

Aaro Tarvainen

METALLI-METALLI-LIUKUPINTAISTEN LONKKAPROTEESIEN SYSTEEMISET JA  
PAIKALLISET HAITAT, ONKOGEENISYYS JA VAIKUTUS MORTALITEETIIN

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2023

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

TARVAINEN, AARO: Metallimetalli-liukupintaisten lonkkaproteesien systeemiset ja paikalliset haitat, onkogeenisuus ja vaikutus mortaliteettiin

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 39 s. 2 liites.  
Ortopedia ja traumatologia  
Maaliskuu 2023

---

Tämä katsauksen aiheena on tarkastella metallimetalli-liukupintaisten lonkkaproteesien vaikutuksia ihmiskehoon ja kuolleisuuteen tavanomaisiin proteeseihin verrattuna. Tarkoituksena oli selvittää, tarvitaanko ihmiskehossa olevien proteesien suhteen toimenpiteitä.

Tiedonhaussa hyödynnettiin useita eri tietokantoja. Saatuja tutkimuksia seulottiin alkuun otsikon ja abstraktin perusteella, ja tämän jälkeen koko artikkelin perusteella arvioimalla, vastasivatko tutkimukset asetettuihin kriteereihin. Lopulliseen katsaukseen valikoitui 24 tutkimusta, jotka jaettiin tässä katsauksessa vielä kolmeen alakategoriaan seuraavasti: koboltin systeemiset ja paikalliset toksiset vaikutukset, kromin onkogeenisuus ja metallipinnoitteisten proteesien vaikutus kuolleisuuteen.

Tämän katsauksen mukaan metallipinnoitteisista proteeseista erittyvät metalli-ionien mahdolliset systeemiset, paikalliset ja onkogeeniset vaikutukset eivät lisää potilaiden kuolleisuutta. Katsauksessa ei nähty myöskään kiistatonta kasvua systemisissä haittavaikutuksissa tai syöpien ilmaantumisessa. Keskipitkällä seuranta-ajalla oireettomiin potilaisiin, joilla on metallimetalli-liukupintainen lonkkaproteesi, ei tarvitse kohdistaa ennalta ehkäiseviä kirurgisia toimenpiteitä. Metallipinnoitteisten proteesien käyttöä ei voi suositella, sillä niiden mahdolliset haitat herättävät yhä huolta, eikä niillä ole selkeää etulyöntiasemaa tavanomaisiin proteeseihin verrattuna kliinisessä käytössä.

Avainsanat: Metal on metal-liukupari, lonkkaproteesi, syöpäriski, kobolttimyrkytys, paikallinen kudostuho (ARMD), mortaliteetti

## Sisällys

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Johdanto .....</b>                                                                      | <b>1</b>  |
| <b>2. Aineisto ja menetelmät .....</b>                                                        | <b>3</b>  |
| <b>3. Koboltin systeemiset ja paikalliset toksiset vaikutukset ja<br/>komplikaatiot .....</b> | <b>5</b>  |
| 3.1. Yleistä .....                                                                            | 5         |
| 3.2. Tiivistelmät tutkimuksista .....                                                         | 7         |
| 3.3. Johtopäätökset .....                                                                     | 15        |
| <b>4. Kromin onkogeenisuus .....</b>                                                          | <b>17</b> |
| 4.1. Yleistä .....                                                                            | 17        |
| 4.2. Tiivistelmät tutkimuksista .....                                                         | 18        |
| 4.3. Johtopäätökset .....                                                                     | 22        |
| <b>5. Metallipinnoitteisten proteesien vaikutus kuolleisuuteen .....</b>                      | <b>24</b> |
| 5.1. Yleistä .....                                                                            | 24        |
| 5.2. Tiivistelmät tutkimuksista .....                                                         | 24        |
| 5.3. Johtopäätökset .....                                                                     | 33        |
| <b>6. Yhteenveto .....</b>                                                                    | <b>35</b> |
| <b>Lähteet .....</b>                                                                          | <b>36</b> |
| <b>Liitteet .....</b>                                                                         | <b>40</b> |

# 1. Johdanto

Lonkkanivel on ihmiskehon suurin nivel, joka on keskeisessä osassa ihmisen liikkumisessa ja toimintakyvyssä. Lonkkanivel on altis varsinkin kulumamuutoksille, joiden taustalla ajatellaan olevan nivelen morfologiset muutokset, jotka aikaansaavat patologista kuormittuneisuutta suuressa fyysisessä rasituksessa oleville nivelpinnoilla. Kirjallisuuden perusteella keskimääräisen yhdysvaltalaisen ihmisen riski sairastua oireiseen lonkan nivelrikkoon 85-vuotiaana on 25 % ja tulla tämän johdosta protetisoiduksi 10 % (Murphy et al. 2016). Lonkan nivelrikolla on näin ollen suuri merkitys kansanterveydelle.

Nivelrikon lisäksi lonkkanivel on varsin altis traumaattisille murtumille. Kanadalaisessa väestössä elinaikainen riski reisiluun proksimaaliselle murtumalle on noin 12% (Hopkins et al. 2012). Tekonivelen asetus sekä edenneen lonkan nivelrikon että murtuman vuoksi on keskeinen osa hoitoa ja yleisimpiä ortopedisiä toimenpiteitä.

Maaailman ensimmäinen lonkkaproteesi asetettiin vuonna 1938, minkä jälkeen proteesien ja siinä käytettävien materiaalien ja leikkaustekniikoiden kehitys on ollut yksi viime vuosisadan lääketieteen kehityksen suurista virstanpylväistä. Alkujaan kokeellisten proteesien nivelpinnat valmistettiin mm. polyetyleeniyhdisteistä, kun taas metallista valmistetut tekonivelpinnat, kuten McKee-Farrar-proteesissa, yleistyivät ensimmäistä kertaa 1960-luvulla. Metallipinnoitteiden yleistymiseen vaikuttivat mm. koboltti-kromi-seoksen edut kestävyudessa, sillä ne ovat kulutuksenkestävämpiä kuin muoviset pinnoitteet eivätkä ole yhtä herkkiä särkymiselle kuin keraamiset pinnoitteet. Metallipinnoitteiden kehitys mahdollisti ohuempien liukupintojen ja niin edelleen kookkaampien vastinkappaleiden käytön, mikä lisäsi lonkan stabiiliutta ja liikelaajuuksia (Learmonth et al. 2007).

1970-luvulle tultaessa MoM-(metal-on-metal) tekonivelproteesien käyttö alkoi kuitenkin vähentyä merkittävästi. Tähän johtivat mm. MoM-proteesien mahdollinen karsinogeenisyys, suurempi infektioalttius, periproteettisen luun degeneraatio ja acetabulumin rasisiumurtumat, nivelpintojen välinen suuri kitkavoima, metalli-ionien paikallisreaktiot sekä samaan aikaan modernien MoP-(metal-on-plastic) tekonivelproteesien hyvät hoitotulokset. Näin ollen MoP-liukupintaiset proteesit syrjäyttivät MoM-proteesit miltei kokonaan (Amstutz & Grigoris, 1996).

MoM-proteesit saivat kuitenkin toisen mahdollisuuden kehityksen, kun kehitystyötä jatkettiin 1980-luvun puolivälistä lähtien. Toisen sukupolven MoM-proteeseissa käytettävät uudenlaiset metalliseokset ja proteesien valmistamisen kehittyminen mahdollistivat paremman kulutuksenkestävyyden, jonka lisäksi yhdessä mm. periproteettisen luun säilymisen ja proteesin

kookkaamman nupin aikaansaaman lonkan paremman stabiiliuden kanssa ne mahdollistivat MoM-proteesien runsaan yleistymisen. Tätä edisti MoP-liukupintaisten proteesien ongelmat, jotka johtuivat muovin kulumisesta. Polyeteenidebris johti usein periproteettisen luun osteolyysiin ja myös pehmytkudosreaktioihin. MoM-proteesien käyttö oli huipussaan 2000-2010, mutta ASR-MoM-proteesien katastrofaalisen huonot tulokset (metallihierrekomplicaatio adverse reaction to metal debris, ARMD) johtivat käytännössä koko MoM-konseptin hylkäämiseen vuoden 2012 tienoilla. Samaan aikaan esiintyi huolestuttavia tapauselostuksia MoM-proteeseissa käytettävän koboltin systeemisten toksisten vaikutusten ja kromin mahdollisen onkogeneisyyden vuoksi. Tämän jälkeen MoM-proteesien käyttö on ollut satunnaista (Tsikandylakis et al. 2020; Pozzuoli et al. 2020). Esimerkiksi Suomessa näiden proteesien käyttö on loppunut kokonaan.

Tällä hetkellä tutkimuskirjallisuuden perusteella ei voida muodostaa konsensusta MoM-proteesien ja kuolleisuuden lisääntymisen välisestä yhteydestä, varsinkin kun puhutaan ensimmäisen ja toisen sukupolven MoM-proteeseista (Pijls et al. 2016). On kuitenkin todettu, että MoM-proteesit lisäävät metalli-ionien pitoisuutta veressä proteesipintojen kulumisen ja korroosion vuoksi, ja suurentuneilla kudosis- ja veripitoisuuksilla voi olla paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia mm. sydäntoksisuuteen, nefrotoksisuuteen ja onkogeneisyyteen (Hartmann et al. 2013).

Euroopan kemikaalivirasto on luokitellut kromin ja koboltin mm. karsinogeneiksi. Mahdollinen karsinogeneisyys onkin kasvattanut huolta niin potilaiden kuin ortopedian puolesta, vaikka Euroopan ortopedisten ja traumatologisten yhdistysten keskusjärjestön (EFORT) mukaan näiden välillä ei ole pystytty osoittamaan kiistatonta kausaliteettia (EFORT, 2018). Tällä hetkellä on käynnissä MoM-lonkkien haitallisia riskejä arvioiva tutkimusprojekti, jonka avulla pyritään lieventämään MoM-proteesien terveellisyyteen liittyvää huolta ja selvittämään, tarvitaanko yhä kehossa olevien MoM-proteesien suhteen toimenpiteitä, kuten proteesien poistoja.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen koboltin mahdollisia systeemisiä ja paikallisia vaikutuksia, kromin mahdollista onkogeneisyyttä ja metallipinnoitteisten lonkkanivelproteesien vaikutusta kuolleisuuteen.

## 2. Aineisto ja menetelmät

Tässä katsauksessa tarkastellaan primaarien MoM-lonkkaproteesipotilaiden mortaliteettia ja morbiditeettia (nefrotoksisuus, kardiotoksisuus, neurotoksisuus ja karsinogeenisyys) verrattuna perinteisiin lonkkaproteesipotilaisiin 10 vuoden seuranta-ajan jälkeen. Katsaus perustuu käynnissä olevaan meta-analyysiin tähtäävään tutkimusprojektiin, jota on ollut tekemässä useita henkilöitä eri maista. Tähän pohjautuvat mm. tutkimussuunnitelma, hakulausekkeet, eksluusiokriteeristö ja artikkelien seulonta. Oma roolini tässä projektissa on toistaiseksi perustunut pitkälti artikkelien seulontaan, niiden datan keräämiseen ja jäsentelyyn myöhempää analyysiä varten.

Kirjallisuushaku tuotti yhteensä 1270 interventiotutkimusta, 695 havainnoivaa tutkimusta ja 297 katsaustutkimusta. Haku suoritettiin useaan tietokantaan oheisen hakulausekkeen perusteella 3.12.2021. Näistä eri tietokantojen hakulausekkeista esitän ainoastaan PubMed-hakuun käytetyn lausekkeen (liite1).

Saaduista tutkimuksista eroteltiin kaksoisjulkaisut ja katsaukset, jolloin kokeellisia ja havainnoivia tutkimuksia oli yhteensä 1965. Ne jaettiin seulontaa varten neljään osaan neljälle parille, jotka poissulkivat tutkimuksia niiden otsikoiden ja abstraktien perusteella oheisella kriteeristöllä: 1) ei-primaarinen lonkkaproteesi 2) ei MoM vs nMoM (=perinteinen proteesi) 3) seuranta-aika < 10 vuotta 4) vain bilateraalisesti proteeseja 5) riittämätön data ja 6) tulkitsematon kieli.

Tämän katsauksen tutkimuksissa ensisijainen syy tekonivelleikkaukselle on primaarinen nivelrikko, sillä tämä kriteeri mahdollistaa kontrolloidumman ja laajemman potilasaineiston sekä pitkäaikaisemmän jatkoseurannan kuin esimerkiksi lonkkamurtumat. Tämä leikkausindikaatio on myös yleisin, sillä esimerkiksi Suomessa 1980-2004 tehdyistä lonkan tekonivelleikkauksissa primaarinen nivelrikko oli ensisijainen indikaatio 81 %:ssa tapauksista (Mäkelä et al. 2008).

