionien pitoisuuksia veressä tekonivelleikkauksen jälkeen. Durom kokotekonivelpotilaiden ionipitoisuudet on esitetty alla (taulukko 3). Smith et al. tutkimuksessa potilaiden seuranta-aika oli 12–60 kuukautta ja Chen et al. 15–34 kuukautta.

Durom potilaiden metalli-ionipitoisuudet kasvoivat tutkimuksissa kaikissa mittauspisteissä seurannassa, lukuun ottamatta Cr pitoisuutta yhden vuoden kohdalla tutkimuksessa Lavigne et al. Tutkimuksissa vertailluista kokotekonivelistä Duromin ionipitoisuudet olivat yhden korkeimmista. Ionipitoisuudet olivat Durom tekonivelillä samaa suuruusluokkaa seurannassa eri tutkimusten välillä. Chen et al. tutkimuksessa ionipitoisuudet olivat hieman matalammat kuin muissa tutkimuksissa.

Taulukko 3: Metallionipitoisuudet kokotekoniveltutkimuksissa Durom potilailla							
	Co pitoisuudet						
	keskiarvo	0kk	3kk	6kk	12kk	24kk	5v
Smith et al. 2014	2,8						
Hutt et al. 2016		0,1			2,3	2,7	5,4
Lavigne et al. 2011		0,1	1,2	1,6	2,3	2,7	
Chen et al. 2013	0,5						
Lardanchet et al. 2011					2,8		
Konan et al. 2017							
	Cr pitoisuus						
	keskiarvo	0kk	3kk	6kk	12kk	24kk	5v
Smith et al. 2014	2,00						
Hutt et al. 2016		0,5			1,1	1,3	1,8
Lavigne et al. 2011		0,5	1,0	1,1	1,0	1,3	
Chen et al. 2013	0,1						
Lardanchet et al. 2011					1,6		
Konan et al. 2017							

Kahdessa tutkimuksessa Duromia verrattiin ASR XL kokotekoniveliin. Molemmista tutkimuksissa Durom potilaiden metalli-ionipitoisuudet olivat korkeampia verrattuna ASR XL potilaisiin ja ero oli tilastollisesti merkittävä. Kobolttipitoisuudet kohosivat enemmän Durom potilailla tutkimuksessa Hutt et al., mutta kromin suhteen ei ollut eroa tekonivelien välillä. (17,21)

Birmingham metalliliukupintaiseen tekoniveleen Duromia verrattiin kolmessa tutkimuksessa. Metallionipitoisuudet veressä olivat tutkimuksissa samaa luokkaa tekonivelien välillä. Birminghamissa

esiintyi korkeammat ionipitoisuudet kuin Duromissa Smith et al. tutkimuksessa, kun Hutt et al. tutkimuksessa Birmingham pitoisuudet olivat hieman matalammat. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä. (17,20,21)

Magnum M2a tekonivelen ionipitoisuudet olivat matalimmat verrattuna muihin metalli-metalliliukupintaisiin tekoniveleihin (17,21). Koboltti-ionipitoisuudet olivat Durom potilailla merkittävästi korkeammat Magnum tekonivel potilaisiin verrattuna, mutta kromi pitoisuuksissa ei ollut tilastollista eroa. Nämä on havainnollistettu kuvassa 2 (21). Co ja Cr pitoisuudet olivat molemmat koholla Durom potilailla Magnumiin verrattuna (17). Seuranta-ajat olivat tutkimuksissa kahdesta viiteen vuotta. Vuoden kohdalla tehdyssä vertailututkimus Duromin ja Magnumin välillä ei esiintynyt eroa Co ja Cr pitoisuuksissa (23).

Yksittäisiä vertailuja tutkimuksissa tehtiin Conserve ja Pinnacle metalli – metalli liukupintapareihin, jonka lisäksi yhdessä tutkimuksessa verrattiin metalli – muovi liukupinta tekoniveleen. Conserven tulokset olivat heikommät Duromiin verrattuna molempien Cr ja Co suhteen vuoden kohdalla (23). Pinnacleen verrattuna Co ja Cr arvot olivat Durom ryhmän potilailla korkeammat (20). Duromin Co pitoisuus oli nelinker-

tainen ja Cr pitoisuus kaksikertainen verrattuna Trilogy metalli – muovi liukupintaiseen tekoniveleen (kuva 3) (22). Useimmissa tutkimuksissa Durom potilaiden metalli-ionipitoisuudet olivat hyväksytyjen raja-arvojen

alla. Smith et al. tutkimuksessa yli 7 µg/l ylittäviä arvoja ei ollut (20), mutta Hutt et al. tutkimuksessa toisaalta seitsemällä Durom potilaalla 28:sta metalli-ionipitoisuudet ylittivät 7 µg/l (21). Durom potilaiden ionipitoisuudet nousivat tasaisesti ajan myötä tutkimuksissa, kun vastaavasti ASR XL ja Magnum M2a tekoniveliön ionipitoisuuksien korkeimmat arvot saavutettiin yhden vuoden kohdalla (17,21).

