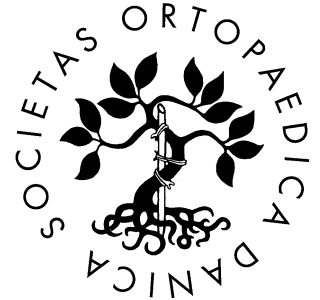




Metal on Metal (MoM)

Udredningsprogram for patienter med MoM standard THA med stort hoved eller resurfacing THA



**Vedtaget på Dansk Selskab for Hofte- og knæalloplastik Kirurgi's (DSHK's)
generalforsamling den 27. oktober 2010 og tiltrådt af
Dansk Ortopædisk Selskab**

Udarbejdet af ad hoc udvalget:

Søren Overgaard, Formand (DSHK), Professor
Odense Universitetshospital (formand for udvalget)

Ole Ovesen, Overlæge
Odense Universitetshospital

Jeannette Penny, PhD-studerende, reservelæge
Køge Sygehus

Michael Ulrich-Vinther, Medl. styregruppen for DHR, Overlæge
Århus Sygehus

Jens Stürup, Overlæge
Rigshospitalet

Appendiks: Antal indsatte MoM THA i Danmark

Bilag 1. MHRA: Medical Device Alert. Ref: MDA/2010/033 Issued: 22 April 2010 at 14:00. All metal-on-metal (MoM) hip replacements.

Bilag 2. BOA: Metal On Metal Hip Replacement and Hip Resurfacing Arthroplasty : What does the MHRA Medical Device Alert mean?

Bilag 3. Flowchart: Udredningsprogram for patienter MoM med standard THA med stort hoved eller RTHA

Relevant læsning:

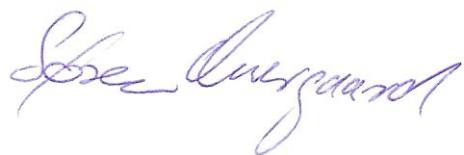
- *Referenceprogram for Total Hoftealloplastik*
- *Addendum til referenceprogrammet: "Total hoftealloplastik, et referenceprogram, 2006". Metal-on-metal resurfacing total hoftealloplastik*

Udredningsprogrammet

Metal on Metal (MoM) - Udredningsprogram for patienter med MoM standard THA med stort hoved eller resurfacing THA

er vedtaget på Dansk Selskab for Hofte- og knæalloplastik Kirurgi's (DSHK's) generalforsamling den 27. oktober 2010 og er tiltrådt af Dansk Ortopædisk Selskab.

DSHK og Dansk Ortopædisk Selskab (DOS) anbefaler at afdelinger og klinikker i Danmark, der har udført og udfører MoM følger deres patienter i henhold til udredningsprogrammet.



Søren Overgaard

Formand for DSHK



Per Kjærsgaard-Andersen

Formand for DOS

Baggrund for udvalgets arbejde og udredningsstrategien

Advarslen fra Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA,) UK (Bilag 1), med opfølgning fra British Orthopaedic Association (BOA) (Bilag 2) omhandler metal-metal artikulation (MoM) ved total hoftealloplastik (THA).

Den har foranlediget at DSHK efter aftale med DOS har nedsat et ad hoc udvalg med følgende kommissorium:

Udarbejdelse af forslag til udredningsstrategi for patienter med metal-metal hoftealloplastik (Standard THA med stort hoved og resurfacing THA (RTHA))

Advarslen har følgende hovedpunkter (MHRA):

- Den vedrører alle MoM, dvs både resurfacing (RTHA) og standard total hoftealloplastik (THA)
- Hovedparten af patienterne med MoM har velfungerende hofter og har en lav risiko for udvikling af alvorlige komplikationer
- Et lille antal patienter udvikler bløddelsprocesser på baggrund af reaktion til wear partikler
- Wear partikler kan forårsage bløddels-nekroser og forringe outcome efter revision
- Tidlig revision af dårligt fungerende MoM skulle give et bedre outcome

Bemærk: Advarslen ikke tager hensyn til caput-størrelse samt gælder for alle MoM både stemmede proteser & resurfacing samt varianter heraf.