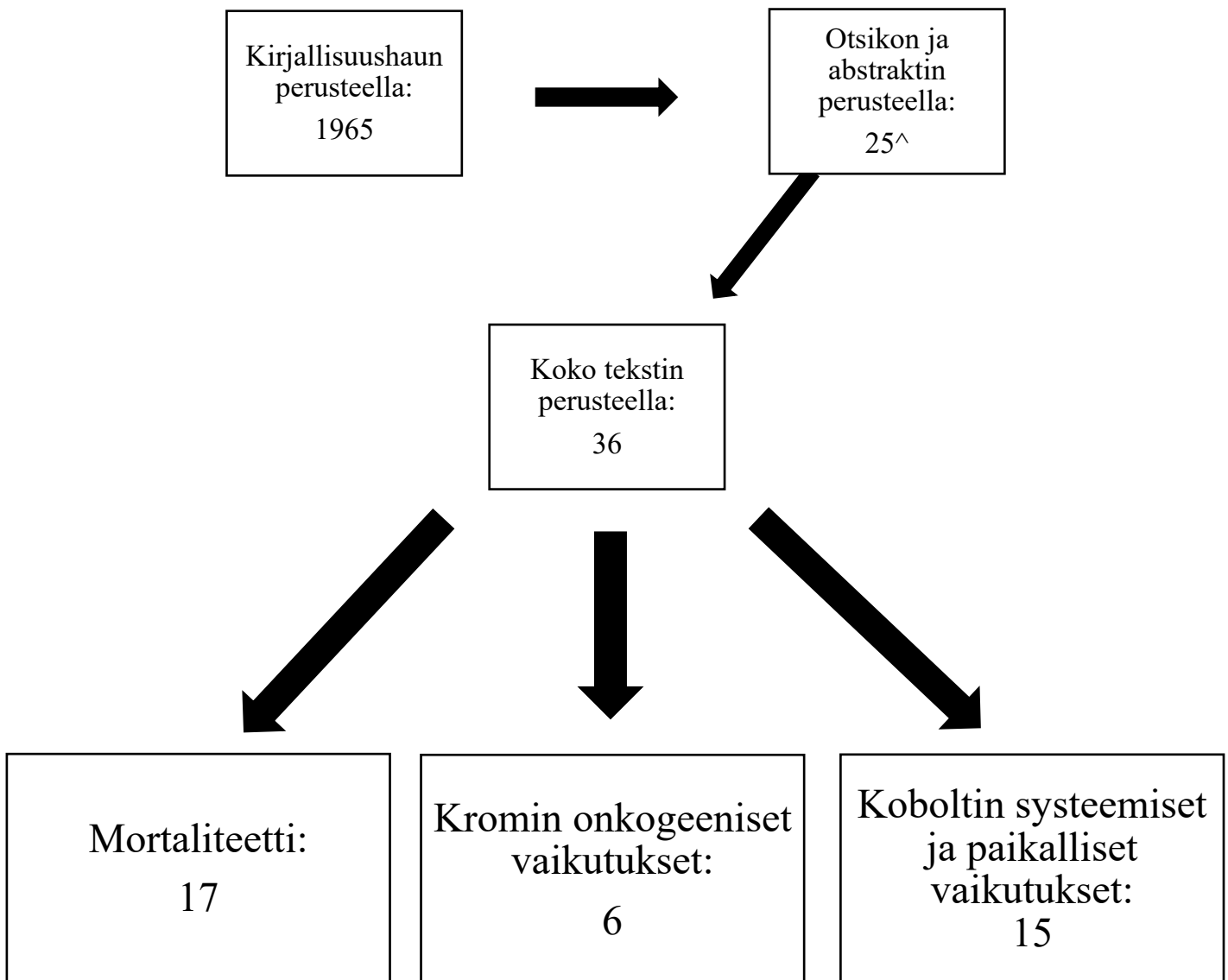
Katsaukseen pyrittiin sisällyttämään tutkimuksia pitkällä seuranta-ajalla, sillä paikallisten ja systeemisten ja etenkin karsinogeenisten vaikutusten kehittymiseen johtava aika saattaa olla pitkä, ja muutokset voivat korreloida kumuloituneen altistuksen vuoksi. Tämän johdosta katsaukseen hyväksyttiin tutkimuksia, joissa ainakin osan tutkimuspopulaation seuranta-aika ylittää 10 vuotta.

Katsaukseen hyväksyttiin tutkimukset, joissa potilailla oli unilateraalinen tai bilateraalinen lonkkaproteesi. Näin mahdollistettiin sisällytettävien tutkimusten suurempi määrä, sillä suurimmalla osalla potilaista on unilateraalinen proteesi.

Katsauksessa pyritään keskittymään juuri metallisten proteesipintojen kulumisen ja korroosion aiheuttamiin mahdollisiin haittoihin, jota pystytään arvioimaan parhaiten juuri MoM vs nMoM -asetelmalla.

Ensimmäisen seulonnan jälkeen tutkimuksia hylättiin kohdistamalla samaa kriteeristöä koko artikkeliin ja saavuttamalla konsensus datan keruuseen hyväksyttävistä artikkeleista. Meta-analyysiin ja tähän katsaukseen hyväksyttiin näin ollen 36 tutkimusta, joista 24 vastasi tutkimusaiheeseen sisältönsä puolesta. Ohessa tiivistelmä tutkimusten seulonnasta (kuva 1).

Kuva 1: Kaavio tutkimusten valikoimisesta katsaukseen



^ Itselle allokoitun seulan perusteella, (n. ¼ kaikista tutkimuksista)

### 3. Koboltin systeemiset ja paikalliset toksiset vaikutukset ja komplikaatiot

#### 3.1. Yleistä

Epäilyt raskasmetallien aiheuttamista keuhkotoksisista vaikutuksista heräsivät jo 1940-luvun Saksassa teollisuustyöläisten keskuudessa. Inhaloitu raskasmetallipöly aiheuttaa mm. astmaa ja interstitiaalista keuhkofibroosia (hard metal lung disease), mutta koboltin rooli näiden muutosten päätekijänä on korostunut vasta viime vuosikymmeninä (Adams et al. 2017).

Koboltin systeeminen toksinen vaikutus nousi yleiseen tietoisuuteen 1960-luvulla, kun quebeciläisten oluenjuojien keskuudessa havaittiin normaalia enemmän kardiomyopatioita. Syyksi paljastui koboltisulfaatti, jota lisättiin olueen vaahdon ylläpitämiseksi. Tämän seurauksena 48 saman etiologian omaavaa potilasta sairastui vuoden sisällä kardiomyopatiaan (Morin et Daniel, 1967).

Ensimmäisen polven McKeeFarrar-mallisissa käytettiin toisen ja kolmannen polven MoM-proteesien tavoin kobaltin ja kromin seosta (Munemoto et al. 2017). Kulumisen ja eroosion vuoksi proteesista vapautuu metallipartikkeleita, jotka aiheuttavat systeemisiä ja paikallisia vaikutuksia (ARMD<sup>1</sup>) (Pozzuoli et al. 2020), joista systeemiset ovat paikallisia harvinaisempia (Darrith et al. 2020).

Proteeseista vapautuvat metallipartikkelit ovat halkaisijaltaan keskimäärin n. 50 nm. Pienen koonsa ansiosta nämä partikkelit pystyvät läpäisemään solukalvon ja pystyvät kulkeutumaan imu- ja veriteitse systeemisesti ympäri kehoa esimerkiksi imusolmukkeisiin, maksaan, pernaan ja luuytimeen. MoM-proteeseista irtoava metallipartikkeleiden määrä on 1000-kertainen MoP-proteeseihin verrattuna (Visuri et al. 2010).

Kobaltilla on havaittu *in vivo*- vaikutuksia mm. immuunipuolustuksessa, hypotyreoosin muodostumisessa, sydämen toiminnassa esimerkiksi vasemman kammion relaksaatioissa (ei kuitenkaan kliinisesti merkittävästi) (Keegan et al. 2007) ja kardiomyopatian kehittymisessä, jossa on nähty merkkejä mitokondriaalisista vaurioista (Allen et al. 2014). Kromi-ionit konsentroituvat munuaisiin aiheuttaen mm. tubulusnekroosia ja interstitiumin vaurioita, kun taas koboltti-ionit erittyvät virtsaan nopeasti. Näin ollen kobaltin munuaistoksisen vaikutusten ajatellaan syntyvän vasta paljon suuremmilla annoksilla (Keegan et al. 2007).

Metallipartikkeleita tavataan paikallisesti varsin runsaasti proteesia ympäröivistä kudoksista ja nivelnesteestä (metalloosi). Metallipartikkelit aiheuttavat vasteen niin synnynnäisessä kuin

---

<sup>1</sup> Adverse reaction to metal debris



hankitussa immuunipuolustuksessa, joten metallipartikkeliden aiheuttamat paikalliset reaktiot ovat moniulotteisia ja niihin osallistuu monia eri tulehdussoluja.

Makrofagit fagosytoivat isompia metallipartikkeleita (> 150 nm), joiden sytotoksisten vaikutusten ja oksidatiivisen stressin johdosta tapahtuu makrofagien apoptoosia, mikä taas johtaa lysosyymaalisten entsyymien eritykseen ja paikalliseen kudosisinflammaatioon ja nekroosiin (Keegan et al. 2007) (Munemoto et al. 2017). Makrofagi- ja osteoklastivälitteisesti voi aiheutua myös periproteettisen luun osteolyysiä, mikä yhdessä muiden kudosisreaktioiden voi aiheuttaa proteesin irtoamista (Pozzuoli et al. 2020).

Co- ja Cr-metallipartikkelit saavat aikaan myös periproteettisia ja -vaskulaarisia lymfosyyttikertymiä (ALVAL<sup>2</sup>) hankitun immuunipuolustuksen tyyppin IV hypersensiviteettireaktion seurauksena (Munemoto et al. 2017; Willert et al. 2005). Periproteettiseen luuhun voi syntyä pseudotuumori tulehdussolivälitteisten kudosisreaktioiden, inflammaation ja fibrovaskulaarisen proliferaation seurauksena. Näihin pseudotuumoreihin on viitattu tutkimuskirjallisuudessa aikaisemmin ARMD-termillä (Perino et al. 2021).

15 tutkimuksessa otettiin kantaa joko seerumin koboltti-ionien määrään, ARMD:n aiheuttamiin systeemisiin tai paikallisiin haittoihin tai näiden väliseen yhteyteen. Näistä 7 oli interventio-, 1 tapausverrokki-, 1 rekisteri- ja 6 kohorttitutkimuksia. Keskimääräinen seuranta-aika vaihteli 6,7 ja 21 vuoden ja MoM-potilasmäärät 6 ja 53 529 potilaan välillä.

Seerumin metalli-ionien analyysissä käytettiin yleisesti massaspektro- ja spektrofotometriikkaa. Muutamassa tutkimuksessa eriteltiin, että verinäytteet otettiin ilman metallista neulaa.

---

<sup>2</sup> Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion

## 3.2. Tiivistelmät tutkimuksista

### Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements

Gillam et al. (2016) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin ensisijaisesti riskiä sydämen vajaatoiminnan aiheuttamalle hoitojaksolle eri lonkkaproteeseja saaneilla potilailla. Mortaliteetti oli sekundäärisenä tarkastelupisteenä eri proteesiryhmien välillä. Potilaat jaettiin jälkikäteen neljään ryhmään saamiensa proteesien perusteella: MoP<sup>3</sup> n= 3 546, ASR XL<sup>4</sup> n= 121, LH MoM-THA<sup>5</sup> n= 231 ja SH MoM-THA<sup>6</sup> n= 121. Keskimääräinen seuranta-aika kolmessa MoM-ryhmässä vaihteli 6,7 – 7,2 vuoden välillä. MoM-ryhmissä mediaani-ikä implantin asettamiselle oli 77,3 – 82,3.

Sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman hoitoon hakeutumisen riski oli ASR XL -proteesin saaneilla miehillä tilastollisesti merkittävä: vakioitu aHR<sup>7</sup> 3,2 (95 % CI 1,6-6,5) verrattuna MoP-ryhmään. Naispopulaatiossa vastaavaa ei havaittu. Muiden ryhmien välillä ei esiintynyt tilastollisesti merkitseviä riskejä sydämen vajaatoimintaan.

Kirjoittajat näkevät, että ASR XL -proteesin ja sydämen vajaatoiminnan kausaaliteetti on todellinen, sillä vaikka tässä tutkimuksessa ei havainnoitu veren kobolttitasoja, aikaisemmassa tutkimuskirjallisuudessa on todettu yhteyksiä kyseisen proteesin tehokkaan kulumisen ja suurentuneiden kobolttipitoisuuksien välillä sekä sydämen vajaatoiminnan ja suurentuneiden kobolttipitoisuuksien välillä. Kirjoittajat spekuloiivat, että myös muilla MoM-proteeseilla voi olla yhteys sydämen vajaatoiminnan kehittymiseen.

### Comparison of metal ion concentrations and implant survival after total hip arthroplasty with metal-on-metal versus metal-on-polyethylene articulations

Dahlstrandin et al. (2017) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa havainnoitiin 28 mm:n MoP- ja MoM-proteesien välisiä eroja revisioissa ja seerumin Co- ja Cr-metalli-ionien arvoissa 16 vuoden seuranta-ajalla. MoM-ryhmässä oli 41 potilasta ja MoP- 44. Keskimääräinen ikä leikkauksessa oli 65 (SD=7) ja 67 (SD=7) vuotta tässä järjestyksessä. Ryhmien vähäisen

---

<sup>3</sup> metal-on-plastic

<sup>4</sup> Articular surface replacement, DePuy

<sup>5</sup> Large Head, THA-proteesin nupin läpimitta > 32 mm

<sup>6</sup> Small Head, THA-proteesin läpimitta ≤ 32 mm

<sup>7</sup> adjusted hazard ratio, vakioitu riskitiheyssuhde

potilasmäärän vuoksi myös potilaat, joilla oli toinen implantti (lonkka tai polvi), hyväksyttiin analyysiin, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa muiden implanttien suhteen.

Seuranta-ajan jälkeen koboltin ja kromin seerumiarvot olivat MoM-ryhmässä selkeästi koholla leikkausta edeltäviin arvoihin verrattuna: Co: 0,1 µg/l (95 % CI 0,1 – 0,2) vs 1,5 µg/l (95 % CI 0,4 – 2,7) ja Cr: 0,3 µg/l (95 % CI 0,2 – 0,4) vs 2,2 µg/l (95 % CI 0,6 – 3,8). Nousua näkyi myös MoP-ryhmässä, mutta ei aivan niin selkeästi: Co: 0,2 µg/l (95 % CI 0,1 – 0,2) vs 0,4 µg/l (95 % CI 0,1 – 0,6) ja Cr: 0,3 µg/l (95 % CI 0,2 – 0,4) vs 1,0 µg/l (95 % CI 0,7 – 1,4).

Seerumin Co- ja Cr-arvot vaihtelivat ryhmien välillä. MoM-ryhmässä havaittiin kobolttia neljä kertaa enemmän kuin MoP-ryhmässä: 1,5 µg/l ja 0,4 µg/l ( $p < 0,001$ ). Kromin arvo oli kaksi kertaa suurempi MoM-ryhmässä: 2,2 µg/l ja 1,0 µg/l ( $p = 0,05$ ). Kirjoittajat huomauttavat, että MoP-ryhmässä seuranta-ajan jälkeen Cr-arvo suureni, mikä voisi johtua trunnioosista, eli reisiluuhun asennettavan proteesin pään ja kaulan aiheuttamasta kulumasta ja korroosiosta.

Ryhmissä ei havaittu paikallista ARMD:tä, joka olisi johtanut uusintaleikkaukseen. Systemisten vaikutusten suhteen ainoastaan munuaisten toimintaa tutkittiin seerumin kreatiinin perusteella, mutta tässä ei nähty eroa ryhmien välillä: MoM: 93 µmol/l (SD 28) ja MoP 92 µmol/l (SD=34) ( $p = 0,9$ ).

Kirjoittajat suosittelevat MoP-proteesien käyttöä, sillä MoM-proteeseilla ei ole havaittavaa kliinistä etulyöntiasemaa, vaan niillä on lähinnä mahdollisia riskejä metalli-ionien aiheuttamille paikallisille ja systeemisille haitoille.

## **Echocardiographic Changes in the Context of Metal-on-Metal Versus Nonmetal-on-Metal Total Hip Arthroplasty**

Darrithin et al. (2020) kohorttitutkimuksessa tutkittiin nMoM- ja MoM-ryhmän välisiä eroja sydämen kaikukuvauksessa ja niiden yhteyttä seerumin metalli-ionien arvoihin. MoM-ryhmään kohorttoitiin 49 potilasta, jotka olivat keski-ikältään n. 48-vuotiaita, ja nMoM-ryhmään 26. Potilasta ei hyväksytty kohorttiin, mikäli hänellä oli taustalla sydänpatologiaan viittavaa.