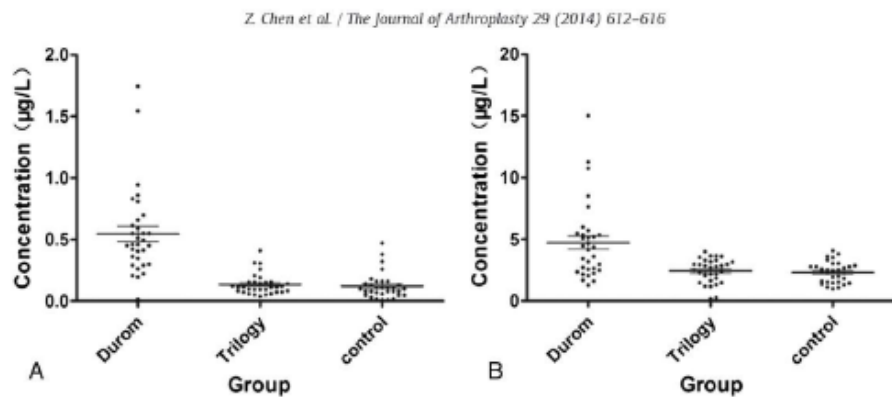


Fig. 2. The serum ion levels in the three groups [(A) serum Co levels, (B) serum Cr levels].

Kuva 2: Metallionipitoisuudet ryhmissä Durom, Trilogy ja kontrolli (ei tekoniveltä). Tutkimuksesta Chen et Al.

4.1.3 Metallireaktiot

Metalliliukupintaisilla tekonivelillä esiintyy kudosten reagoitua kohonneisiin metalli-ionipitoisuuksiin. Suuremmat ionipitoisuudet veressä ennakoivat kohonnutta riskiä pehmytkudosreaktiolle (ARMD). Pehmytkudosreaktiolle tyypillisiä oireita ovat kipu ja turvotuksen/paineen tunnen lonkan alueella. Kaikkiaan pelkästään kokotekoniveliä vertailevissa tutkimusartikkeleissa oli 183 Durom kokotekoniveltä, joista pehmytkudosreaktio oli ilmoitettu 35 potilaalle (20 %). Metallireaktioita esiintyi Durom potilailla enemmän kuin muiden valmistajien tekonivelillä.

Laajimmin aihetta oli käsitelty Konan et al. artikkelissa, jossa systemaattisesti kuvattiin ultraäänellä 71 potilasta, ja näistä 23 kehittyi pseudotuumori 3–5 vuoden seurannan aikana. Näistä potilaista kahdeksan joutui uusintaleikkaukseen pehmytkudosreaktion vuoksi. Myöhemmässä seurannassa (6,5–9 vuotta) vielä neljälle potilaalle kehittyi pehmytkudosreaktio, mistä yksi joutui uusintaleikkaukseen. Potilailla, joilla ultraääniseurannassa pseudotuumori pieneni, metalli-ionipitoisuudet laskivat, nousivat tai pysyivät vakioina. Kaikilla, joilla pseudotuumorin koko kasvoi seurannassa, metalli-ionipitoisuudet suurentuivat. Uusintaleikkaukseen joutuneilla potilailla metalli-ionipitoisuuksien keskiarvot olivat Cr 10.2 µg/l ja Co 24.1 µg/l. (24)

Muissa tutkimuksissa uusintaleikkaukseen joutuneilla potilailla metalli-ionipitoisuudet, jommankumman koboltin tai kromin suhteen, olivat tässä tutkimuksessa hyväksytyyn 7 µg/l rajan yli. Durom potilaista seitsemällä oli löydöksenä ARMD ja kaikilla ionipitoisuudet olivat yli 7 µg/l Co suhteen. (21) Korkeimmat arvot tutkimuksissa ARMD potilaalla oli Cr 10396 µg/l ja Co 8188 µg/l (17).

4.1.4 Nupin ja kaulan välinen liitos

Metalli-ionipitoisuudet ovat kohonneet kokotekonivelillä leikkausta edeltäviin arvoihin verrattuna. Metallioneja irtoaa liukupintaparin lisäksi kokotekonivelissä kaulasta ja varresta. Kokotekonivelen varren ja kaulan välisen liitoksen ajatellaan olevan yksi ratkaiseva tekijä ionitasojen suurempiin pitoisuuksiin kokotekonivel ryhmässä, mutta mekanismia ei täysin tunneta (21). Tähän liitokseen kohdistuu voimia ja mikroliikettä ajan kuluessa, jonka ajatellaan lisäävän korroosion muodostusta ja hierteen irtoamista.