Man foreslår følgende udredning (MHRA):

For patients implanted with MoM hip replacements:

- *follow up patients at least annually for five years postoperatively and more frequently in the presence of symptoms. Beyond five years, follow up in accordance with locally agreed protocols*
- *investigate patients with painful MoM hip replacements. Specific tests should include evaluation of cobalt and chromium ion levels in the patient's blood and cross sectional imaging including MRI or ultrasound scan*
- *consider measuring cobalt and chromium ion levels in the blood and/or cross sectional imaging for the following patient groups:*
 - > *patients with radiological features associated with adverse outcomes including component position*
 - > *patients with small component size (hip resurfacing arthroplasty only)*
 - > *cases where the patient or surgeon is concerned about the MoM hip replacement*
 - > *cohorts of patients where there is concern about higher than expected rates of failure*
- *if either cobalt or chromium ion levels are elevated above seven parts per billion (ppb), then a second test should be performed three months after the first in order to identify patients who require closer surveillance, which may include cross sectional imaging*
- *if imaging reveals soft tissue reactions, fluid collections or tissue masses then consider revision surgery.*

Note: Measurements of cobalt or chromium ions should be carried out by laboratories participating in the Trace Elements External Quality Assessment Scheme (TEQAS) (<http://www.sas-centre.org/home.html>).

Bemærk: Ion-analyser skal foretages på certificerede laboratorier.

Indledning

MoM artikulationer ved THA er indenfor de seneste få år blevet meget populære på baggrund af formodet lille wear samt mulighed for anvendelse af stort caput. Lille wear betyder dog ikke lille antal producerede partikler, som er beskrevet at være ca. 500 gange større per år end ved metal-polyethylen (18). Stort caput kan teoretisk set medføre mulighed for større bevægelighed af hoften samt nedsat luksationsrisiko. Ifølge Dansk Hoftealloplastik Register er der i Danmark fra 1995-2009 i alt indsat 3269 MoM heraf 1098 RTHA. 341 af RTHA er indsat på kvinder.

MoM har desværre vist sig at være forbundet med udvikling af pseudotumor, der er en sjælden, men alvorlig komplikation, idet den i de fleste tilfælde er beskrevet at medføre revision.

Patogenesen er uklar, men flere faktorer spiller sandsynligvis en rolle herunder en lokal toksisk effekt på baggrund af metal partikler samt overfølsomhed i form af en type IV hypersensitivitets reaktion (se nedenfor)(18).

Pseudotumor er en eksklusionsdiagnose. Den er ikke histologisk veldefineret med mindre, at der er ALVAL tilstede (Se nedenfor). Årsagssammenhæng imellem pseudotumor og MoM artikulation er ikke entydig, hvilket bekræftes af at f.eks. Harris allerede i 1976 beskrevet et tilfælde med aggressiv granulomatøs læsion i forbindelse med en cementeret THA med metal-polyethylen artikulation (19).

Der foreligger ikke konsensus omkring den billeddiagnostiske definition af pseudotumor (Se nedenfor), hvilket måske kan forklare at incidensen af pseudotumor rapporteres noget forskellig.

Det kan ikke udelukkes at resultaterne efter MoM er design-relaterede, samt at forskellig metallurgi fabrikaterne imellem, har betydning for udvikling af slidpartikler. Dagens produkter skønnes dog i langt de fleste tilfælde at være fremstillet af såkaldt high-carbon Cr-Co legering, der ifølge ex vivo studier skulle have den bedste slidprofil.

Diagnosticering af pseudotumor og ion-måling har fået en central plads i udredningsprogrammet idet forhøjet ion koncentration korrelerer med forekomsten af pseudotumor. Det skal dog anføres at ikke alle pseudotumorer har forhøjet ion koncentration.

Beskrivelse af pseudotumor

Litteraturen rummer ikke en klar definition af pseudotumor, hvilket måske kan forklare nogen variation i de beskrevne incidens rater. Vi har i dette skrift forholdt os kritiske til begrebet og har afgrænset det som anført nedenfor.

Definition og diagnose. Pseudotumor er beskrevet i relation til både hofte- og knæalloplastikker med såvel metal/polyethylen som metal/metal artikulation. De første beskrivelser er cirka 30 år gamle (19). Pseudotumor defineres som at være en ikke neoplastisk forstørret mængde væv, der ligner en tumor. Pseudotumor ved THA er en granulomatøs tumor eller en destruktiv cystisk læsion (1). Den betragtes som en eksklusionsdiagnose, hvorfor malignitet skal udelukkes ved biopsier. Diagnosen pseudotumor stilles derfor ved at sammenholde de kliniske og billeddiagnostiske fund med histologien. Der er beskrevet tilfælde med inficeret pseudotumor ved THA (15). Pseudotumor er i de tidligste tilfælde diagnosticeret 2 måneder postoperativt (14).