Sydämen transtorakaalisen ultraäänen suoritti yksi sonografisti yleisen ohjeistuksen mukaisesti ja kardiologi lausui tuloksista sokkoutetusti vasemman kammion ejektiofraktion (EF), globaalin pitkittäisen strainin (GLS), keuhkovaltimon paineen ja TAPSE<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Tricuspid annular plane systolic excursion

Kobaltin ja kromin seerumiarvot olivat selkeästi kohonneita MoM-ryhmässä verrattuna nMoM-ryhmään: MoM Co: 11,12 ng/ml ( $\pm 31,52$ ) vs 0,48 ng/ml ( $\pm 0,60$ ) ( $p < 0,001$ ) ja MoM Cr: 3,33 ng/ml ( $\pm 8,05$ ) vs 0,45 ng/ml ( $\pm 0,67$ ) ( $p < 0,001$ ).

Sydämen ultraäänellä MoM-ryhmällä havaittiin pienempi GLS: 18,4 % vs 20,2 % ( $p = 0,026$ ). GLS kuvaa ejektiofraktion tapaan vasemman kammion toimintaa, ja se pienenee sydänsairauden edetessä ja korreloi EF:ta paremmin ennusteeseen (Kylmälä, 2017). Molemmilla ryhmillä GLS:n arvot olivat viiterajojen sisällä.

Tutkimuksessa havaittiin korrelaatio seerumin kobaltin arvon ja paremman TAPSEn välillä:  $r = 0,320$  ( $p = 0,009$ ). Potilailla (9), joilla konsentraatio oli  $< 7$  ng/ml oli selkeästi suurentunut TAPSE: 2,6 cm vs 2,2 cm ( $p = 0,04$ ) huolimatta siitä, että TAPSE oli yhtäläinen muihin potilaisiin verrattuna lähtötilanteessa. Kaikilla näillä 9 potilaalla oli MoM-proteesi, mutta ryhmien välillä ei esiintynyt tilastollisesti merkitsevää eroa TAPSEn suhteen. TAPSE kuvaa oikean kammion toimintaa ja pienentyessään korreloi mm. sydänperäisten kuolemien ilmaantumiseen (Modin et al. 2019).

Kirjoittajat huomauttavat, että tutkimuksen perusteella yhteyttä suurentuneiden seerumin metalliarvojen ja kliinisesti havaittavien sydänmuutosten perusteella ei voida tehdä. Artikkelissa mainitaan myös, että kobolttia on aikaisemmin käytetty anemian hoidossa ja nykyäänkin lääkkeenä parantamaan kardiovaskulaarielimistön toimintaa, tosin pienemmillä annoksilla kuin mahdollisesti systeemisiä haittoja aiheuttavilla.

## **A comparative assessment of small-head metal-on-metal and ceramic-on-polyethylene total hip replacement**

Lübbecke et al. (2014) suorittamassa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa testattiin pieninuppisten (28 mm) MoM-THA- ja CoP-THA-proteesien saaneiden koehenkilöiden välisiä eroja komplikaatioissa, mortaliteetissa sekä proteesien radiologisia ja kliinisiä tuloksia. 883 koehenkilöllä oli MoM-THA ja heitä seurattiin keskimäärin 7,7 vuotta. Molempien kohorttien keskimääräinen ikä proteesia asettaessa oli 69,1 vuotta ( $SD^9 = 11$ ).

Paikallinen ARMD oli indikaationa 38,5 % kaikista revisioleikkauksista, ja koko MoM-kohortissa ARMD:tä tavattiin 1,1 % potilaista. ARMD:n diagnoosi perustui intra-operatiiviseen havainnointiin

---

<sup>9</sup> Standard deviation, keskihajonta

ja patologis-anatomiseen diagnoosiin. Tästä 10 potilaan ARMD-kohortista neljälle pystyttiin suorittamaan seerumin Co- ja Cr-arvojen mittaus: 288.5 nmol/l ja 384.6 nmol/l, 127.3 nmol/l ja 63.5 nmol/l, 25.5 nmol/l ja 21.9 nmol/l, 15.1 nmol/l ja 5 nmol/l tässä järjestyksessä. Arvojen perusteella ei ollut kuitenkaan tehty vertailua CoP-ryhmään tai muutenkaan tilastollista analyysiä. Mahdollisten ARMD:iden ilmaantumista CoP-ryhmässä ei myöskään mainittu.

### **Cementless Metal-on-Metal Versus Ceramic-on-Polyethylene Hip Arthroplasty in Patients Less Than Fifty Years of Age**

Migaudin et al. (2011) tapaus-verrokkitutkimuksessa havainnoitiin MoM- ja CoP-ryhmien välisiä eroja revisioissa ja seerumin metalli-ionien määrissä. MoM-ryhmässä proteesileikkauksen indikaationa oli 19 potilaalla artroosi ja 20 potilaalla osteonekroosi. 30 MoM-potilaalle valikoitiin vastaavat 32 CoP-potilasta Devane scoren, Harris hip scoren ja acetabulummin kuppiosan koon perusteella.

Potilaita seurattiin keskimäärin 12,6 vuotta, jonka jälkeen 26 MoM-potilaan Co-konsentraatio oli keskimäärin 0,95 µg/l (0,4 – 4,8) ja Cr:n 1,2 µg/l (0,1 – 5,6). CoP-ryhmältä ei mitattu metallien seerumikonsentraatioita.

5 ja 12 vuoden seurannan jälkeen MoM-kohortissa ei nähty eroa munuaisten toiminnassa seerumin kreatiiniarvon perustella: 10,4 mg/l (8,6 – 14) vs 13,1 (5,7 – 112) (p=0,5). Yhdellä MoM-potilaalla oli lonkkaproteesista riippumaton munuaissirteen infektio, muihin systeemiin tai paikallisiin haittoihin kirjoittajat eivät ota kantaa.

### **The risk of cardiac failure following metal-on-metal hip arthroplasty**

Tässä rekisteritutkimuksessa Sabah et al. (2018) seurattiin sydämen vajaatoiminnan ja mortaliteetin eroja nMoM- ja MoM-kohorttien välillä. Tämän katsauksen suurimpaan MoM-kohorttiin (n=53 529) sisällytettiin sekä THA- että ASR-proteeseja ja heitä seurattiin keskimäärin 7,2 vuotta. Vastaavaan nMoM-kohorttiin valikoitiin 482 247 potilaasta propensity scoren perusteella. Potilaiden ikä MoM-proteesileikkauksen aikaan oli keskimäärin 58,6 vuotta (SD=11,1).

Potilailta ei mitattu seerumin Co- tai Cr-arvoja, ja paikallisiin vaikutuksiin ei otettu kantaa. Ryhmien välinen mukauttamaton RR<sup>10</sup> sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle oli 0,389 (95 % CI 0,368 –

---

<sup>10</sup> Risk ratio, riskisuhde

0,410) ja propensity scoren perusteella RR=0,917 (96 % CI 0,846-0,994) ja aHR=0,909 (95 % CI 0,838 – 0,987, p=0,023). Potilaille, joilla oli ollut aikaisemmin sydämen vajaatoiminnan oireita aHR ei ollut tilastollisesti merkitsevä: 0,977 (95 % CI 0,885 – 1,122, p=0,952).

Näin ollen MoM-ryhmässä havaittiin matalampi sydämen vajaatoiminnan insidenssi, ja vaikka tulokset voivat selittyä satunnaisharhalla, kirjoittajien mukaan ei ole suurta huolta sydämen vajaatoiminnan kehittymisestä MoM-proteesin asettamisen jälkeen.

### **Pseudotumours, cobalt and clinical outcome in small head metal-on-metal versus conventional metal-on-polyethylene total hip arthroplasty**

Van der Veen et al. (2020) tutkivat pseudotuumorien, seerumin kobolttitasojen ja proteesien uusintaleikkausriskiä MoM- ja MoP-ryhmien välillä. Tämän satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen MoM-ryhmään valikoitiin 23 ja MoP-ryhmään 33 potilasta, ja heitä seurattiin keskimäärin 13,2 ja 13,5 vuotta. Potilaat olivat keski-ikänsä melko vanhoja, n. 79-vuotiaita molemmissa ryhmissä.

Pseudotuumoreita seulottiin TT-kuvauksella, kahta potilasta ei pystytty kuvantamaan klaustrofobian vuoksi (1 MoM ja 1 MoP). Pseudotuumoreita havaittiin 1 MoM-potilaalla (4,5 %) ja 3 MoP-potilaalla (9,4 %) (p=0,64). Pseudotuumorit eivät johtaneet proteesien revisioihin, mutta yhdellä revisioitavista havaittiin ALVALiin sopivia muutoksia.

56 potilaasta 27, joilla oli unilateraalinen lonkkaproteesi (10 MoM ja 17 MoP), sisällytettiin seerumin kobolttianalyysiin: MoM: 1,25 µg/l (0,34 – 4,09) ja MoP: 0,6 µg/l (0,5 – 4,0). Näin ollen kirjoittajien mukaan ryhmien välillä ei esiintynyt merkitsevää eroa. Kellään pseudotuumorin saaneista potilasta seerumin kobolttitaso ei ylittänyt 5 µg/l, jota pidetään kriittisenä rajana.

### **Serum cobalt concentrations remain at low levels at a minimum of 20 years following metal-on-metal total hip arthroplasty**

Tässä interventiotutkimuksessa Waldstein et al. (2020) vertailivat seerumin kobolttitasoja ja kliinisiä tuloksia MoM- ja CoP-ryhmien välillä. Tutkimuksen seuranta-aika on tämän katsauksen pisin, keskimäärin 21 vuotta (20-25). MoM-ryhmään sisällytettiin 11 ja CoP-ryhmään 9 potilasta. Tutkimussarjan alkaessa potilasmäärä oli 100 henkilöä. Näistä 80 hylättiin uusimpaan tutkimukseen mm. syöpäkuolemien vuoksi. Hylkäyksiä ei kuitenkaan oltu eritelty ryhmien välillä.

Seuranta-ajan päättyessä seerumin kobolttitasot olivat MoM-ryhmässä keskimäärin 1,04 µg/l (IQR 0,64 – 1,7) ja eivät olleet merkitsevästi nousseet 5 vuoden tasosta (p=0,799). CoP-ryhmässä kobolttitasot olivat keskimäärin 0,15 µg/l (IQR 0,15 – 0,75). Ryhmien välillä oli näin ollen merkitsevä ero (p=0,017).

Kirjoittajat esittävät, että lievästi kohonneet seerumin kobolttitasot eivät välttämättä johda maligniteettien tai munuaisten vajaatoimintaan pitkällä aikavälillä. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla ei myöskään havaittu normaaliin väestöön verrattuna enempään maligniteetteja, mistä tarkempaa tilastollista analyysiä tai tunnuslukuja ei ilmoiteta.

### **No superiority of cemented metal-on-metal over metal-on-polyethylene total hip arthroplasty in a randomized trial at 10-year follow-up**

Zijlstran et al. (2010) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa havainnoitiin pieninuppisten (28 mm) MoM- ja MoP-THA-proteesien eroja kliinisessä käytössä, komplikaatioissa ja revisioissa sekä seerumin koboltti- ja kromitasoissa. 102 potilasta saivat MoM-proteesin, ja he olivat proteesin asettamisen aikaan keskimäärin 69-vuotiaita ja heitä seurattiin keskimäärin 10 vuotta.

Potilailta mitattiin seerumin Co-arvoja 5 ja 10 vuotta ja Cr-arvoja 10 vuotta primaarioperaation jälkeen.

MoM-ryhmässä 10 seurantavuoden jälkeen seerumin koboltti- ja kromitaso oli keskimäärin n. 2 kertaa suurempi kuin MoP-ryhmässä: Co: 1,10 µg/l (0,50 – 11,0) ja 0,50 µg/l (0,40 – 1,30) (p<0,001) ja Cr: 1,00 µg/l (0,50 - 9,5) ja 0,50 µg/l (0,50 – 0,90) (p<0,001). Mitattaessa kobaltin preoperatiivisia ja 10 seurantavuoden jälkeisiä seerumitasoja, olivat ne 2,1- MoP- (p=0,037) ja 6,1-kertaistuneet MoM-ryhmässä (p=0,042).

Tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä seerumin kohonneiden Co- tai Cr-arvojen ja revisiota tarvinneiden proteesien väliltä.

12 potilaalla havaittiin kardiovaskulaari- ja urogenitaalioireita. Kirjoittajat eivät ota tähän tarkemmin kantaa. Yhdellä MoM-potilaalla havaittiin ALVALiin sopivia löydöksiä, muita paikallisia vaikutuksia ei havaittu.

Kirjoittajat suosivat MoP-proteeseja, sillä niiden käyttö ei herätä vastaavaa huolta metallipartikkeleiden mahdollisista haitoista ja MoM-proteeseilla ei ole niihin verrattuna kliinistä etulyöntiasemaa.

### **Metasul vs Cerasul bearings: a prospective, randomized study at a mean eighteen years**

Tähän Andeolin et al. (2020) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa.

Tutkimuksessa ei havaittu 18 seurantavuoden jälkeen metalloosia tai hypersensiviteettireaktioita. Systemisiin vaikutuksiin tai seerumin metalli-ioneihin tutkimus ei ota kantaa.

### **Metasul vs Cerasul Bearings - A Prospective, Randomized Study at 9 Years**

Tähän Desmarchelierin et al. (2013) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa.

Tutkimuksessa potilailta ei löydetty metalli-ionien aiheuttamia hypersensiviteettireaktioita (tai ALVALia).

### **Birmingham hip resurfacing versus cementless total hip arthroplasty in patients 55 years or younger: A minimum five-year follow-up**

Tähän Halawin et al. (2018) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa.

Tutkimuksessa ei mitattu seerumien metalli-ionikonsentraatioita eikä havainnoitu mahdollisia systeemisiä haittoja (pl. syövät). Paikallisesti havaittiin ainoastaan 1 ei tilastollisesti merkitsevä ARMD (BHR<sup>11</sup>-ryhmässä) ( $p>0,99$ ).

### **Comparative Survivorship Modeling of Metal-on-Metal Hip Replacements and Contemporary Alternatives in the National Joint Registry**

Huntin et al. (2018) kohorttitutkimuksessa havainnoitiin MoM-, nMoM- ja BHR-proteesien revisioiden määrää ja niiden insidenssiä ajan suhteen keskimäärin 10 seurantavuoden aikana. MoM-ryhmässä asetettiin primaaristi 32 024 proteesia, joista seuranta-ajan päättyessä 19,8 % revisioitiin ja näistä 45,6 % ARMD:n indikaatiolla. nMoM-ryhmässä ARMD:n osuus revisioista oli 2,2 % ja BHR-

---

<sup>11</sup> Birmingham hip replacement, AHR-proteesi



ryhmässä 32,6 %. ARMD kuitenkin luokiteltiin revision syyksi vasta 2008 eteenpäin, kun seuranta aloitettiin 2003. Muihin paikallisiin tai systeemisiin haittoihin ei tutkimuksessa oteta kantaa tai tarkempaa analyysiä tai pohdintaa ARMD:n esiintymisiin.