Tekonivelen valmistusprosessin vaikutusta on tutkimuksissa myös pohdittu. Durom kokotekonivelissä kaula on tehty pääosin koboltin ja kromin yhdistelmästä ja myös ASR XL tekonivelessä on käytetty samoja metalleja, mutta ionipitoisuudet ovat matalammat. Biometin Magnumissa Co ja Cr

pitoisuudet ovat tutkimuksissa matalimmat, ja tämän tekonivelen kaula on valmistettu titaniumista, joka osaltaan selittää matalampia pitoisuuksia. Kaulan pituuden vaikutusta ionitasoihin on myös tutkittu. Pidemmän kaulan ionipitoisuudet olivat vuoden kohdalla korkeammat, mutta myöhemmin eroa ei enää ollut. (17) Tekoniveliä välisessä vertailussa luotettavaa näyttöä kaulan liitoksen yhteydestä kohonneisiin Co ja Cr pitoisuuksiin ei löydetty (21).

4.1.5 Toimintakyky

Potilaiden leikkauksen jälkeistä toimintakykyä arvioidaan potilaiden itsensä täyttämällä kaavakkeilla. Potilaiden täyttämänä toimintakyky tulee paremmin esiin kuin vastaanotolla ulkopuolisen ammattilaisen arvioimana. Yleisesti käytettyjä kyselykaavakkeita ovat HHS (Harris Hip Score), OHS (Oxford Hip Score), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) ja UCLA (University of California at Los Angeles).

Toimintakyky Durom kokotekonivelellä oli tutkimuksissa samaa tasoa verrattuna muihin kokotekonivelmalleihin. M2a Magnumin toimintakyky oli tutkimuksissa paras, mutta kliinisesti merkittävää eroa ei Durom potilaisiin ollut (21,23). MoP tekoniveleen verrattuna Duromin toimintakyvyssä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (22). ARMD reaktion omaavilla potilailla toimintakyky oli heikompi, mutta tutkimuksissa käytetyillä toimintakyvyn mittareilla ei luotettavasti pystytty ennustamaan pseudotuumorin tai metallireaktion olemassaoloa (24).

4.2 Pinnoitetutkimukset

4.2.1 Tutkimukset

Tähän tutkimukseen sisällytetyistä tutkimuksista neljä käsitteli Durom pinnoitetekoniveä. Tarkemmin tutkimukset ja saatavilla olleet tiedot on esitetty alla (taulukko 4). Durom pinnoitetekoniveä vertailtiin MOP-tekoniveleen yhdessä tutkimuksessa (26) ja Birmingham pinnoitetekoniveleen yhdessä, jossa vertailtiin myös keskenään erikokoisia Durom pinnoitteita (12).

Taulukko 4: Pinnoitetekoniveletutkimukset						
Artikkeli	Kaikki proteesit (n)	Durom (n)	keski-ikä	keski-ikä (Durom)	Nainen (Durom) (n)	Nupin koko mm (Durom, keskiarvo)
Hartmann et al. 2017		121				
Robinson et al. 2014 (>50mm)	360	120	59	59	6	52
(<50mm)		120		58	72	44
Vendittoli, Mottard		64		49	22	49

4.2.2 Ionitasot

Pinnoiteproteesista irtoavan hierteen vaikutusta veren metalli-ionipitoisuuksiin seurattiin kolmessa tutkimuksessa. Durom pinnoitetekonivelellä ionipitoisuus nousi leikkausta edeltäviin arvoihin, mutta pysyi pääasiassa hyväksytyissä arvoissa. Normaalina metalli-ionipitoisuutena pidetään < 2 µg/l, mutta vielä hyväksyttävänä ionipitoisuutena pidetään 5 µg/l (18). Tarkemmat tiedot tutkimuksista esitetyistä ionipitoisuuksien keskiarvoista on esitetty taulukossa (taulukko 5). Metallionipitoisuuksia tarkasteltiin tutkimuksissa eri aikaväleillä. Pisin seuranta-aika potilailla oli 8,51 vuotta (15), Muissa tutkimuksissa mittauksia tehtiin neljän vuoden (12) ja kahden vuoden aikana (26).