Epidemiologi. Incidensen of pseudotumor rapporteres fra 1- 8 % indenfor 5 år efter primær kirurgi ved MoM(1,8,12). Standard THA med stort hoved rapporteres at have en incidens på 6 %, mens asymptomatisk pseudotumor er set i op til 8 % af patienterne med RTHA med korrelation til forhøjet ion-mål (8).

Symptomer og debut. Pseudotumor er oftest forbundet med lyskesmerter på diagnosetidspunktet. Fra USA er rapporteret at ca. 15-18 % af patienter med RTHA og standard THA med stort hoved har lyske smerter 1-2 år postoperativt modsvarende ca. 7 % med konventionel artikulation (17). Flere patienter med pseudotumor har ikke været symptomfrie på noget tidspunkt postoperativt. Der er også beskrevet symptomfrie perioder op til 58 måneder efter operation (14). Gennemsnit for symptomdebut er omkring 2 år (13).

Klinik. Pseudotumorerne kan være palpable og medføre lokale tryk-symptomer på nabovæv og strukturer herunder nerver og kar.

Billeddiagnostik. Billeddiagnostik anvendes både ultralyd, CT- og MR-scanning til diagnosticering af pseudotumor (13). Ultralyd anvendes i flere centre som billeddiagnostiks screenings modalitet (Oxford, personlig kommunikation). Fordelen ved ultralyd er at man undgår metal artefakt samt at man umiddelbart kan tage en biopsi. Enkelte studier beskriver artrografi, hvorved kommunikationen til hofteledet kan vurderes (13).

Flere radiologer har iht. definitionen beskrevet pseudotumor som en abnorm bløddelsmasse uden mistanke om malignitet (9,10,13). Pseudotumor ses som vævsforandringer, der opstår i det peri-prostetiske væv og kan umiddelbart ligne en tumor. Størrelsen kan variere meget. De kan være solide eller cystiske med eller uden kommunikation til leddet (3). De fleste studier finder den typiske læsion som en cystisk masse lateral for eller bag hofteledet fulgt af en overvejende solid masse foran leddet, involverende psoas eller bursa (1,9,13). Pseudotumor er altså ikke blot et væske fyldt hulrum som kan ses ved f.eks. hygromer og bursadannelser.

Ved MR-scanning beskrives læsionen isointens på T1 vægtede billeder, hyperintens på T2 vægtede, med et irregulært lavt signal perifert varierende i tykkelse. Nogle billeder kan få et uskarpt signal tab i kanterne af en læsion beskrevet som "blooming" antageligt fordi læsionen indeholder mikroskopisk metal debris (9). På almindeligt røntgen kan ses osteolyse og eventuel aseptisk løsning af protese komponenterne. De danske erfaringer med MR-scanning ved MoM THA er begrænsede, men radiologerne beskriver problemer med artefakter på højfelts-scannere (3 tesla), mens artefakterne er mindre på lav-felts scannere (1 tesla). Der findes soft-ware programmer der kan reducere mængden af artefakter.

Histologi. Den histologiske undersøgelse skal udelukke malignitet og infektioner. Ved pseudotumor ses ofte granulocytær reaktion med en overvægt af lymfocytær inflammation samt metal partikler. Nekrose

forekommer ofte. Herudover kan der være en synovial lining samt vekslende tykkelse af fibrin lag (1,11). "Aseptic Lymphocytic Vasculitis and Associated Lesions" (ALVAL) er defineret af Willert et al i 2005 som et histologisk fund og tolkes som en forsinket type IV hypersensitivitets reaktion (2). Campell et al. sammenlignede histologien hos patienter opereret for pseudotumor og fandt at patienter der blev revideret på baggrund af højt wear havde en lavere ALVAL score end patienter, der var mistænkt for hypersensitivitet (11). ALVAL-scoren er valideret ved interobservatør studie og man har fundet en kappa-værdi på 0.71, hvilket er tilfredsstillende (11).