### **Strong Association between Smoking and the Risk of Revision in a Cohort Study of Patients with Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty**

Lübbeken et al. (2014) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havainnoitiin lonkkaproteesien revisioiden määrää ja syitä MoM- ja CoP-ryhmissä ja niihin kuuluvien tupakoivien ja tupakoimattomien tutkimushenkilöiden välillä. MoM-kohorttiin kuului 663 potilasta ja CoP-kohorttiin 1 301 potilasta ja heitä seurattiin keskimäärin 6,9 vuotta (1,8 – 12,8).

Kaikista revisioista (56 kpl) ARMD oli syynä 6:ssa, ja kaikki nämä olivat tupakoivilla MoM-ryhmän potilailla. ARMD:t diagnosoitiin intraoperatiivisesti ja histologisesti, muuten ARMD ei seulottu esim. TT:llä tai MRI:llä. Kirjoittajat esittävät, että MoM-potilaiden hypersensiviteettireaktion taustalla olisi enemmänkin nikkeli, kuin koboltti tai kromi, ja tupakoivien MoM-potilaiden ARMD:n suuri määrä selittyisi tupakan sisältämän nikkelin määrällä.

### **High Revision Rate for Large-head Metal-on-metal THA at a Mean of 7.1 Years: A Registry Study**

Tähän Seppäsen et al. (2018) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa.

Tutkimukseen sisällytettiin potilaita vuodesta 2004-13. Suomessa otettiin käyttöön vasta vuonna 2014 sähköinen proteesirekisteri<sup>12</sup>, minkä vuoksi proteesirevision indikaatioksi pystyttiin kirjaamaan myös ARMD, kun aikaisemmin oli käytetty ”aseptista irtoamista” tai ”muuta syytä”. Tämän vuoksi tutkimuksen aineistossa ARMD huomioidaan revisiosyynä n. vuoden ajan päättyen 2015 koko seuranta-ajan päättymiseen. Tämän vuoden aikana ARMD oli revisiosyynä 69 % (135 kpl) tapauksista MoM-ryhmässä. Vastaavasti nMoM-ryhmässä ARMD:n osuus oli 5 % (3 kpl). Muihin paikallisiin tai systeemisiin vaikutuksiin tutkijat eivät ota kantaa.

---

<sup>12</sup> FAR, Finnish Arthroplasty Register

### 3.3. Johtopäätökset

Katsauksen tutkimuksista 5 ottaa kantaa MoM-proteesien systeemiin haittoihin. 16 vuoden seurannan jälkeen seerumin kreatiinissa ei nähty eroa MoM- ja nMoM-ryhmien välillä (Dahlstrand et al. 2017) tai munuaistoiminnan merkittävää heikkenemistä MoM-ryhmässä 5 ja 12 vuoden seurannan jälkeen (Migaud et al. 2011). Molemmissa tutkimuksissa MoM-ryhmän kreatiinin arvot olivat seuranta-ajan jälkeen viitearvojen sisällä. Näin ollen MoM-proteeseilla ei ole vaikutusta munuaisten toimintaan katsauksen perusteella.

Koboltilla tiedetään olevan vaikutusta sydämen muun verenkiertoelimistön toimintaan, kuten tämän osion alussa käy ilmi. Gillamin et al. (2016) tutkimuksessa BHR-proteesipotilailla oli suurempi riski sairastua sydämen vajaatoimintaan kuin MoP-ryhmällä, mutta MoM-THA- ja MoP-THA-ryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuudessa ei havaittu. Sabahin et al. (2018) MoM-ryhmällä oli pienempi riskitehysuuhde sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle kuin kontrolliryhmässä. Darrithin et al. (2020) tutkimuksessa MoM-potilailla havaittiin tilastollisesti pienempi GLS, joka indikoi ejektiofraktion tavoin vasemman kammion toiminnasta, mutta koboltin korkea seerumiarvo korreloi merkitsevästi oikean eteisen toimintaa kuvaavaan TAPSEEn. Kliinisesti sydämen toiminnassa ei nähty eroja ryhmien välillä. Tämän katsauksen perusteella voidaan olettaa, että MoM-proteeseilla ei ole merkittävää vaikutusta sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle tällä seuranta-ajalla.

ARMD on tunnettu haitta MoM-proteeseja käytettäessä. Katsauksen artikkeleista kahdessa (Hunt et al. 2017 ja Seppänen et al. 2018) ARMD on luokiteltu revisioiden syyksi. Molemmissa tosin ARMD luokitellaan revisioindikaatioksi vasta, kun seuranta on jo ollut käynnissä. Molemmissa ARMD oli yleisin syy revisiolle: 45 % ja 69 % tapauksista. MoP-ryhmissä vastaavat indikaatiot olivat 2 % ja 5 %. 5 muussa tutkimuksessa ARMD:n määrä on vain lueteltu, eikä niiden suhteen ole havaittu tilastollista merkitsevyyttä tai tehty tilastollista analyysiä tai johtopäätöksiä. Zijlstran et al. (2010) tutkimuksessa on erikseen mainittu 1 ALVAL ja Van der Vee et al. (2020) tarkasteli pseudotuumorien esiintyvyyttä, jossa ei nähnyt eroa ryhmien välillä, kun taas Lübbecke et al. (2014) havainnoi ainoastaan ARMD:tä, joita oli ainoastaan MoM-ryhmän tupakoitsijoilla. Katsauksen tutkimuksissa ei verrattu seerumin metalli-ionien yhteyttä ARMD:n esiintymiseen, mutta voidaan sanoa, että ARMD on yhä tunnettu MoM-proteesien komplikaatio.

Andeol et al. (2020) ja Desmarchelier et al. (2013) eivät havainneet systeemiä tai paikallisia reaktioita ollenkaan.

Lonkkaproteesien tapauksessa metallipinnoitteiden korroosio ja kuluminen aikaansaavat sekä kromin että koboltin erittymisen, joten proteesitutkimuksessa on haastavaa eriyttää eri metallien aiheuttamat haitalliset systeemiset ja paikalliset haitat. Tämän vuoksi monessa tutkimuksessa ei eritellä haittoja juuri tietystä metallista johtuvaksi. 3 tutkimuksessa (Migaud et al. 2011, van der Veen et al. 2020, Waldstein et al. 2020) tutkittiin ainoastaan seerumin koboltti-arvoja. 4 muussa esitettiin myös kromin seerumi-arvot. Koboltin seerumi-arvot vaihtelivat MoM-ryhmässä 1 – 11 µg/l välillä, ollen merkitsevästi korkeampia 3 tutkimuksessa (Darrith et al. 2020, Waldstein et al. 2020, Zijlstra et al. 2010). 2 tutkimuksessa (Halawi et al. 2018, van der Veen et al. 2020) eroa ei havaittu. Migaudin et al. (2011) CoP-ryhmältä ei mitattu Co-arvoja, mutta MoM-ryhmässä ne olivat samaa luokkaa muiden tutkimusten kanssa (1 µg/l). Lübbecke et al. (2014) vain luettelee 4 MoM-potilaan arvot.

Katsauksen tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että koboltin ja kromin pitoisuudet nousevat seerumissa MoM-proteesin asettamisen jälkeen. Tämä on linjassa aikaisemman kirjallisuuden kanssa (Pozzuoli et al. 2020).

Ainoastaan Darrith et al. (2020) havainnoi seerumin metalli-ionien ja mahdollisten haittojen välistä yhteyttä. Tällä hetkellä tutkimustulokset kohonneiden Co- ja Cr-pitoisuuksien ja proteesin toimivuuden tai ARMD:n riskin välisestä yhteydestä ovat ristiriitaisia, eikä konsensusta koboltin ja kromin pitoisuuksien raja-arvoille systeemisten haittojen ehkäisemisen vuoksi ei ole vielä syntynyt. Ehdotukset vaihtelevat esim. 10-20 µg/l välillä, mutta esimerkiksi jo 1,72 µg/l Co-pitoisuuksilla on havaittu mahdollisia vaikutuksia aivojen toimintaan (Perino et al. 2021). Tällä hetkellä esim. Huslabin esittämät viiterajat koboltille ja kromille ovat <7 µg/l, perustuen Britannian lääke- ja tuotevalvontaviraston suositukseen (Huslab - ohjekirja, 2022), ja MoM-potilaiden veren kobalttitasoja seurataankin Suomessa säännöllisesti. Tulevaisuudessa tarvitaan siis vielä enemmän tutkimuksia, jotka havainnoivat Co- ja Cr-arvojen yhteyttä systeemisiin ja paikallisiin haittoihin.

## 4. Kromin onkogeenisuus

### 4.1. Yleistä

Kuten jo aikaisemmin tässä katsauksessa on käynyt ilmi, on MoM-proteesien korroosiosta ja kulumisesta aiheutuvilla metallipartikkeleilla systeemisiä ja paikallisia vaikutuksia. Näiden partikkelien tiedetään aiheuttavan muutoksia DNA:ssa ja kromosomeissa niin *in vitro* kuin *in vivo*, millä voi olla yhteys kasvaneeseen syöpäriskiin (Visuri et al. 2010). Esimerkiksi potilailla, joilla proteesin liukupinnat on valmistettu koboltista ja kromista, on 2,5-kertainen riski aneuploidiaan ja 3,5-kertainen kromosomaalisiin translokaatioihin lymfosyyteissä (Doherty et al. 2001). Mutageeniset muutokset ovat luultavimmin riippuvaisia metalli-ionien konsentraatiosta (Daley et al. 2014) ja proteesin in-situ-ajasta (Sarhadi et al. 2015).

Kromin eri ioneilla on havaittu erilaisia vaikutuksia solun toimintaan. Esimerkiksi  $\text{Cr}^{3+}$ -ioni voi aiheuttaa mutageenisuutta sitoutumalla DNA:han ja  $\text{Cr}^{4+}$ - taas inhiboimalla DNA:n korjausmekanismeja ja vaikuttamalla ja geenien yleiseen ilmentymiseen (Keegan et al. 2007).

Colen et al. (2005) meta-analyysessä koostavassa katsauksessa kromille ( $\text{Cr}^{6+}$ ) työperäisesti altistuneilla havaittiin hieman kasvanut yleinen syöpäriski, lähinnä keuhkosyövän suhteen. Myös den Braver-Sewradj et al. (2021) havaitsivat, että  $\text{Cr}^{6+}$  voi aiheuttaa mm. keuhkosyöpää ja ECHA onkin luokitellut  $\text{Cr}^{6+}$ -karsinogeeniksi. Toisaalta systeeminen altistuminen kromille on työperäisesti ja proteesoinnin jälkeen erilaista. MoM-proteeseista erittyvä ionikoostumus on myös eriävää, ja selkeyttä  $\text{Cr}^{6+}$ -ionien erittymisestä ei toistaiseksi ole (Keegan et al. 2007).

Tähän katsaukseen valikoitui 6 tutkimusta, joissa käsitellään MoM-proteesien ja syöpien välistä yhteyttä. Tutkimukset olivat kaikki kohorttitutkimuksia, ja niiden keskimääräinen seuranta-aika vaihteli 4,6 – 17,9 vuoden välillä. Suurin MoM-potilasmäärä oli 17 351 ja pienin 30.

## 4.2. Tiivistelmät tutkimuksista

### **Midterm risk of cancer with metal-on-metal hip replacements not increased in a Finnish population**

Ekmanin et al (2018) suomalaisessa rekisteritutkimuksessa tutkittiin syöpäriskiä MoM-lonkkaproteesin saaneilla potilailla. Tutkimuksella on sama potilasaineisto kuin aikaisemmassa syöpäriskiä havainnoivassa tutkimuksessa (Mäkelä et al. 2014), mutta nyt keskimääräinen seuranta-aika on pidempi: 7,4 vuotta (0 – 14) vs 4,6. MoM-kohorttiin kuului yhä 10 728 potilasta, jotka olivat keski-ikältään 59-vuotiaita (SD=10). Vastaavasti nMoM-kohortissa oli 18 235 potilasta, jotka olivat keski-ikältään 71-vuotiaita (SD=9). Miesten osuus oli MoM-ryhmässä korkeampi: 59 % vs 39 %.

MoM-ryhmän yleinen syöpäriski oli yleiseen suomalaiseen väestöön verrattuna hieman matalampi: SIR<sup>13</sup>=0,9 (95 % CI 0,9 -1,0).

Ryhmien välillä ei nähty eroa pehmytkudossarkooman riskissä: RR=0,9 (95 % CI 0,8 – 2,0, p=0,8). Merkitsevää eroa ei havaittu myöskään SIR:n perusteella: 1,4 (95 % CI 0,6 – 2,8).

Basaliooman esiintyvyys oli MoM-ryhmässä normaaliväestöä ja nMoM-ryhmää yleisempää: SIR 1,2 (95 % CI 1,1 – 1,4, p< 0,001) ja RR=1,2 (95 % CI 1,0 – 1,4, p=0,02).

MoM-ryhmässä ei todettu suurentunutta riskiä prostatasyöpään tai melanoomaan verrattuna normaaliväestöön tai kontrolliryhmään.

Verrattaessa tätä Mäkelän et al. (2014) aikaisempaan tutkimukseen, yleinen syöpäriski oli verraten sama (SIR= 0,93 ja 0,90). Basaliomien suhteen SIR oli hieman pienentynyt (SIR=1,35 ja 1,2) ja riskisuhde ryhmien välillä melkein sama RR=1,26 ja 1,2. Riski sarkoomiin pienentyi MoM-ryhmässä: RR=2,55 ja 0,9. Keuhkosityövän riski oli yhä merkitsevästi pienentynyt verrattuna normaaliväestöön: SIR=0,61 ja 0,64.

### **The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with nonmetal-on-metal hip bearings: Findings from a prospective national registry The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man**

Huntin et al. (2018) prospektiivisessä rekisteritutkimuksessa havainnoitiin ensisijaisesti syöpien esiintymistä MoM- ja nMoM-proteesien välillä. MoM-THA-ryhmässä oli 17 351 potilasta, jotka

---

<sup>13</sup> Standardised incidence ratio

saivat proteesin mediaanisesti 64 (IQR 57-71) vuoden iässä. HRA-ryhmässä vastaavasti 18 565 ja 55 (IQR 49-60) ja nMoM-ryhmässä 367 965 ja 70 (IQR 63-77). Seuranta-aika kaikissa ryhmissä oli keskimäärin 4,6 vuotta (max 11,8 vuotta, 25 % yli 6,8 vuotta).

Tutkimuksessa havainnointiin syöpien yleistä esiintyvyyttä ensimmäisen ja toisen lonkkaproteesin asettamisen jälkeen ja proteesimateriaalien yhteyttä spesifisten syöpien esiintymiseen.