Durom pinnoitetekonivelepotilailla metalli-ionipitoisuudet vaihtelivat seurannan aikana. Vendittoli et al. saivat tutkimuksessa kolmen kuukauden kohdalla leikkauksesta korkeimman arvon ionipitoisuuksille. Tämän jälkeen metalli-ionipitoisuudet lähtivät tasaisesti laskemaan seurannassa aina kahteen vuoteen asti (26). Halkaisijaltaan suurempi kokoisilla pinnoitetekoniveleillä on vertailussa halkaisijaltaan pienempiin pinnoitteisiin pienemmät arvot kromin ja koboltin pitoisuuksien suhteen (12). Robinson et al. tutkimuksessa suurempi kokoisten pinnoitteiden halkaisijan keskiarvo oli 52 mm, kun Vendittoli, Mottard et al. tutkimuksessa koko oli 48,9 mm. Kahden vuoden kohdalla tutkimuksissa näiden metalli-ionipitoisuudet olivat samaa suuruusluokkaa, mutta Co ja Cr pitoisuudet olivat kuitenkin 52 mm kokoisilla suuremmat. (12,26)

Hartmann et al. tutkimukseen osallistuneilla potilailla seuranta-aika oli muita tutkimuksia pidempi ollen keskimäärin 8,5 vuotta. Co keskiarvo oli 1,9 µg/l ja Cr 2,7 µg/l, jotka ovat selkeästi korkeammat kuin tässä vertailtavilla tutkimuksilla kahden vuoden kohdalla. Kohonneita (ionipitoisuus yli 2 µg/l) Co pitoisuuksia todettiin 31 % potilaista, mutta yli 7µg/l arvoja todettiin vain kahdella. Vastaavasti Cr pitoisuudet olivat kohonneet 47 % potilaista ja yli 7µg/l arvoja oli myös todettu kahdella potilaalla. (15)

Birmingham-pinnoitetekoniveleen verrattuna suurikokoisten (> 50 mm) Durom pinnoitetekonivelten metalli-ionipitoisuudet olivat merkittävästi pienemmät. BHR pitoisuudet kahden vuoden kohdalla olivat Co 1.2 µg/l ja Cr 2.2 µg/l. Tutkimuksessa BHR metalli-ionipitoisuudet ovat samansuuruisia kuin pienikokoisilla (< 50 mm) Durom pinnoitetekonivelillä. (12)

Taulukko 5: Metallionipitoisuudet pinnoitetutkimuksissa						
	Co pitoisuudet					
	keskiarvo	0kk	3kk	6kk	12kk	24kk
Hartmann et al. 2017	1,9					
Robinson et al. 2014 (> 50mm)	0,7					
(<50mm)	1,2					
Vendittoli, Mottard		0,2	0,9	0,8	0,7	0,6
	Cr pitoisuus					
	keskiarvo	0kk	3kk	6kk	12kk	24kk
Hartmann et al. 2017	2,7					
Robinson et al. 2014 (> 50mm)	1,7					
(<50mm)	2,1					
Vendittoli, Mottard		0,9	2,0	1,9	1,6	1,4

4.2.3 Metallireaktiot

Metalli-ionipitoisuudet olivat tutkimuksissa matalampia Durom pinnoitetekonivelellä kuin kokotekonivelellä. Tutkimuksissa, joissa metallireaktiot oli raportoitu, yhteenlaskettuna metallireaktioita esiintyi 31 potilaalla, josta esiintymistodennäköisyydeksi tulee noin 6 %.

Yhdessä tutkimuksessa pitkäaikaisessa seurannassa seitsemälle potilaalle syntyi ARMD tulkittava löydös, joka oli 16 % tutkimukseen osallistuneista. ARMD reaktioon tutkimuksen mukaan vaikutti kohonnut Cr pitoisuus, mutta Co pitoisuuden kasvulla ei löydetty yhteyttä ARMD reaktioon. (15)

Suurikokoisilla proteeseilla laskennalliseksi revisioprosentiksi yhdessä tutkimuksessa saatiin 3 % (4 kpl) ja pienikokoisilla 8 % (10 kpl). ARMD reaktioksi tulkittavia uusintaleikkauksista oli suurissa kaksi ja pienissä 5 kappaletta. Pienikokoisilla pinnoitetekonivelillä Co (0,8 µg/l) ja Cr (1,7 µg/l) pitoisuudet eivät olleet keskiarvoltaan poikkeavan korkeita uusintaleikkaukseen joutuneilla potilailla, vaan hieman tutkimuksessa saatua keskiarvoa matalampia. Suurikokoisilla Co (2,5 µg/l) ja Cr (3,2 µg/l) pitoisuudet olivat 3,6 ja 1,9 kertaiset keskiarvoihin verrattuna. (12) Arvoja oletettavasti laskee muut revisioleikkaukset, jotka on tehty muista kuin ARMD reaktiosta johtuvista syistä, joita ovat esimerkiksi murtumat.