Blodprøver. Infektions parametrene kan være let forhøjet ved pseudotumor, men her skal primært mistænkes infektion og patienten skal udredes i henhold hertil (1).

Implantat. Pseudotumor er set i forbindelse med en række forskellige firma-produkter både RTHA og standard THA med stort hoved.

Behandling. Såfremt pseudotumor diagnosticeres, overvejes revisionskirurgi med udskiftning af artikulationen og fjernelse af pseudotumor. Ved resurfacing er anbefales at skifte til standard THA. Ved revision af RTHA på grund af pseudotumor er outcome dårligere end ved almindelig revision (16). Der er ikke publiceret tilsvarende studier på THA med stort metal caput.

Reference liste

1. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, Ostlere S, Athanasou N, Gill HS, Murray DW. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:847–851
2. Willert HG et al: Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints: A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:28-36
3. Griffiths HJ, Burke J, Bonfiglio TA. Granulomatous pseudotumors in total joint replacement. *Skeletal Radiol.* 1987;16(2):146–52
4. Ritter MA. The Anatomical Graduated Component total knee replacement: a long-term evaluation with 20-year survival analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Jun;91(6):745–9
5. Madan S et al. Recurrent intrapelvic cyst complicating metal-on-metal cemented total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120: 508–10.
6. Counsell A, Heasley R, Arumilli B, Paul A. A groin mass caused by metal particle debris after hip resurfacing. *Acta Orthop Belg.* 2008 Dec;74(6):870–4
7. Sieber HP, Rieker CB, Köttig P. Analysis of 118 second-generation metal-on-metal retrieved hip implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Jan;81(1):46–50
8. Kwon, Y.M., et al., Lymphocyte proliferation responses in patients with pseudotumors following metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J.Orthop.Res.*, 2009.
9. Toms A P, Marshall T J, Cahir J, Darrah C, Nolan J, Donell S T, Barker T, Tucker J K. MRI of early symptomatic metal-on-metal total hip arthroplasty: a retrospective review of radiological findings in 20 hips. *Clin Radiol* 2008; (63): 49-58
10. Hart A J, Sabah S, Henckel J, Lewis A, Cobb J, Sampson B, Mitchell A, Skinner J A. The painful metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 2009; (91): 738-744
11. Pat Campbell PhD, Edward Ebramzadeh PhD, Scott Nelson MD, Karren Takamura BA, Koen De Smet MD, Harlan C. Amstutz MD Histological Features of Pseudotumor-like Tissues from Metal-on-Metal Hips. *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468:2321–2327
12. Deprez P, Van den Berghe L, Demuyneck M. High early revision rate due to pseudotumor formation in metal-on-metal large head diameter THA. *AAOS* 2010
13. Christopher. S. J. Fang & Paul Harvie & Christopher L. M. H. Gibbons & Duncan Whitwell & Nicholas A. Athanasou & Simon Ostlere. The imaging spectrum of peri-articular inflammatory masses following metal-on-metal hip resurfacing. *Skeletal Radiol* (2008) 37:715–722
14. H. Pandit, M. Vlychou, D. Whitwell, D. Crook, R. Luqmani & S. Ostlere, D. W. Murray, N. A. Athanasou Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune response. *Virchows Arch* (2008) 453:529–534
15. Watters TS, Eward WC, Hallows RK, Dodd LG, Wellman SS, Bolognesi MP. Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Jul 7;92(7):1666-9

16. Grammatopolous G, Pandit H, Kwon YM, Gundle R, McLardy-Smith P, Beard DJ, Murray DW, Gill HS. Hip resurfacings revised for inflammatory pseudotumour have a poor outcome. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Aug;91(8):1019-24.
17. Bartelt RB, Yuan BJ, Trousdale RT, Sierra RJ. The prevalence of groin pain after metal-on-metal total hip arthroplasty and total hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Sep;468(9):2346-56
18. Mabileau G, Kwon YN, Pandit H et al. Metal-on-metal hip resurfacing, A review of periprosthetic biological reactions. *Acta Orthop* 2008; 79: 734-747
19. Harris WH, Schiller AL, Scholler JM, Freiberg RA, Scott R. Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Am]* 1976; 58-A: 612-8.