Ensimmäisen primaarilonkkaproteesien asettamisen ja syöpien välillä ei nähty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä metallisten proteesien ryhmissä, kun riskitiheysuhde (aHR) vakioitiin iän, ASA-luokan ja aikaisempien PEDW<sup>14</sup>:n perusteella: miehillä MoM: 0,99 (95 % CI 0,92 – 1,05, p=0,687) ja HRA: 0,90 (95 % CI 0,83 – 0,97, p=0,007), naisilla MoM: 0,93 (95 % CI 0,86 – 1,00, p=0,043) ja HRA: 0,99 (95 % CI 0,88 – 1,10, p=0,815).

MoM-THA-ryhmän 474 potilasta sai samanlaisen proteesin toiseen lonkkaan ja HRA-ryhmästä 40. Verratessa syöpien esiintyvyyttä toisen proteesin saamiseen, tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä näiden välillä.

Hunt et al. tutkivat myös hematologisten ja virtsateiden syöpien, melanooman ja eturauhassyövän yhteyttä MoM-proteeseihin. Mukauttamattomien riskitiheysuhdeiden (HR) perusteella MoM-proteeseilla ei nähty suurentunutta syöpäriskiä, vaan useaan otteeseen pienentynyt riski, joka kuitenkin lieventyi tilastollisesti merkitsemättömäksi mukauttaessa riskitiheysuhde em. tavalla. Ainoastaan HRA-ryhmässä aHR eturauhassyövän ilmaantumiselle oli merkitsevä: 1,16 (95 % CI 1,01 – 1,33, p=0,04). Ottaen huomioon eturauhassyövän epätasaisen iänmukaisen ilmaantumisen, analyysiä stratifikoitiin vielä iän perusteella, jolloin aHR ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä: 1,11 (95 % CI 0,97 – 1,28, p=0,141).

### **Risk of cancer after primary total hip replacement: The influence of bearings, cementation and the material of the stem**

Levašičin et al. (2018) kohorttitutkimuksessa tutkittiin eri proteesipinnoitteiden, varsinmateriaalien ja sementin syöpäriskejä. Potilaita seurattiin joko ensimmäiseen syöpädiagnoosiin, kuolemaan tai seuranta-ajan päättymiseen asti (17 vuotta). Näin ollen keskimääräinen seuranta-aika oli 9,0 vuotta. MoM-ryhmään valikoitiin 338 potilasta ja 3 eri nMoM-ryhmään yhteensä 8 005 potilasta.

---

<sup>14</sup> Patient Episode Database for Wales, potilasasiakirjamerkinnot

Yleinen syöpäriski ei ollut merkitsevästi kasvanut MoM-ryhmässä verrattuna slovenialaiseen normaaliväestöön: SIR=1,14 (95 % CI 0,91 – 1,43). MoM-ryhmässä nähtiin kuitenkin merkitsevästi suurempi riski prostatasyöpään: SIR=2,4 (95 % CI 1,4 – 4,1).

Kun verrattiin ainoastaan proteesimateriaaleja, oli MoM-ryhmässä merkitsevästi suurempi riski yleisesti syöpiin (RR=1,56 (95 % CI 1,23 – 1,95)) ja prostata- (RR=2,02 (95 % CI 1,17 – 3,48)) ja ihosyöpiin melanooma poislueutuna (RR=1,92 (95 % CI 1,19 – 3,10)). Nämä suurentuneet riskit eivät riippuneet varren materiaalista tai sementin käytöstä, joten kirjoittajien mukaan mahdollinen suurentunut syöpäriski liittyisi ainoastaan liukumapintojen materiaaliin.

### **Cancer incidence and cause-specific mortality in patients with metal-on-metal hip replacements in Finland**

Suomessa tehdyssä rekisteritutkimuksessa Mäkelä et al. (2014) havainnoivat MoM-THA-proteesien mortaliteettia ja syöpäinsidssiä tutkimussarjan jälkimmäisessä osassa. 10 728 potilasta muodostivat MoM-kohortin, jota seurattiin keskimäärin 4,6 vuotta (1-11 v.). Rekisteri käsitti potilaita alle 9-vuodesta yli 80 vuoteen, jolloin suurinta ikäkohorttia edustivat 50-59- ja 60-69-vuotiaat (72 %). NMoM-kohorttiin valikoitui 18 235 potilasta.

MoM-ryhmän yleinen syöpäriski ei ollut kasvanut verrattuna suomalaisen normaaliväestöön: SIR 0,93 (95 % CI 0,85 – 1,01). Syöpäriski ei ollut kasvanut myöskään nMoM-ryhmään verrattaessa: RR=0,9 (95 % CI 0,8 – 1,0, p=0,1).

Basalioman riski oli kuitenkin MoM-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi kasvanut: SIR=1,35 (95 % CI 1,16 – 1,55, p<0,001). Regressioanalyysin perusteella basalioman riski oli kasvanut myös nMoM-ryhmään verrattaessa: SIR/SIR ratio=1,26 (95 % CI 1,07 – 1,49). Myös stratifikaation jälkeen perusteella riski oli kasvanut: RR=1,3 (95 % CI 1,1 – 1,5, p=0,01). Melanooman riski ei ollut kasvanut MoM-ryhmässä SIR:n tai regressioanalyysien perusteella.

MoM-ryhmän riski pehmytkudossarkoomiin oli suurentunut nMoM-ryhmään verrattuna: RR=2,55 (95 % CI 1,02 – 6,36), mutta normaaliväestöön verrattuna tilastollisesti merkitsevää kasvua ei nähty: SIR=2,14 (95 % CI 0,86 – 4,40).

Keuhkosyövän riski oli molemmissa ryhmissä merkitsevästi pienempi normaaliväestöön verrattuna: MoM:n SIR=0,61 (95 % CI 0,41 – 0,85, p<0,01) ja nMoM:n SIR=0,70 (95 % CI 0,58 – 0,82,

$p < 0,001$ ), mutta ryhmien välillä ei esiintynyt merkitsevää eroa:  $RR=0,9$  (95 % CI 0,7 – 1,3,  $p=0,7$ ). Muissa syöviissä ei nähty eroa ryhmien tai normaaliväestön välillä.

Näin ollen MoM-ryhmässä riski sarkoomaan tai basaliioomaan on kasvanut, mutta kirjoittajat pohtivat, että tämä voi johtua sattumasta, sillä esimerkiksi sarkoomia tavattiin varsin vähän (7).

### **A retrospective comparative study of mortality and causes of death among patients with metal-on-metal and metal-on-polyethylene total hip prostheses in primary osteoarthritis after a long-term follow-up**

Tähän Visurin et al. (2010) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa. Tutkimuksessa syöpiä havainnoitiin ainoastaan kuolinsyinä.

Riski kuolemaan johtavaan syöpään oli MoM-ryhmässä keskimääräiseen väestöön verrattuna yhtäläinen:  $SMR=0,97$  (95 % CI 0,79-1,18), mutta MoP-ryhmässä tilastollisesti pienempi:  $SMR=0,76$  (95 % CI 0,66-0,86). Ensimmäisenä 20 seurantavuotena syöpäkuolemia tilastoitiin merkitsevästi enemmän MoM-ryhmässä:  $RR=1,36$  (95 % CI 1,02-1,79), mutta tämän jälkeen merkitsevää eroa ei enää havaittu. Koko seuranta-aikana THA-ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää syöpäkuolleisuutta:  $RR=1,27$  (95 % CI 0,98-1,63).

### **Birmingham hip resurfacing versus cementless total hip arthroplasty in patients 55 years or younger: A minimum five-year follow-up**

Tähän Halawin et al. (2018) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan enemmän katsauksen mortaliteettiosiossa.

Seurannan aikana syöpään menehtyi 1 potilas 442 potilaan BHR-ryhmästä (0,2 %) ja 6 potilasta 327 potilaan nMoM-THA-ryhmässä (1,8 %). Syöpien erittelyä, tarkempaa vertailua tai tilastollista analyysiä syöpien suhteen ei artikkelissa esitetä.



### 4.3. Johtopäätökset

Missään katsauksen tämän osion tutkimuksista seerumin metalli-ioneita ei ollut mitattu, joten selkeää kausaliteettia kromin onkogeenisyydestä ei voida esittää. Kuten tämän osion johdannossa käy ilmi, kromilla on todettuja onkogeenisia vaikutuksia, mutta raja-arvoja kromin onkogeenisille pitoisuuksille ei ole pystytty määrittämään.

5 tutkimuksessa oli tehty tilastollista analyysiä syöpäinsidenssistä ja MoM-proteeseista. Missään tutkimuksessa MoM-ryhmän yleinen syöpäriski ei ollut kasvanut normaaliväestöön verrattuna. Ekmanin et al. (2018) tutkimuksessa syöpien SIR oli jopa normaaliväestöä hieman pienempi, mutta tämä saattaa selittyä valikoitumisvääristymällä, johon viitataan tarkemmin mortaliteettiosion johtopäätöskissä. Levasicin et al. (2018) MoM-ryhmässä yleinen syöpäriski oli merkitsevästi kasvanut nMoM-ryhmään verrattuna, mutta Hunt et al. (2018), Visuri et al. (2010), Ekman et al. (2018) eivät havainneet merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Levasic et al. (2018) havaitsi merkitsevän kasvun MoM-potilaiden prostatasyöpien ilmaantuvuudessa normaaliväestöön ja nMoM-potilaisiin verrattuna, mutta muissa tutkimuksissa ei nähty vastaavaa merkitsevää eroa. Samassa tutkimuksessa vertailuryhmällä oli merkitsevää ihosyöpäriskin (pl. melanooma) kasvua ja myös Ekman et al. (2018) näkivät basaliomien esiintyvyydessä merkitsevää kasvua normaaliväestöön ja kontrolliryhmään verrattuna. Vastaavaa merkitsevää kasvua ei muissa tutkimuksissa nähty.

Halawin et al. (2018) tutkimuksessa syöpien lukumäärä oli ilmoitettu, ja tämän perusteella syöpien ilmaantuminen ei ollut ainakaan selkeästi suurentunut, tosin niiden ilmoitettujen syöpien lukumäärä oli varsin pieni (1 MoM-ryhmässä ja 6 MoP-ryhmässä).

3 vuoden pidemmällä aikavälillä verrattaessa samaa potilasaineistoa (Mäkelä et al. 2014 ja Ekman et al. 2018) yleinen syöpäinsidenssi ei kasvanut, ja basalioman ja sarkooman riski pysyi samana ja jopa laski. Toisaalta edes 18 vuoden seurannan jälkeen merkittävää syöpäriskin kasvua ei esiintynyt (Visuri et al. 2010), mutta lisää tutkimuksia pidemmillä seuranta-ajoilla tarvitaan.

Henkilö voi altistua kromille myös ilman proteesia ympäristönsä kautta. Esimerkiksi kromisia levyjä käsittelevillä työntekijöillä havaittiin 5,98 µg/l veren kromipitoisuuksia, joka ovat samaa suuruusluokkaa kuin MoM-proteesipotilailta 4 postoperatiivisen vuoden jälkeen (Lhotka et al. 2003). Tässä katsauksessa MoM-potilaiden kromin konsentraatiot vaihtelivat keskimäärin 1,00 – 3,33 µg/l välillä ja olivat selkeästi pienempiä ja nykyisten viitearvojen sisällä (7 µg/l) (Huslab, 2022).

MoM-proteesien kulumisesta ja korroosiosta johtuvien suurentuneiden veren kromikonsentraatioiden onkogeenisyyttä on haastavaa todistaa, mikäli sellaista edes on, sillä syöpien syntymisessä on otettava huomioon monitekijäisyys ja syöpiin johtavien solumuutosten pitkä kehitysaika. Myös vuosia kestävä verinäytteiden otto on tutkimusnäkökulmasta haastavaa. Kromin onkogeeniset vaikutukset ovat todellisia, joten MoM-proteesien mahdollista onkogeenisyyttä suurentuneiden kromipitoisuuksien perusteella voidaan havainnoida lähinnä välillisesti.

Esimerkiksi vuonna 2006 julkaistun meta-analyysin perusteella MoM-potilailla oli normaaliväestöön nähtynä suurentunut riski prostatasyöpään ja melanoomaan (Onega et al. 2006), mutta tämän katsauksen tutkimusten perusteella ainakaan näillä seuranta-ajoilla ei nähdä selkeää yhteyttä MoM-proteesien ja kasvaneen syöpäriskin välillä. Toisaalta ihosyöpien riskin kasvaminen muutaman tutkimuksen perusteella herättää kysymyksiä, mutta toistaiseksi ei huolta mahdollisista jatkotoimenpiteistä.

## **5. Metallipinnoitteisten proteesien vaikutus kuolleisuuteen**

### **5.1. Yleistä**

Kirjallisuushaun tuottamissa tutkimuksissa 17:sta otettiin kantaa MoM- ja nMoM-ryhmien väliseen mortaliteettiin. Kaksi tutkimusta olivat saman sarjan rekisteritutkimuksia (Mäkelä et al. 2012 & Mäkelä et al. 2014), joista tässä katsauksessa havainnoidaan myöhemmin valmistunutta pidemmän seuranta-ajan vuoksi. Mortaliteetin suhteen tilastollista analyysiä ja sen pohjalta muodostuneita tuloksia on ilmaistu 9 tutkimuksessa. Lopuissa kuolemat on esitelty lukuina tai tekstissä on ilmaistu, että ryhmien välillä ei havaittu eroa mortaliteetissa.

Keskimääräinen seuranta-aika MoM-ryhmissä vaihteli 4,6 vuoden ja 18 vuoden välillä. Katsauksen tutkimuksista 6 oli interventio-, 9 kohortti- sisältäen 6 rekisteri- ja 1 tapaus-verrokkitutkimus. MoM-potilasmäärä vaihteli tutkimuksissa 14:sta 53 529:en.

Suurimmassa osassa tutkimuksissa havainnoitiin metallipinnoitteisia kokonivelproteeseja (MoM THA) ja osassa pinnoiteproteeseja (HRA). Näitä käytettäessä potilaan omaa proksimaalista reisiluuta voidaan säilyttää enemmän, riski lonkanivelen luksaatioon on pienempi ja kuormitus fysiologisempaa verrattuna THA-proteesien käyttöön (Brooks et al. 2019).

### **5.2. Tiivistelmät tutkimuksista**

#### **Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements**

Tähän Gillamin et al. (2016) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kobolttiosiossa.

Mortaliteetti kaikissa ryhmissä seuranta-ajalla oli suurta, 22-41 %, ja yleisempää miespopulaatiossa kaikissa ryhmissä. ASR XL-ryhmässä HR=1,15 (95 % CI 0,76-1,72, p=0,5) LH MoM-ryhmässä HR=0,88 (95 % CI 0,62-1,24, p=0,5) ja SH MoM-ryhmässä HR=0,85 (96 % CI 0,55-1,32, p=0,5), joten MoP-ryhmän toimiessa referenssinä, MoM-ryhmissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta mortaliteetissa.