4.2.4 Toimintakyky

Seurannassa käytettiin potilaiden ilmoittamia tuloksia arvioimaan kliinistä lopputulosta ja toimintakykyä HHS (Harris Hip Score), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) JA UCLA (University of California at Los Angeles) kaavakkeilla. Toimintakykymittareita vertailtiin potilailla esiintyneisiin pseudotuumoreihin. Selkeää yhteyttä potilaiden kokeman toimintakyvyn muutoksen ja ARMD reaktion välillä ei esiintynyt. HHS ja WOMAC arvoissa nähtiin pientä laskua potilailla, joilla pseudotuumori esiintyi. Pienen ARMD reaktion omaavat potilaat kokivat oman toimintakykynsä selkeästi heikommaksi kuin potilaat, joilla oli suuri ARMD reaktio. (15) Yhteyttä potilaiden aktiivisuuden (UCLA) ja seerumin metalli-ionipitoisuuden nousun välillä ei löydetty (26).

4.3 Vertailevat kokotekonivel ja pinnoitetutkimukset

4.3.1 Tutkimukset

Tutkimuksessa aiemmin on vertailtu kokotekoniveliä ja pinnoitetekoniveliä omissa kappaleissaan. Tähän kappaleeseen valikoituneista artikkeleista kahdessa vertailtiin Durom pinnoitetekoniveltä MoM kokotekoniveleen. Durom pinnoitteen ja Durom kokotekonivelen vertailussa oli potilailla 10 vuoden seuranta-aika (10). Durom pinnoitetta verrattiin metalli-metalli AlloFit tekoniiveen, jonka halkaisija oli 28mm (25). Taulukossa 6 on esitetty tutkimusten tiedot tarkemmin.

Taulukko 6					
Artikkeli		Määrä (n)	Keski-ikä	Nainen (n)	Nupin koko mm (keskiarvo)
Ridon et al.	MoM Durom	83	49,8	34	46
	Pinnoite Durom	90	44,5	27	48
Vendittoli et al.	Pinnoite Durom	53			
	MoM AlloFit	64			

4.3.2 Ionitasot

Aiemmissa kappaleissa metalli-ionipitoisuuksien on nähty kasvavan tekoniivelleikkauksen jälkeen. MoM pinnoitetekoniiveillä pitoisuudet ovat olleet matalammat kuin kokotekonivelillä. Tässä kappaleessa tutkimuksissa on vertailtu MoM pinnoite- ja kokotekoniveliä keskenään.

Ionitasot nousevat merkittävästi ennen leikkausta mitattuihin arvoihin verrattuna niin pinnoite- kuin kokotekonivelpotilaillakin. Kokotekonivelpotilailla pitoisuudet ovat kuitenkin huomattavasti korkeammat kuin pinnoite potilailla. (25) 10 vuoden seurannassa Durom kokotekonivelpotilaiden metalli-ionipitoisuuksien keskiarvot olivat Co 5,75 µg/l ja Cr 1,75 µg/l. Vastaavasti Durom pinnoitetekoniivelpotilaiden keskiarvot olivat Co 0,89 µg/l ja Cr 1,07 µg/l. Kokotekonivelpotilaista yli 7 µg/l metalli-ionipitoisuuksia todettiin koboltin suhteen seitsemällä potilaalla ja kromin suhteen neljällä potilaalla. Pinnoiteryhmässä ei esiintynyt poikkeavan korkeita metalli-ionipitoisuuksia. (10)

Durom kokotekonivelillä tulokset ovat vertailukelpoisia ja osoittavat metalli-ionipitoisuuden tasaisen, mutta hitaan, kasvun jatkuvan edelleen ajan myötä (10,21). Pinnoitetekoniivelillä Hartmann et al. saivat Co keskiarvoksi 1,88 µg/l ja 2,68 µg/l seurannassa 8,5 vuoden kohdalla, jotka ovat tässä esitettyjä Ridon et al. vastaavaa huomattavasti korkeammat (10,15).