Risikofaktorer for forhøjede ion mål, revision ved RTHA og udvikling af pseudotumor

Betydningen af komponent placering og hovedstørrelse for ion-mål

Brodner et al (2004) undersøgte effekten af cup placering på Cr og Co ioner i serum (1). Der fandtes ingen signifikant forskel mellem 3 grupperinger af cup inklination, men 3 kvinder med cup inklination på 58, 61 og 63 grader havde meget høje værdier.

R De Haan et al (2008) valgte med henvisning til ovenstående artikel en cup inklination på 55 gr som grænsen til en for stejl cup (2). De fandt signifikant højere Cr og Co ion koncentrationer i serum hos patienter med stejle cupper. D J Langton (2008) fandt med ASR proteser (senere trukket tilbage grundet for høje ion-værdier på grund af uacceptabel høj revisionsrate i det engelske register) at ved små hoveder (<51 mm), var der signifikant korrelation mellem cup inklination og Cr & Co ion værdier (3). Dette forhold kunne ikke genfindes ved de store hoveder (>53 mm).

Det er lidt usikkert hvorvidt anteversionsvinklen umiddelbart kan overføres til standard proteser med store hoveder idet "range of motion" her er større og dermed impingement-problematikken mindre end ved resurfacing (4). Effekten af for stor eller lille anteversion var dog ikke så stor som ved for stor cup inklination.

Store metalhoveder har bedre tribologiske egenskaber end små hoveder og giver lavere ion koncentrationer i blodet (5). Ved 28 mm hoveder findes ionværdier oftest under 7 ppb, men i disse tilfælde drejer et sig om et metal inlay i en polyethylen cup (1). Hoveder på 28 mm har "boundary lubrication" og relativt høj slitage. 32 mm hoveder ligger lige på kanten til "mixed-lubrication" og giver mulighed for mindre slitage. Hoveder på 36 mm og derover arbejder overvejende i området "mixed lubrication" og giver mindre slitage. Slitagen aftager dog yderligere op til 54 mm hoveder (4). Lubrications teorier er fremsat ud fra ex vivo studier.

Et nyligt studie viste at patientgruppen med smerter og forhøjet ion-mål havde små komponenter og en øget cup anteversion sammenlignet med kontrolgruppen uden smerter (5).

Der synes at være konsensus omkring en kritisk cup inklination på 55 grader. Ved hovedstørrelse 53 mm eller større er positioneringen af cuppen dog knap så vigtig. Der er ikke belæg for nogen minimums-inklination, men for flade cupper bør nok undgås. Der er ikke fundet belæg for nogen minimum størrelse på "store" metalhoveder men små hoveder kræver mere præcis positionering. Man bør stile mod en anteversionsvinkel i intervallet 10 til 30 gr. Lidt større anteversionsvinkel end 30 gr. er dog ikke nødvendigvis et stort problem ved store metal / metal artikulationer, om end der mangler studier på dette område. For ringe anteversion har ikke den store effekt på ion niveauet (5).

Reference liste

- 1) Brodner et al. Cup inclination and serum concentration of Cobalt and Chromium after metal on metal total hip arthroplasty. *J arthroplasty* 2004;19:66-70
- 2) R De Haan et al. Correlation between inclination of the acetabular component and metal ion levels in metal-on-metal hip resurfacing replacement. *J Bone Joint Surg* 2008;90B:1291-1297
- 3) DJ Langton et al. The effect of component size and orientation on the concentration of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg* 2008;90B:1143-1151
- 4) Malviya A et al. Metal-on-metal Total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2010;92A:1675-1683).
- 5) Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Hallab NJ, Natsu S, Nargol AV. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92:38-46.

Køn som risikofaktor for revision ved RTHA

I det australske National Joint Replacement Registry årsrapport fra 2009 er revisionsraten efter 7 år godt dobbelt så høj hos kvinder som hos mænd med RTHA (8.7 vs. 3.8). Det konkluderes i rapporten at dette i det

væsentlige kan forklares ved anvendelse af mindre komponenter hos kvinder. Man har i rapporten inddelt i "femoral head size" < 50 mm og ≥ 50 mm og med denne inddeling er der ikke forskel i revisionsraten kønnene imellem. Forskelle i indikationerne for revision hos de 2 køn fremgår ikke (1).