#### **Birmingham hip resurfacing versus cementless total hip arthroplasty in patients 55 years or younger: A minimum five-year follow-up**

Halawi et al. (2018) retroseptiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin BHR-pinnoiteproteesien ja sementittömien THA-proteesien välisiä eroja revisioissa, komplikaatioissa, potilastyytyväisyydessä ja mortaliteetissa. BHR-kohorttiin sisällytettiin 442 tutkimushenkilöä, joita vastaavaksi kohortiksi haettiin 327 nMoM-proteeseja saanutta henkilöä. BHR-potilaiden keskimääräinen seuranta-aika oli 9 vuotta ja he olivat keskimäärin 48,2-vuotiaita ( $\pm 6,2$ ).

Tulosten perusteella BHR-proteesiryhmässä mortaliteettiriski oli pienempi: OR 0.067 (0.011–0.234)  $p < 0,001$ . Myös komplikaatioiden, revisioiden ja potilastyytyväisyyden perusteella BHR-proteesit menestyivät tilastollisesti merkitsevästi paremmin.

Kohortoinnissa BHR-proteeseja asetti vain yksi kirurgi, kun taas nMoM-THA-ryhmässä useampia ja myös proteeseja oli useampia. Kirjoittajat ajattelevat, että tämä heikentää tulosten luotettavuutta, vaikka tutkimuksessa BHR-proteesit olivat valittujen kysymyksenasetteluiden perusteella selkeästi suotuisampia.

### **The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with nonmetal-on-metal hip bearings: Findings from a prospective national registry The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man**

Tähän Huntin et al. (2018) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kromiosiossa.

Tutkimuksessa mortaliteettia eri ryhmien välillä havainnoitiin kilpailevan riskin analyysillä, jossa kuolemiin sisällytettiin muut, kuin tutkimukseen sisällytettyjen syöpien aiheuttamat kuolemat. Analyysi vakioitiin iän, ASA<sup>15</sup>-luokan ja mikäli potilaalla oli käyntejä Walesin julkisessa terveydenhuollossa<sup>16</sup>. SHR<sup>17</sup> miehille MoM-THA-ryhmässä oli 0,99 (95 % CI 0,93-1,06  $p=0,743$ ) ja HRA-ryhmässä 0,92 (95 % CI 0,85-0,99  $p=0,027$ ) ja naisille MoM-THA-ryhmässä 0,93 (95 % CI 0,86-1,00  $p=0,055$ ) ja HRA-ryhmässä 1,00 (95 % CI 0,90-1,21  $p=0,931$ ). Näin ollen miehillä, jotka ovat saaneet HRA-proteesin, on tilastollisesti merkitsevästi pienempi riski kuolemaan verrattuna nMoM-THA-proteesiin. Kirjoittajat eivät kuitenkaan ota kantaa kuolleisuuden eroihin pohdinnassaan.

---

<sup>15</sup> American Society of Anesthesiologists, potilaan yleistä terveyttä kuvaava luokitus

<sup>16</sup> PEDW, Patient Episode Database for Wales

<sup>17</sup> Sub-hazard rate ratio

## **An 18-year Comparison of Hybrid Total Hip Replacement and Birmingham Hip Resurfacing in Active Young Patients**

Tässä satunnaistetussa kontrolloitussa tutkimuksessa Jonas et al. (2019) vertasivat erityisesti nuorten ja aktiivisten BHR- ja nMoM-THA-proteesiryhmien välisiä revisioita, potilastyytyväisyyttä ja mortaliteettia. 51 potilaalle asetettiin BHR-proteesi heidän ollessaan keskimäärin 50-vuotiaita ja heitä seurattiin keskimäärin 17,6 vuotta.

Tilastollisessa analyysissä BHR-ryhmällä oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuolleisuus verrattuna nMoM-THA-ryhmään: HR 0.37 (95 % CI=0.15,0.95). Revisioissa ei eroavaisuutta ollut, mutta BHR-ryhmä menestyi THA-ryhmää paremmin UCLA:n<sup>18</sup>, OHS:n<sup>19</sup> ja EuroQol:in<sup>20</sup> perusteella. He olivat fyysisesti aktiivisempia ja työskentelivät enemmän fyysisessä työssä. Kirjoittajat kuitenkin huomauttavat, että BHR-proteesin saaneilla ei ollut rajoituksia fyysiseen aktiiviteettiin, kun taas THA-ryhmässä ei-tarkemmin tiedossa olleita rajoitteita oli, tosin 37 % ryhmästä ei noudattanut rajoitteita.

## **A comparative assessment of small-head metal-on-metal and ceramic-on-polyethylene total hip replacement**

Tähän Lübbeken et al. (2014) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kobolttiosiossa.

Potilaskohtaisten ominaisuuksien huomioimisen jälkeen mortaliteetti eri ryhmillä oli melkein sama: HR 0,9 (95 % CI 0,7-1,2). Revisioissa ei myöskään havaittu eroja ensimmäisen 10 vuoden aikana, mutta tämän jälkeen ne yleistyivät MoM-ryhmässä huomattavasti. MoM-proteeseilla saavutettiin kliinisesti parempia tuloksia kuin nMoM-ryhmällä viiden vuoden jälkeen.

---

<sup>18</sup> University of California and Los Angeles activity-level rating scale

<sup>19</sup> Oxford Hip Score

<sup>20</sup> EQ-5D quality of life assesment

## **Cancer incidence and cause-specific mortality in patients with metal-on-metal hip replacements in Finland**

Tähän Mäkelä et al. (2014) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kromiosiossa.

Mortaliteettia vertailtiin MoM- ja nMoM-kohorttien ja suomalaisen väestön yleiseen insidenssiin. Yleinen mortaliteetti oli MoM-kohortilla  $SMR^{21}=0,65$  (95 % CI 0,58-0,71) ja nMoM-kohortilla  $SMR=0,72$  (95 % CI 0,70-0,75) verrattuna suomalaiseen väestöön. Em. SMR:t olivat tilastollisesti merkitseviä MoM-kohortissa ensimmäisen 4 seurantavuoden aikana ja nMoM-kohortissa ensimmäisen 7 vuoden aikana.

Tarkasteltaessa mortaliteettia MoM- ja nMoM-ryhmien välillä, oli MoM-kohortissa tilastollisesti merkitsevästi pienempi mortaliteetti:  $RR=0,78$  (95 % CI 0,69-0,88  $p<0,001$ ).

Kirjoittajien mukaan koehenkilöiden valinnalla (healthy-patient effect) oli merkittävä vaikutus molempien kohorttien mortaliteettiin ensimmäisten seurantavuosien aikana, mikä luultavimmin selittää kaikkien protetisoitujen potilaiden vähäisempää SMR:ää suomalaiseen väestöön verrattuna. SMR:t pysyivät kuitenkin seurannan ajan yhtäläisinä niin nMoM- kuin MoM-kohorteissa, vaikka vinouma menettää merkityksensä 5 seurantavuoden jälkeen.

## **The risk of cardiac failure following metal-on-metal hip arthroplasty**

Tähän Sabah et al. (2018) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kobolttiosiossa.

Potilaiden alkumuuttujien mukaan vakioitu tilastollisessa analyysissä aHR mortaliteetille oli MoM-kohortissa 0,877 (95 % CI 0,835-0,922). Kirjoittajien mukaan MoM-ryhmän matalampi mortaliteetti on todennäköisesti todellinen, sillä monimuuttuja-analyysi ja propensity score matching jopa laskivat mortaliteettia lähtökohdasta.

Tutkimuksen tilastollinen voima mahdollisti myös MoM-kohortin jakamisen mm. proteesin perusteella 3 alakohorttiin, joista ASR-kohortissa (n=27 870) mortaliteetin aHR oli pienin: 1.013 (95 % CI 0.953 - 1.078,  $p=0.675$ ), ASR XL-kohortissa (n=2 353) toiseksi pienin: aHR=0.970 (95 % CI

---

<sup>21</sup> Standardised mortality ratio

0.776 - 1.213,  $p=0.790$ ) ja MoM-THA-kohortissa kolmanneksi pienin: aHR=1.013 (95 % CI 0.953 - 1.078,  $p=0.675$ ). Tutkimuksessa ei huomioitu esimerkiksi potilaiden liikunnallista aktiiviteettia, sosioekonomista asemaa tai tupakointia, jotka voisivat selittää eroja näiden alakohorttien erilaisissa mortaliteeteissa.

### **Life expectancy after hip arthroplasty - Case-control study of 1018 cases of primary arthrosis**

Visurin et al. (1994) ansiokkaassa tapaus-verrokkitutkimuksessa havainnoitiin eloonjäämistä eri THA-proteesien välillä ja verrattuna muihin ortopedisiin potilaisiin ja keskimääräiseen suomalaiseen väestöön. Invalidisäätöön ortopedisessä sairaalassa asetettiin primaarisen nivelrikon vuoksi vuosina 1967-75 McKee-Farrar-tyyppisiä MoM-proteeseja 237 potilaalle, 1972-81 Brunswik-mallisia MoP-proteeseja 449 potilaalle ja 1977-85 Lubinus-mallisia MoP-proteeseja 332 potilaalle. Keski-ikä MoM-ryhmässä oli 60,4 vuotta. Kontrolliryhmänä toimi 1018 saman sairaalan potilasta, joita leikattiin polven meniskien, selkävaivojen tai hallux valguksen vuoksi.

10 vuoden seurantavuoden aikana eri proteesi- tai kontrolliryhmien välille ei kehittynyt eroa mortaliteetissa: molemmissa MoP-ryhmissä kohortista keskimäärin 82 % (95 % CI 77-86 ja 78-85), MoM-ryhmässä 85 % (95 % CI 79-89) ja kontrolliryhmässä 84 % (95 % CI 82-86) olivat elossa seuranta-ajan jälkeen.

THA-ryhmissä 10 vuoden toteutunut eliniänodote oli keskimääräistä väestöä parempi heidän täyttäessään 65 vuotta: 78 % vs 73 %. Tämä voi kuitenkin kirjoittajien mukaan selittyä valikoitumisharhalla, sillä mortaliteetti ei eronnut kontrolliryhmänä toimivista muista ortopedisistä potilaista.

### **A retrospective comparative study of mortality and causes of death among patients with metal-on-metal and metal-on-polyethylene total hip prostheses in primary osteoarthritis after a long-term follow-up**

Suomalaisessa retrospektiivisessä vertailututkimuksessa Visuri et al. (2010) selvittivät MoM- ja nMoM-proteesien mortaliteettia ja kuolemaan johtaneita syitä vertailunaan keskimääräinen suomalainen väestö. MoM-kohorttiin kuului 579 ja nMoM- 1585 potilasta. Proteesileikkaukset suoritettiin vuosien 1967 ja 1985 välillä. MoM-kohorttia seurattiin keskimäärin 17,9 vuotta, mikä tekee tästä seuranta-ajasta tämän katsauksen pisimmän tutkimuksen, jossa mortaliteetista on tehty

tilastollista analyysiä. MoM-kohortissa potilaita oli 20 vuoden ikäisistä yli 80-vuotiaisiin 60-69-vuotiaden kohortin ollessa suurin (48 %).

Seuranta-ajan päätteeksi 90 % MoM-potilaista oli menehtynyt. Molemmissa kohorteissa kokonaiskuolleisuus oli pienempi kuin suomalaisessa väestössä keskimäärin: MoM-ryhmässä SMR=0,95 (95 % CI 0,87-1,02) ja nMoM-ryhmässä 0,90 (95 % CI 0,85-0,95). Mortaliteetti kuitenkin vaihteli seuranta-ajan pidentyessä, sillä ensimmäisenä postoperatiivisena vuosikymmenenä mortaliteetti THA-ryhmissä oli merkitsevästi pienempää kuin väestössä keskimäärin (MoM-SMR=0,77 ja nMoM-SMR=0,70), toisen postoperatiivisena vuosikymmenenä yhtäläinen (MoM-SMR=0,94 ja nMoM-SMR=0,96), ja tämän jälkeen merkitsevästi kasvanutta (MoM-SMR=1,20 ja nMoM-SMR=1,38). THA-ryhmien pienempi kokonaismortaliteetti voi kirjoittajien mukaan olla syntyisin ns. ”healthy-patient” -vinoutumasta.

Kirjoittajien mukaan THA-ryhmissä myös sydänkuolleisuudessa nähtiin merkitsevä kasvu 20 postoperatiivisen vuoden jälkeen, mutta kausaliteettia lisääntyneen kokonais- ja sydänkuolleisuuden välille ei suoranaisesti esitetä. Pohdintaosiossa tuodaan myös ilmi kobaltin kasvaneiden seerumitasojen yhteyksiä sydänsairauksiin, mutta tarkempaa spekulatiota ei esitetä. 20 vuoden seurantavuoden jälkeen noussut mortaliteetti herättää kirjoittajien kiinnostusta vielä pidemmistä seuranta-ajoista.

MoM- ja MoP-ryhmien välillä ei esiintynyt tilastollisesti merkitsevää eroa mortaliteetissa: RR=1,07 (95 % CI 0,93-1,22), tai syöpäkuolemissa: RR=1,27 (95 % CI 0,98-1,63). Tutkimuksessa MoM-proteesit olivat ensimmäisen sukupolven McKee-Farrar-proteeseja, joiden metallurgiset, tribologiset ja rakenteelliset ominaisuudet ovat huonompia kuin nykyaikaisten proteesien, jolloin metalli-ioneja erittyy elimistöön enemmän kulumisen ja eroosion myötä. Kirjoittajat näkevät, että koska näillä proteeseilla ja suuremmilla metalli-ionipitoisuuksilla ei nähty vaikutusta mortaliteetissa kohorttien välillä, uudemmilla ja paremmilla proteeseilla riski MoM-proteesien mahdollisiin vaikutuksiin kuolleisuudessa on vielä pienempi.

### **No superiority of cemented metal-on-metal over metal-on-polyethylene total hip arthroplasty in a randomized trial at 10-year follow-up**

Tähän Zijlstran et al. (2010) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kobolttiosiossa.



MoM-kohortissa 53 potilasta menehtyi seuranta-ajan aikana, ja MoM- ja MoP-ryhmien välillä ei esiintynyt eroa ( $p=0,528$ ). Tarkempaa analyysiä tai tunnuslukuja ei tutkimuksessa tuoda ilmi.

### **Metasul vs Cerasul bearings: a prospective, randomized study at a mean eighteen years**

Tässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa Andeol et al. (2020) havainnoivat 28 mm:n MoM- (Metasul) ja CoC-(Cerasul)-proteesien eroja kliinisesti ja radiologisesti sekä revisioissa. MoM-kohorttiin kuului 111 potilasta ja heitä seurattiin keskimäärin 18 vuotta.