4.3.3 Metallireaktiot

Metallireaktion oli saanut 24 potilasta, joka on 29 % kokotekonivelen saaneista Durom MoM potilaista. Pinnoiteryhmän potilailla ARMD reaktiota ei esiintynyt. Co pitoisuuden keskiarvo ARMD potilailla oli 10,23 µg/l, joka on keskiarvoon verrattuna lähes kaksinkertainen. Co ja Cr pitoisuuden nousulla nähtiin yhteys potilaiden lisääntyneeseen uusintaleikkausriskiin kokotekonivelpotilailla. (10)

4.3.4 Nupin ja kaulan välinen liitos

Metalli-ionipitoisuudet ovat kohonneet kokotekonivelillä pinnoitetekoniveliin verrattuna. Aiemmassa kappaleessa käsiteltiin mahdollisia syitä kokotekoniveliin kohonneille metalli-ionipitoisuuksille (4.1.4). Durom tekoniivien vertailussa Co pitoisuudet olivat lähes kuusinkertaiset ja Cr pitoisuudet puolitoista kertaiset kokotekonivelillä pinnoitteeseen verrattuna (10).

4.3.5 Toimintakyky

Toimintakyky nousi potilailla tekoniivetyypistä riippumatta leikkausta edeltäviin arvoihin verrattuna, eikä tekoniivetyyppien välillä ollut eroa. Oxford kyselyssä pinnoiteryhmän toimintakyky oli hieman parempi. (10) Ionipitoisuuksien kasvun vaikutusta heikentyneeseen toimintakykyyn ei WOMAC ja UCLA mittareiden avulla löytynyt (25). Potilaiden tekoniivelen 10 vuoden selviäminen leikkauksen jälkeen oli pinnoitetekoniivillä 97,7 % ja kokotekoniivillä 67,1 % (10), josta on selkeästi nähtävissä korkeampi uusintaleikkausriski metalli-metalli liukupintaisilla Durom kokotekoniivillä.

5 Pohdinta

Metalliliukupintaiset lonkan tekonivelet vaativat aktiivista seurantaan metallihierteeseen liittyvien metallireaktioiden vuoksi. Näiden tekoniveliä tulokset ja selviytyminen vaihtelevat eri tekoniveliä mallien välillä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa kävimme läpi metalliliukupintaisista Durom tekoniveliä julkaistut tutkimukset. Durom kokotekonivelproteesin kohdalla kliiniset tulokset ovat olleet tutkimuksissa huonompia verrattuna suurimpaan osaan muihin MoM kokotekonivelproteeseihin lyhyellä ja pitkällä aikavälillä. Ionipitoisuudet olivat Durom potilailla katsauksessa yhden korkeimmista. Suurentuneet kromi ja koboltti pitoisuudet ennakoivat ARMD reaktiota MoM kokotekonivelpotilailla melko vahvasti, mutteivat täydellisesti (27). Useilla pseudotuumorin saaneilla potilailla on tutkimuksissa runsaasti kohonneet ionipitoisuudet. Näillä pseudotuumorin saaneilla potilailla on kohonnut revisioriski ja mahdollisesti huonompi kliininen lopputulos. (20,21,23,24) Toimiessaan Durom tekoniivelen toimintakyky on potilaiden arvioissa kuitenkin parhaiden joukossa.

Duromin pinnoite- ja kokotekoniivelen vertailussa ionipitoisuudet olivat kokoproteesilla korkeammat. Tämä tulos esiintyy myös vertailtaessa yleisesti koko- ja pinnoitetekoniiveltä. Vertailu tukee ajatusta, että kokotekoniivelen suurempi pinta-ala ja mahdollinen kaulan liitoksien mikroiike altistaa kohonneille metalli-ionipitoisuuksille ja tämän myötä ARMD reaktiolle. (17) Tekoniivelten toimintakyvyssä ei mittareiden perusteella ollut eroa pinnoite- ja kokotekoniivelen välillä, mutta uusintaleikkauriskit ovat korkeammat kokotekoniivellillä (10).

Tutkimuksissa on myös pohdittu proteesin kaulan ja varren välistä yhteyttä kohonneisiin pitoisuuksiin (28). Usein pohdinta on rajoittunut nupin ja kupin väliseen liikkeeseen, mutta on pohdittu, aiheuttaisiko MoM proteesien suurempi liikelaajuus kaulan ja varren välille suuremmat voimat, jotka vaikuttaisivat metalli-ionipitoisuuksiin. Tämä voisi selittää kokotekoniivellillä esiintyvää pinnoitetekoniiveliä suurempia veren metalli-ionipitoisuuksia. Duromissa ionipitoisuudet ovat usein muita korkeammat ja tutkimuksessa on mahdollisesti ajateltu sen johtuvan proteesin kaulasta ja sen liitoskohdasta proteesin varteen. Erityisesti potilailla, joilla kaulan osuus on pidempi, ilmiötä tutkimuksessa esiintyi. Yli 50 mm kokoisten nuppien osuutta Duromin korkeisiin seerumin metalli-ionipitoisuuksiin on pohdittu, mutta tämän on päätelty olevan vain osatekijä, ja todellinen heikko kohta Duromissa olisi varren ja kaulan välinen liitos. (17) Varmuutta tähän ei kuitenkaan tutkimuksissa ole löytynyt (21).