To publikationer fra 2010 støtter ovennævnte konklusion (2,3). I et amerikansk materiale på 1107 hofter, indgår tilsyneladende alle diagnoser og kvinder er opereret op til 78 år. Fem års overlevelse for mænd 96.5% - for kvinder 93.2%. Denne forskel forsvinder imidlertid når der justeres for komponent størrelse ($< 48\text{mm} \geq 48$) (2). I et Engelsk materiale på 2123 hofter indgår kun hofter med artrose. Den samlede 5 års overlevelse var 97.5 %. Risikoen for revision fandtes signifikant relateret til kvindeligt køn og små komponenter. Når disse 2 variable blev analyseret videre fandtes ingen signifikant betydning af kønnet alene for revision. Kun komponent størrelse udgjorde en statistisk signifikant og selvstændig risiko. Risikoen stiger med knap 5 for hver gang caput diameteren falder med 4 mm (3). I begge materialer udgør aseptisk løsning og collum femoris fraktur de hyppigste årsager til revision. Pseudotumor er ikke beskrevet.

Pseudotumor ved RTHA

Forekomsten af asymptomatiske pseudotumorer ved RTHA er opgjort til 4-8 % (5,16). Både symptomgivende (1%) og ikke symptomgivende pseudotumorer korrelerer med høje ion koncentrationer (5,6,16,17). De rapporterede tilfælde af pseudotumorer udgøres overvejende af kvinder (antal kvinder/ total antal); Pandit (4) 17/17, Kwon (5) 5/6, Glyn-Jones (6) 22/26, Deprez (7) 6/7, Hart (8) 8/15, Fang (14) 13/13 og Grammatopoulos (18) 25/31. Det kvindelige køn synes således at være en selvstændig risikofaktor for udvikling af pseudotumor (6). Hvorfor kvindeligt køn er en selvstændig risikofaktor fortæber sig indtil videre. Der er spekuleret i at det måske kan hænge sammen med at der er flere kvinder med dysplasi, som vel at mærke forbliver udiagnosticerede, men som kan tænkes at medføre en for stor samlet anteversion af den kunstige hofte og dermed øget risiko for posterior impingement (=øget slid) (14). En anden forklaring kan være at flere kvinder end mænd på forhånd er sensibiliserede for metal.

Cup placering har også en betydning for udvikling af pseudotumor. Grammatopoulos et al (2010) fandt i et studie over 31 reviderede RTHA sammenlignet med 58 kontroller en 4 gange forøget risiko for pseudotumor ved placering af cup uden for intervallet 45 gr inklination +/- 10 gr og 20 gr anteversion +/- 10 gr (18).

Pseudotumor ved MoM THA med stort hoved

Kun et enkelt arbejde har kunnet påvise kvindeligt køn som en uafhængig risiko for udvikling af forhøjede ion-værdier (9). Der var her justeret for komponent størrelse og cup placering.

Et enkelt arbejde har målt metal ioner ved en ucementeret THA med 28 mm metal-on-metal artikulation (Metasul). Her var der ingen signifikant forskel på værdierne hos mænd og kvinder (10).

Med hensyn til standard THA med stort hoved, er der flere nyere arbejder som kunne tyde på at disse proteser udgør et større problem ved RTHA; dels i forhold til udvikling af forhøjede ion værdier og dels i forekomst af pseudotumorer. Deprez et al fandt 7/120 (6 %) tilfælde af symptomgivende pseudotumor efter gennemsnitlig 4 års follow-up ved standard THA med stort hoved (7).

To arbejder har set på ion mål ved standard THA med stort hoved og har fundet at disse var signifikant højere (faktor 3-5) end ved RTHA med tilsvarende artikulationer (11,12). Ion målene ser også ud til at fortsætte med at stige udover 2 år i modsætning til ved RTHA. Man har bl.a. peget på mulig betydning af den øgede modularitet ved anvendelse af adaptorer og at det såkaldte "åbne caput" medfører en større kontaktflade for passiv metal korrosion (12).

Pseudotumor ses både i forbindelse med RTHA og standard THA med stort hoved med forhøjede og normal ion koncentration (13). Ved normal ion koncentration har Cambell et. al foreslået at tilstanden skyldes hypersensitivitets reaktion.