Tutkimuksessa ei suoritettu mortaliteetin perusteella tilastollista analyysiä, vaan menehtyneet potilaat ilmoitettiin lukumäärällisesti: MoM- ryhmässä 40 ja MoP-ryhmässä 40. Tosin seuranta ei pystytty suorittamaan 15 potilaalle MoM-ryhmässä ja 13 MoP-ryhmässä. Molemmissa ryhmissä proteesin revisioita oli 6 potilaalla, minkä vuoksi heitä ei enää seurattu jatkossa mahdollisten kuolemien vuoksi.

### **A randomised, controlled clinical study on total hip arthroplasty using 4 different bearings: results after 10 years**

Borgwardt et al. (2017) tutkivat satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta hyväksikäyttäen 4 (2 eri CoP, CoC ja MoM) eri proteesin kliinistä suoriutuvuutta. Tilastolliseen analyysiin valikoitiin 71 MoM-proteesin saanutta potilasta. Muissa ryhmissä potilaiden lukumäärä oli alle 5 tästä. Keskimääräinen seuranta-aika kohorteissa oli 10 vuotta.

Mortaliteetti ei vaihdellut 4 eri ryhmän välillä, mutta tarkempaa analyysiä tai tunnuslukuja sen pohjalta tutkimusartikkeli ei tuo ilmi. Artikkelissa esitetyn taulukon perusteella MoM-ryhmässä menehtyi 10 seurantavuoden aikana 20 potilasta (28 %), CoC-ryhmässä 13 (18 %), 1. MoP-ryhmässä 5 (7 %) ja 2. MoP-ryhmässä 23 (31 %). Kirjoittajat eivät ota mortaliteettiin muuten kantaa.

### **Comparison of metal ion concentrations and implant survival after total hip arthroplasty with metal-on-metal versus metal-on-polyethylene articulations**

Tähän Dahlstrandin et al. (2017) tutkimukseen ja sen asetelmaan viitataan aikaisemmin katsauksen kobolttiosiossa.

Tutkimusartikkelissa mainitaan, että ryhmien välinen mortaliteetti oli sama, mutta kuolemien määrää tai tilastollisen analyysin tuloksia artikkelissa ei mainita.

### **Metasul vs Cerasul Bearings - A Prospective, Randomized Study at 9 Years**

Desmarchelierin et al. (2013) keskimäärin 9 vuoden seuranta-ajan satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin MoM-(Metasul) ja CoC-(Cerasul)proteesien eroja ensisijaisesti kliinisessä suoriutumisessa ja radiologisesti. Molemmat proteesit olivat 28 mm:n nupilla varustettuja. MoM-ryhmään kuului 111 potilasta, joilla 14 oli bilateraali proteesi ja CoC-ryhmään 116 sisältäen 9 bilateraali proteesia. Keskimääräinen ikä leikkauspäivänä oli MoM-ryhmässä 63,7 vuotta ( $\pm 12,7$ ) ja CoC-ryhmässä 59,6 ( $\pm 14,6$ ).

Kaikki potilaat säilyivät kohortissa koko seuranta-ajan. MoM-ryhmässä havaittiin 13 kuolemaa (10,4 %) ja CoC-ryhmässä 19 (15,2 %). Tarkempaa tilastollista analyysiä tai pohdintaa mortaliteetista kirjoittajat eivät tutkimusartikkelissa tuo esille.

### **High Revision Rate for Large-head Metal-on-metal THA at a Mean of 7.1 Years: A Registry Study**

Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa Seppänen et al. (2018) tutkivat LDH-MoM-THA-proteesien ja nMoM-THA-proteesien eroja revisioissa ja niihin johtavia syitä. MoM-ryhmän potilailla oli kuutta eri proteesia ja yhteensä 10 959 potilasta keski-ikänsä 65,1 vuotta proteesia asetettaessa. Heitä seurattiin keskimäärin 7,1 vuotta.

Mortaliteetti nähtiin kilpailevaksi riskiksi revisioiden suhteen. Seuranta-ajan päättyessä mortaliteetti oli MoM-ryhmässä 9,7 % ja nMoM-ryhmässä 17,7 %. Tarkempaa tilastollista analyysiä tai pohdintaa tämän suhteen tutkimusartikkelissa ei mainita. LDH-MoM-THA:lla oli selkeästi suurempi riski revisioihin.

### **Survival and revision causes of hip resurfacing arthroplasty and the Mitch proximal epiphyseal replacement: results from the Danish Hip Arthroplasty Register**

Tässä rekisteritutkimuksessa Tang-Jensen et al. (2019) tarkastelivat revisioita HRA-, MoP-THA- ja Mitch PER<sup>22</sup>-proteesien välillä. Propensity scoren perusteella HRA-ryhmään valikoitui 1 056 potilasta, joita vertailtiin samaan määrään MoP-THA-potilaita. Mitch PER-proteeseja vertailtiin 1:5-

---

<sup>22</sup> Proximal epiphyseal replacement

suhteessa toiseen MoP-THA-kohorttiin. HRA-kohorttia seurattiin mediaanisesti 8 vuotta (IQR 6,4-9,4) ja MoP-THA-kohorttia myöskin 8 (IQR 6,1-9,0) ( $p=0,05$ ). HRA-kohortin mediaani-ikä proteesileikkauksen aikaan oli 55 (IQR 48-60).

HRA-kohortissa menehtyi 34 potilasta (3 %) ja vakioidussa MoP-THA-kohortissa 79 (7 %). Tarkempaa tilastollista analyysiä tai pohdintaa mortaliteettiin liittyen kirjoittajat eivät tuo ilmi.

### 5.3. Johtopäätökset

Tarkasteltaessa mortaliteettia nMoM- ja MoM-proteesien välillä, voidaan katsauksen tutkimusten perusteella tehdä johtopäätöksiä, sillä tulokset ovat suurimmaksi osaksi melko yhteneviä. Tiivistetysti voidaan sanoa, että MoM-proteeseilla ei ole ainakaan huonompi mortaliteetti verrattuna nMoM-proteeseihin, vaan pikemminkin yhtäläinen tai jopa parempi.

3 tutkimuksessa pinnoiteproteesipotilailla oli alhaisempi kuolleisuus verrattuna nMoM-proteesipotilaisiin (Hunt et al. 2018, Halawi et al. 2018, Jonas et al. 2019). 1 tutkimuksessa MoM-THA:lla oli alhaisempi mortaliteetti kuin nMoM-THA:lla (Mäkelä et al. 2014) ja yhdessä AHR- ja THA-proteeseja sisältävällä kohortilla samaten (Sabah et al.) Tilastollisesti merkitsevästi nMoM- ja MoM-kohorteilla ei havaittu eroa 4 tutkimuksessa (Gillam et al. , Lübbecke et al. , Visuri et al., Visuri et al.). 1 tutkimuksessa eroa ei havaittu, mutta tämä oli tilastollisesti ei merkitsevä (Zijlstra et al.). 1 tutkimuksessa kohorteilla ei myöskään havaittu eroa, mutta tarkempaa tilastollista analyysiä ei osoitettu (Dahlstrand et al.). 5 tutkimuksessa kuolemat oli ainoastaan listattu lukumäärällisesti, joten näistä ei johtopäätöksiä mortaliteetin suhteen voitu katsauksessa tehdä.

Yhdessäkään tutkimuksessa ei siis suoranaisesti havaittu nMoM-proteesien paremmuutta mortaliteetin suhteen.

3 tutkimuksessa 4:stä, joissa MoM osoittautui paremmaksi, MoM-kohortin potilailla oli AHR-proteeseja. AHR-proteeseja asennettiin useammin nuorille ja liikunnallisille niiden kulutuksen kestävyuden, paremman liikkuvuuden ja stabiilisuuden vuoksi. Tällainen potilasvalinta voidaan nähdä sekoittavaksi tekijäksi, joka vaikuttaa myös seuranta-ajan jälkeen, kun potilaat ovat lähtökohtaisesti terveempiä. Osassa tutkimuksissa tämä pyrittiin huomioimaan, mutta potilaiden lähtökohtaa erityisesti liikunnallisuuden suhteen ei tutkimuksissa havainnoitu, vaikka osassa tutkimuksissa fyysistä toimintakykyä arvioitiinkin mm. HHS-mittarilla.

Monet katsauksen tutkimuksista ovat rekisteri- ja kohorttitutkimuksia, joissa liikunnallisuuden adekvaatti arviointi on ainakin retrospektiivisesti haastavaa. Kirjallisuuden perusteella aktiivisesti liikuntaa harrastamalla voi pidentää omaa elinaikaansa (Kraus et al. 2019), joten AHR-potilaiden parempi mortaliteetti voisi selittyä tällä standardiharhalla. Yleisen terveydentilan mittarina tilastollisten analyysien muuttujana käytettiin yleisimmin ASA-luokitusta, joka ei lähtökohtaisesti huomioi potilaan yleistä tai fyysistä toimintakykyä.

Muutamassa tutkimuksessa MoM-proteeseilla havaittiin pienempi mortaliteetti yleiseen väestöön verrattuna, mutta tämä voi selittyä valikoitumisvääristymällä (healthy-patient effect), sillä on yleisesti

tiedostettua, että elektiivisen tekonivelleikkaukseen valikoiduilla potilailla on matalampi mortaliteetti kuin ikä- ja sukupuolivalikoiduilla populaatioilla (Hunt et al. 2017). Yhdessä tutkimuksessa (Visuri et al. 2010) SMR MoM- ja nMoM-ryhmissä alkoi kuitenkin huonontua 20 vuoden jälkeen. Tämä voi osoittaa, että MoM-proteeseista aiheutuvat paikalliset ja systeemiset haitat saattavat vaikuttaa mortaliteettiin vasta pitkän kehossa olon jälkeen, joten tulevaisuudessa tarvitaan yhä pidempää seuranta-aikaa omaavia tutkimuksia. MoM-proteesien käytön huippu asettui 2000-luvulle, joten pidemmän seuranta-ajan omaavia tutkimuksia tullaan saamaan jatkossa yhä enemmän.

Lonkkaproteeseja asennetaan yleisesti vanhemmalle väestönosalle nivelrikon vuoksi. Tämän johdosta MoM-proteesien mahdollisia vaikutuksia mortaliteettiin ei pystytty yksiselitteisesti havainnoimaan, sillä komorbiditeetti muiden proteeseista riippumattomien kuolinsyiden vuoksi on yleistä. Tämän vuoksi myös seuranta-aika ei välttämättä ole tarpeeksi pitkä ja näin ollen kuolemiin johtavien tautiprosessien kehitys tarpeeksi merkittävää.

## 6. Yhteenveto

Tässä katsauksessa tarkastelin metalli-metalli-liukupintaisten lonkkaproteesien systeemisiä ja paikallisia haittoja, onkogeenisyyttä ja vaikutusta mortaliteettiin. Katsauksen seuranta-ajan puitteissa MoM-proteeseilla tavattiin tunnettuja paikallisia haittoja, mutta systeemisten haittojen, kuten munuaisten tai sydämen vajaatoiminnan ja MoM-proteesien välillä ei nähty selkeää yhteyttä. MoM-proteeseilla ei nähty myöskään selkeää yleisen syöpäriskin kasvua. Erittyvien metalli-ionien mahdolliset systeemiset, paikalliset ja onkogeeniset vaikutukset eivät heijastu mortaliteettiin, jossa MoM-ryhmällä ei ole kasvua tämän katsauksen perusteella.

MoM-proteeseista erittyvien metalli-ionien haitat ovat kuitenkin toistaiseksi vielä epäselviä, joten MoM-proteesien käyttöä ei suositella, sillä niiden käytöllä ei ole merkittäviä etuja. Toistaiseksi ei ole nähty kuitenkaan tarvetta MoM-proteesien profylaktisille revisioille tai metalli-ionien seulonnalle, mutta tämä voi tulevaisuudessa muuttua, mikäli seuranta-ajan pidentyessä MoM-proteesien mahdolliset haitalliset vaikutukset korostuvat.

## Lähteet

- Adams TN, B. Y. (2017). Cobalt related interstitial lung disease. *Respiratory medicine*; 129, 91-97.
- Allen L A, A. A. (2014). Clinical problem-solving. Missing elements of the history. *New England Journal of Medicine*; 370 (6), 559-66.
- Andeol Q, V. A.-L.-H. (2020). Metasul vs Cerasul bearings: a prospective, randomized study at a mean eighteen years. *International Orthopaedics*; 44, 2545-2551.
- Borgwardt Arne, B. Z.-M. (2017). A randomised, controlled clinical study on total hip arthroplasty using 4 different bearings: results. *Hip International*; 27 (1), 96-103.
- Brooks Peter, S. L. (2019). Mortality after hip resurfacing versus total hip arthroplasty in young patients: a single surgeon experience. *Annals of Translational Medicine* 7 (4), 77.
- Cole Philip, B. R. (2005). Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol*; 43 (3), 225-31.
- Dahlstrand Henrik, A. S. (2017). Comparison of metal ion concentrations and implant survival after total hip arthroplasty with metal-on-metal versus metal-on-polyethylene articulations. *Acta Orthopaedica*, 88:5, 490-495.
- Daley B, D. A. (2014). Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *Bone Joint surgery Br.*; 86 (4), 598-606.
- Darrith B, R. T. (2020). Echocardiographic Changes in the Context of Metal-on-Metal Versus Nonmetal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*; 35, 3230-3236.
- den Braver-Sewradj SP, v. B. (2021). Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects. . *Regul Toxicol Pharmacol*; 126, 105045.
- Desmarchelier Romain, M. A.-L.-H. (2013). Metasul vs Cerasul Bearings - A Prospective, Randomized Study at 9 Years. *The Journal of Arthroplasty*; 28 (2), 296-302.
- Doherty AT, H. R. (2001). Increased chromosome translocations and aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients having revision arthroplasty of the hip. *Bone Joint surgery BR.*; 83 (7), 1075-81.
- EFORT. (14. 8 2018). Noudettu osoitteesta EFORT: [https://www.efort.org/wp-content/uploads/2018/09/20180814\\_EFORT\\_Cobalt\\_Statement.pdf](https://www.efort.org/wp-content/uploads/2018/09/20180814_EFORT_Cobalt_Statement.pdf)
- Ekman Elina, I. L. (2018). Midterm risk of cancer with metal-on-metal hip replacements not increased in a Finnish population. *Acta Orthopaedica*; 89 (5), 575-579.
- Gillam Marianne, N. L. (2016). Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements. *Acta Orthopaedica*, 88:1, 2-9.
- Halawi Mohamad J, S. R. (2018). Birmingham hip resurfacing versus cementless total hip arthroplasty in patients 55 years or younger: A minimum five-year follow-up. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 9, 285-288.