Kaulan osuutta revisioriskiiin ja potilaiden ennusteeseen Mokka et al. pohtivat myös tutkimuksessaan. Duromin kupin kanssa ML-Taper varsi vaikuttaisi toimivan paremmin kuin CLS varsi, mutta seuranta-aika oli tutkimuksessa ML-Taperilla lyhyempi. (29) Ajatusta kaulan/varren vaikutuksesta kohonneisiin ionipitoisuuksiin tukee myös koko- ja pinnoitetekonivelien vertailu, jossa Duromin pinnoiteproteesien revisioriski oli huomattavasti pienempi 10 vuoden seurannassa verrattuna Duromin kokotekonivelproteesiin. Tämän suuntaisia tuloksia ovat myös muut tutkimukset tuoneet esille, vaikka seuranta-aika on ollut näissä lyhyempi. (10) Myös muissa metalli – metalli pinnoiteproteeseilla tehdyissä tutkimuksissa on huomattu eroja, kun niitä on verrattu kokotekonivelproteesi potilaisiin. ASR proteesilla tehdyssä tutkimuksessa Co/Cr suhde oli korkeampi kokotekonivelproteesi ryhmässä kuin pinnoiteryhmässä (28).

Monissa tutkimuksissa on koitettu löytää syytä kohonneisiin ionipitoisuuksiin painon, sukupuolen tai BMI väliltä. Myös lonkan kupin asennon ja proteesin nupin koon vaikutusta on pohdittu. Tulokset ovat näiden suhteen ovat vaihtelevia tutkimusten välillä ja lievässä ristiriidassa keskenään (15,17,20).

Tähän kirjallisuuskatsaukseen liittyy muutamia rajoituksia. Artikkelihaku on tehty vain PubMedistä, jonka vuoksi mahdollisesti kaikki aiheeseen liittyvät tutkimukset eivät ole tähän valikoituneet. Hakulauseke voi myös rajata tietyt artikkelit pois katsauksesta. Katsauksessa tarkasteltiin vain Co ja Cr ionien pitoisuutta, eikä kaikista artikkeleista ollut kattavasti saatavilla ionipitoisuuksiin liittyviä numeerisia tietoja, jonka vuoksi tästä katsauksesta ei voi tehdä yleistäviä päätelmiä.

Yhteenvetona, metalliliukupintaiset Durom tekoniivelet vaikuttavat menestyvän muita metalliliukupintaisia tekoniiveleitä huonommin tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella. Etenkin Durom kokotekoniveliin liittyvät korkeammat veren metalli-ioniarvot, pinnoitetekonivelissä ero ei ole niin selvä muihin tekoniiveleihin verrattuna.

Lähteet

1. Hasan K, Shankar S, Sharma A, Carter A, Zaidi R, Cro S, et al. Hip surgery and its evidence base: progress over a decade? *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):291–5.
2. Burke NG. Total hip replacement — the cause of failure in patients under 50 years old ? 2018;
3. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet*. 2012;380(9855):1768–77.
4. The Finnish Arthroplasty Association. Hyvä hoito lonkan ja polven tekonivelkirurgiassa [Internet]. 2015. 130 p. Available from: http://www.suomenartroplastiayhdistys.fi/files/hyva_hoito_lonkan_ja_polven_tekonivelkirurgiassa_2015.pdf
5. Bragdon CR, Doerner M, Martell J, Jarrett B, Palm H, Malchau H. The 2012 John Charnley Award: Clinical Multicenter Studies of the Wear Performance of Highly Crosslinked Remelted Polyethylene in THA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2012.
6. Hopper RH, Ho H, Sritulanondha S, Williams AC, Engh CA. Otto Aufranc Award: Crosslinking Reduces THA Wear, Osteolysis, and Revision Rates at 15-year Followup Compared with Noncrosslinked Polyethylene. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(2):279–90.
7. Cuckler JM. The rationale for metal-on-metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(441):132–6.
8. Drummond J, Tran P, Fary C. Metal-on-Metal Hip Arthroplasty: A Review of Adverse Reactions and Patient Management. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):486–99.
9. Varnum C. Outcomes of different bearings in total hip arthroplasty - implant survival, revision causes, and patient-reported outcome. *Dan Med J*. 2017;64(3):1–22.
10. Ridon P-E, Putman S, Migaud H. Long-term comparative study of large-diameter metal-on-metal bearings: Resurfacing versus total arthroplasty with large-diameter Durom bearing.
11. AOANJRR. Hip and Knee Arthroplasty - Annual Report 2011. 2012;
12. Robinson PG, Wilkinson AJ, Meek RMD. Metal ion levels and revision rates in metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: A comparative study. *HIP Int*. 2014;24(2):123–8.
13. Seppanen M, Laaksonen I, Pulkkinen P, Eskelinen A, Puhto AP, Kettunen J, et al. High revision rate for large-head metal-on-metal THA at a mean of 7.1 Years:A registry study. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(6):1223–30.
14. Pomeroy E, Macnamara F, Murphy E, McGoldrick N, Mahapatra A, Awan N. Femoral offset found not to affect metal ion levels in metal-on-metal total hip arthroplasty. *Ir J Med Sci*. 2019;188(1):149–53.
15. Hartmann A, Kieback JD, Lützner J, Günther KP, Goronzy J. Adverse reaction to metal debris in a consecutive series of DUROM™ hip resurfacing: Pseudotumour incidence and metal ion concentration. *HIP Int*. 2017;27(4):343–8.
16. Galea VP, Laaksonen I, Matuszak SJ, Connelly JW, Muratoglu O, Malchau H. Mid-term changes in blood metal ion levels after Articular Surface Replacement arthroplasty of the hip. *Bone Jt J*. 2017;99B(4):33–40.
17. Lavigne M, Belzile EL, Roy A, Morin F, Amzica T, Vendittoli PA. Comparison of whole-blood metal ion levels in four types of metal-on-metal large-diameter femoral head total hip arthroplasty: The potential influence of the adapter sleeve. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;93(SUPPL. 2):128–36.
18. Finnish Arthroplasty Association. Finnish Arthroplasty Associations MoM follow up