- Harlan C. Amstutz, M.; & Peter Grigoris, M. P. (1996). Metal on Metal Bearings in Hip Arthroplasty. *CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH*, 329S, 11-34.
- Hartmann Albrecht, F. H.-P. (2013). Metal Ion Concentrations in Body Fluids after Implantation of Hip Replacements with Metal-on-Metal Bearing – Systematic Review of Clinical and Epidemiological Studies. *PPloS one*, Vol 8, e70359-e70359.
- Henrik Dahlstrand, A. S. (2017). Comparison of metal ion concentrations and implant survival after total hip arthroplasty with metal-on-metal versus metal-on-polyethylene articulations. *Acta Orthopaedica*; 88:5, 490-495.
- Hopkins, R. P. (2012). Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada. *Osteoporos Int* 23, 921-927.
- Hunt Linda P. PhD, M. C.; Ben-Shlomo, Y. P.; Whitehouse, M. R.; Porter, M. L.; & Blom, A. W. (2017). The Main Cause of Death Following Primary Total Hip and Knee Replacement for Osteoarthritis. *The Journal of Bone & Joint surgery*; 99 (7), 565-575.
- Hunt Linda, A. W. (2018). The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with nonmetal-on-metal hip bearings: Findings from a prospective national registry "The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man". *PLoS ONE* 13(9), e0204356.
- Hunt Linda, P. M. (2018). Comparative Survivorship Modeling of Metal-on-Metal Hip Replacements and Contemporary Alternatives in the National Joint Registry. *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY*; 100, 189-95.
- Huslab - ohjekirja: <https://huslab.fi/ohjekirja/20854.html>. Viitattu 14.12.2022
- Jonas Sam, M. R. (2019). An 18-year Comparison of Hybrid Total Hip Replacement and Birmingham Hip Resurfacing in Active Young Patients. *Hip International* Nov; 29(6), 630-637.
- Keegan M, L. I. (2007). Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. *The Journal of Bone & Joint Surgery*; 89, 567-73.
- Kraus WE, P. K. (2019). Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Medicine and science in sports and exercise* Jun; 51 (6), 1270-1281.
- Kylmälä, M. (2017). Sydämen muovautumisen kuvantaminen. *Duodecim*; 133 (5), 456-64.
- Learmonth Ian D, C. Y. (2007). The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*, 370, 1508-19.
- Lhotka C, S. T. (2003). Four-year study of cobalt and chromium blood levels in patients managed with two different metal-on-metal total hip replacements. *J. Orthop Res*; 21, 189-95.
- Lübbecke A, A. G. (2014). A comparative assessment of small-head metal-on-metal and ceramic-on-polyethylene total hip replacement. *The Bone & Joint International* 96-B, 868-75.
- Lübbecke Anne, K. J. (2014). Strong Association between Smoking and the Risk of Revision in a Cohort Study of Patients with Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. *JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH*; 32, 762-768.



- Mäkelä Keijo, E. A.;Pulkkinen, P. P.;Paavolainen, P. M.;& Remes, V. M. (2008). Total Hip Arthroplasty for Primary Osteoarthritis in Patients Fifty-five Years of Age or Older: An Analysis of the Finnish Arthroplasty Registry. *The Journal of Bone & Joint Surgery: Volume 90, Issue 10*, 2160-2170.
- Mäkelä Keijo, T. V. (2012, 345). Risk of cancer with metal-on-metal hip replacements: population based study. *British medical journal*, 4646-4646.
- Mäkelä Keijo, T. V. (2014). Cancer incidence and cause-specific mortality in patients with metal-on-metal hip replacements in Finland. *Acta Orthopaedica*, 85:1, 32-38.
- McMinn, S. D. (2012). Mortality and implant revision rates of hip arthroplasty in patients with osteoarthritis: registry based cohort study. *British medical journal* 344, 3319.
- Migaud Henri, M. S. (2011). Cementless Metal-on-Metal Versus Ceramic-on-Polyethylene Hip Arthroplasty in Patients Less Than Fifty Years of Age. *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY*; 9, 137-42.
- Modin D, M. R.-S. (2019). Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J Am Heart Assoc*; 8 (10), e012197.
- Morin Yves, D. P. (1967). Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: etiological considerations. *Canadadian Medical Association Journal*; Oct 7;97(15), 926-8.
- Munemoto Mitsuru, G. G. (2017). The pathology of failed McKee-Farrar implants: correlation with modern metal-on-metal-implant failure. *J Mater Sci Mater Med*; 28(5), 66.
- Murphy NJ, E. J. (2016). Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. *Advances in Therapy*, Nov 33m 11, 1921-1946.
- Onega Tracy, J. B. (2006). Cancer after Total Joint Arthroplasty: A Meta-analysis. *Cancer epidemiology - Biomarkers & prevention*; 15, 1532-37.
- Paul Sharplin, M. C. (2018). Which is the best bearing surface for primary total hip replacement? A New Zealand Joint Registry study. *Hip International*; 28 (4), 352-362.
- Perino Giorgio, D. M.-B. (2021). The contribution of the histopathological examination to the diagnosis of adverse local tissue reactions in arthroplasty. *EFORT open reviews*; 6, 399-419.
- Pijls BG, M. J. (2016). Non-Metal-on-Metal Primary Total Hip Arthroplasty at 10 Years and Longer Follow-Up: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(6).
- Pozzuoli A, B. A. (2020). Metal Ion Release, Clinical and Radiological Outcomes in Large Diameter Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty at Long-Term Follow-Up. *Diagnostics*, Nov 12;10(11):941.
- Pozzuoli Assunta, B. A. (2020). Metal ion release, clinical and radiological outcomes in large diameter metal-on-metal total hip arthroplasty at long-term follow-up. *Diagnostics*; 10, 941.
- Sabah SA, M. J.-J. (2018). The risk of cardiac failure following metal-on-metal hip arthroplasty. *Bone Joint Journal Jan*;100-B(1), 20-27.

- Sarhadi VK, P. J. (2015). Genetic alterations in periprosthetic soft-tissue masses from patients with metal-on-metal hip replacement. *Mutat Res*; 781, 1-6.
- Seppänen Matti MD, I. L.-P. (2018). High Revision Rate for Large-head Metal-on-metal THA at a Mean of 7.1 Years: A Registry Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*;476, 1223-1230.
- Tang-Jensen Maja, P. J.-A. (2019). Survival and revision causes of hip resurfacing arthroplasty and the Mitch proximal epiphyseal replacement: results from the Danish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica*; 90 (6), 523-529.
- Tsikandylakis Georgios, S. O. (2020). Global diversity in bearings in primary THA. *EFORT Open Reviews volume 5, Issue 10*, 763-775.
- van der Veen Hugo C, I. H. (2020; 30 (1)). Pseudotumours, cobalt and clinical outcome in small head metal-on-metal versus conventional metal-on-polyethylene total hip arthroplasty. *Hip International*, 56-63.
- Vesna Levašič, I. M. (2018). Risk of cancer after primary total hip replacement: The influence of bearings, cementation and the material of the stem. *Acta Orthopaedica*; 89 (2), 234-239.
- Visuri T, B. H. (2010). A retrospective comparative study of mortality and causes of death among patients with metal-on-metal and metal-on-polyethylene total hip prostheses in primary osteoarthritis after a long-term follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*, Apr 23;11, 78.
- Visuri Tuomo, P. P. (1994). Life expectancy after hip arthroplasty - Case-control study of 1018 cases of primary arthrosis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65 (1), 9-11.
- Waldstein W, U. K. (2020). Serum cobalt concentrations remain at low levels at a minimum of 20 years following metal-on-metal total hip arthroplasty. *Bone Joint Res*;9, 146-151.
- Willert, H. . (2005). Metal-on-Metal Bearings and Hypersensitivity in Patients with Artificial Hip Joints. *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY*; 87 (1), 28-36.
- Zijlstra Wierd P., J. J. (2010). No superiority of cemented metal-on-metal over metal-on-polyethylene total hip arthroplasty in a randomized trial at 10-year follow-up. *Orthopaedics*; 33, 154-161.

# Liitteet

## Liite 1: Hakulausekkeet

### 1. Satunnaistetut ja kontrolloidut kokeet:

((ASR[tw] OR DePuy[tw] OR BHR[tw] OR Finsbury[tw] OR "Smith and Nephew"[tw] OR Conserve Plus[tw] OR Wright Medical Technology[tw] OR Cormet[tw] OR cormet 2000[tw] OR Corin[tw] OR Durom[tw] OR Zimmer[tw] OR McMinn[tw] OR Corin Group[tw] OR Accis[tw] OR Implantcast[tw] OR Adept[tw] OR Eska-Bionik[tw] OR Eska[tw] OR Icon[tw] OR "International Orthopaedics"[tw] OR Mitch[tw] OR Stryker[tw] OR Recap[tw] OR Biomet[tw] OR Minimally Invasive Hip Resurfacing[tw] OR Comis Orthopaedics[tw] OR Comis[tw] OR BMHR[tw] OR Birmingham[tiab] OR Mid-Head Resection[tw] OR "Smith & Nephew"[tw] OR metasul[tw] OR zimmer[tw] OR Ring[tw] OR Stanmore[tw] OR Muller[tw] OR mckeefarrar[tw] OR "mckee farrar"[tw] OR "mckeefarrar"[tw] OR "birmingham hip"[all fields] OR "birmingham hips"[all fields] OR "BHR"[tw] OR "articular surface replacement"[all fields] OR "ASR"[tw] OR "comet"[tw] OR "variall"[tw] OR "different bearings"[tw] OR "different bearing materials"[tw] OR "Metal-on-Metal Joint Prostheses"[Mesh] OR "MoM"[tw] OR metalonmetal\*[all fields] OR "metal-on-metal"[all fields] OR "metal on metal"[all fields] OR "resurface"[all fields] OR "resurfacing"[all fields] OR resurfac\*[all fields]) AND (tha[tw] OR "total hip"[All Fields] OR "total hips"[All Fields] OR ("total joint"[All Fields] OR "total joints"[All Fields]) AND ("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields] OR "hips"[All Fields])) OR ((total[All Fields] AND ("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields])) AND (("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR "prostheses"[All Fields] OR "implants"[All Fields] OR "prosthesis"[All Fields] OR "implant"[All Fields] OR prosthetic[All Fields] OR endoprosthesis[All Fields] OR endoprostheses[All Fields] OR endoprosthetic[All Fields] OR "arthroplasty"[MeSH Terms] OR "arthroplasty"[All Fields] OR arthroplast\*[All Fields] OR replacement[tiab])) OR "arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR ("arthroplasty"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "hip"[All Fields]) OR "hip replacement arthroplasty"[All Fields] OR "arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR ("arthroplasty"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "hip"[All Fields]) OR "hip replacement arthroplasty"[All Fields] OR ("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields]) AND ("arthroplasty"[MeSH Terms] OR "arthroplasty"[All Fields])) OR ("hip"[All Fields] AND "replacement"[All Fields]) OR "hip replacement"[All Fields]) OR "hip prosthesis"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) OR "hip prostheses"[All Fields]) AND (RCT[all fields] OR RCTS[all fields] OR "random"[all fields] OR random\*[all fields] OR "randomised"[all fields] OR "randomized"[all fields] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Double-Blind Method"[mesh] OR "Single-Blind Method"[mesh] OR "Random Allocation"[mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Control Groups"[tw] OR "Control Group"[tw] OR "Research Design"[Mesh:NoExp] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "trial"[ti]))

### 2. Havainnoivat kokeet:

((ASR[tw] OR DePuy[tw] OR BHR[tw] OR Finsbury[tw] OR "Smith and Nephew"[tw] OR Conserve Plus[tw] OR Wright Medical Technology[tw] OR Cormet[tw] OR cormet 2000[tw] OR Corin[tw] OR Durom[tw] OR Zimmer[tw] OR McMinn[tw] OR Corin Group[tw] OR Accis[tw] OR Implantcast[tw] OR Adept[tw] OR Eska-Bionik[tw] OR Eska[tw] OR Icon[tw] OR "International Orthopaedics"[tw] OR Mitch[tw] OR Stryker[tw] OR Recap[tw] OR Biomet[tw] OR Minimally Invasive Hip Resurfacing[tw] OR Comis Orthopaedics[tw] OR Comis[tw] OR BMHR[tw] OR Birmingham[tiab] OR Mid-Head Resection[tw] OR "Smith & Nephew"[tw] OR metasul[tw] OR zimmer[tw] OR Ring[tw] OR Stanmore[tw] OR Muller[tw] OR mckeefarrar[tw] OR "mckee farrar"[tw] OR "mckeefarrar"[tw] OR "birmingham hip"[all fields] OR "birmingham hips"[all fields] OR "BHR"[tw] OR "articular surface replacement"[all fields] OR "ASR"[tw]

OR "comet"[tw] OR "variall"[tw] OR "different bearings"[tw] OR "different bearing materials"[tw] OR "Metal-on-Metal Joint Prostheses"[Mesh] OR "MoM"[tw] OR metalonmetal\*[all fields] OR "metal-on-metal"[all fields] OR "metal on metal"[all fields] OR "resurface"[all fields] OR "resurfacing"[all fields] OR resurfac\*[all fields]) AND (tha[tw] OR "total hip"[All Fields] OR "total hips"[All Fields] OR (("total joint"[All Fields] OR "total joints"[All Fields]) AND ("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields] OR "hips"[All Fields])) OR ((total[All Fields] AND ("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields])) AND (("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR "prostheses"[All Fields] OR "implants"[All Fields] OR "prosthesis"[All Fields] OR "implant"[All Fields] OR prosthetic[All Fields] OR endoprosthesis[All Fields] OR endoprostheses[All Fields] OR endoprosthetic[All Fields] OR "arthroplasty"[MeSH Terms] OR "arthroplasty"[All Fields] OR arthroplast\*[All Fields] OR replacement[tiab])) OR "arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR ("arthroplasty"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "hip"[All Fields]) OR "hip replacement arthroplasty"[All Fields] OR "arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR ("arthroplasty"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "hip"[All Fields]) OR "hip replacement arthroplasty"[All Fields] OR (("hip"[MeSH Terms] OR "hip"[All Fields]) AND ("arthroplasty"[MeSH Terms] OR "arthroplasty"[All Fields])) OR ("hip"[All Fields] AND "replacement"[All Fields]) OR "hip replacement"[All Fields]) OR "hip prosthesis"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) OR "hip prostheses"[All Fields]) AND ("Neoplasms/etiology"[mesh] OR "mortality"[Subheading] OR "mortality"[tw] OR "mortality"[mesh] OR "Cause of Death"[mesh] OR "Neoplasms/epidemiology"[majr] OR "Osteoarthritis, Hip/mortality"[mesh] OR "Cardiomyopathies"[Mesh] OR "Cardiomyopathies"[tw] OR "Cardiomyopathy"[tw] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "renal failure"[tw] OR "kidney failure"[tw] OR "Observational Study"[Publication Type] OR "Observational Study"[tw] OR "Observational Studies"[tw] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh]))