recommendations. 2014.

19. Mäntymäki H, Lankinen P, Vahlberg T, Reito A, Eskelinen A, Mäkelä K. Repeated cobalt and chromium ion measurements in patients with large-diameter head metal-on-metal ReCap-M2A-Magnum total hip replacement. *Acta Orthop*. 2019;90(3):243–8.
20. Smith J, Lee D, Bali K, Railton P, Kinniburgh D, Faris P, et al. Does bearing size influence metal ion levels in large-head metal-on-metal total hip arthroplasty? A comparison of three total hip systems. *J Orthop Surg Res*. 2014;9(1):1–9.
21. Hutt J, Lavigne M, Lungu E, Belzile E, Morin F, Vendittoli P-A. Comparison of Whole-Blood Metal Ion Levels Among Four Types of Large-Head, Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty Implants: A Concise Follow-up, at Five Years, of a Previous Report. *J Bone Jt Surg [Internet]*. 2016;98(4):257–66. Available from: <http://jbjs.org/content/98/4/257.abstract>
22. Chen, Zhefeng; Zhen F et al. Changes in Early Serum Metal Ion Levels and Impact on Liver, Kidney and Immune Markers Following Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty.
23. Lardanchet J-F, Taviaux J, Arnalsteen D, Gabrion A, Mertl P. One-year prospective comparative study of three large-diameter metal-on-metal total hip prostheses: Serum metal ion levels and clinical outcomes.
24. Konan S, Duncan CP, Masri BS, Garbuz DS. What Is the Natural History of Asymptomatic Pseudotumors in Metal-on-metal THAs at Mid-term Followup? *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(2):1–9.
25. Vendittoli P-A, Mottard S, Roy AG et al. Chromium and cobalt ion release following the Durom high carbon content, forged metal-on-metal surface replacement of the hip.
26. Vendittoli, P.-A., Mottard, S, Roy AG et al. Metal ion release from bearing wear and corrosion with 28mm and large-diameter metal-on-metal bearing articulations.
27. Connelly JW, Galea VP, Laaksonen I, Matuszak SJ, Madanat R, Muratoglu O, et al. Indications for MARS-MRI in Patients Treated With Articular Surface Replacement XL Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty [Internet]*. 2018;33(9):2906–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.021>
28. Laaksonen I, Galea VP, Donahue GS, Matuszak SJ, Muratoglu O, Malchau H. The Cobalt/Chromium Ratio Provides Similar Diagnostic Value to a Low Cobalt Threshold in Predicting Adverse Local Tissue Reactions in Patients With Metal-on-Metal Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty [Internet]*. 2018;33(9):3020–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.072>
29. Mokka J, Mäkelä KT, Virolainen P, Remes V, Pulkkinen P, Eskelinen A. Cementless total hip arthroplasty with large diameter metal-on-metal heads: Short-term survivorship of 8059 hips from the finnish arthroplasty register. *Scand J Surg [Internet]*. 2013;102(2):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1177/1457496913482235>