Reference liste

1. www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/
2. Amstutz HC, Wisk LE, Duff MJL. Sex as a patient selection criterion for metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010 (in press)

3. McBryde CW, Theivendran K, Thomas AMC, Treacy RBC, Pynsent PB. The influence of head size and sex on the outcome of Birmingham hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2010; 92-A: 105-112
4. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P et al. Pseudotumors associated with metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2008; 90-B: 847-851
5. Kwon YM, Ostlere SJ, McLardy-Smith P et al. "Asymptomatic" pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010 (in press)
6. Glyn-Jones S, Pandit H, Kwon YM et al. Risk factors for inflammatory pseudotumour formation following hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2009; 91-B: 1566-1574
7. Deprez P, Van den Berghe L, Demuyneck M. High early revision rate due to pseudotumor formation in metal-on-metal large head diameter THA. AAOS 2010
8. Hart AJ, Sabah S, Henckel J et al. The painful metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2009; 91-B: 738-744
9. Penny JO, Varmarken JE, Ovesen O, Overgaard S. Metal ions and lymphocyte counts in the bedding-in period. An RCT between Reurfacing (RHA) and ceramic on poly THA. DOS 2010
10. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G et al. Ion release in patients with metal-on-metal hip bearings in total joint replacement. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 467-474
11. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV et al. Metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal hip arthroplasty. *CORR* 2010; 468: 318-325
12. Vendittoli PA, Amzica T, Roy AG et al. Metal ion release with large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010 (in press)
13. Pat Campbell PhD, Edward Ebramzadeh PhD, Scott Nelson MD, Karren Takamura BA, Koen De Smet MD, Harlan C. Amstutz MD Histological Features of Pseudotumor-like Tissues from Metal-on-Metal Hips. *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468:2321–2327
14. McMinn D, Daniel J, Pradhan C et al. 10-year results of modern hip resurfacing: Hip function, clinico-radiological and CT scan assesment. #P098, AAOS, Las Vegas 2009.
15. Christopher. S. J. Fang & Paul Harvie & Christopher L. M. H. Gibbons & Duncan Whitwell & Nicholas A. Athanasou & Simon Ostlere. The imaging spectrum of peri-articular inflammatory masses following metal-on-metal hip resurfacing. *Skeletal Radiol* (2008) 37:715–722
16. Kwon, Y.M., et al., Lymphocyte proliferation responses in patients with pseudotumors following metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J.Orthop.Res.*, 2009.
17. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Hallab NJ, Natsu S, Nargol AV. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:38–46.
18. G Grammatopoulos et al. Optimal acetabular orientation for hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2010;92B:1072-1078)

Måling af sporstoffer

Metoder til ion måling

Ion måling kan foretages med anvendelse flere forskellige metoder: Inductively coupled plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) og Inductively coupled plasma Sector Field Magnet Spectrometry (ICP-SFMS). Den sidste metode, (ICP-SFMS), er at foretrække da den kan håndtere helblod og ikke kun serum samt desuden måle flere sporstoffer i en analyse.

Fra sporstoflaboratorium opgives følgende værdier i µg/l svarende til ppb (parts per billion): Serum: Cr (0.2), Co (0.05) og helblod: Cr (0.7), Co (0.1), der er LOQ (Limits of quantification) svarende til den grænse hvor man kan finde forskel imellem to værdier. Detectionsgrænsen er væsentlig lavere.

Tolkning af ion måling

En ion koncentration på over 7 ppb (parts per billion, svarende til µg/l) betragtes som værende forhøjet i henhold til MHRA og BOA (Bilag 1 og 2). Denne grænseværdi er fastsat af Hart et al (1,2) og bygger på dels et studium omkring effekten af ioner på antallet af cirkulerende lymfocytter samt et endnu ikke publiceret studie omkring komponent malposition (personlig kommunikation). Ved tolkning skal det erindres at en lav ion måling ikke sikkert kan udelukke en pseudotumor.

Ved forhøjede målinger anbefales at de gentages samt at patienten pauserer med indtag af mineraler.

Sporstof analyselaboratorier - krav til certificering

Som anført i den engelske advarsel anvendes godkendte laboratorier.

Sporstoflaboratorierne skal leve op til ISO 17025, der er en international standard (International Organization for Standardization) med generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence. Det er en generisk standard, der kan anvendes til akkreditering af alle former for ”prøvning”, bla. Miljøprøvning og ”prøvning” i sundhedssektoren.

ISO 17025 fortæller om de generelle krav til kompetence til at udføre analyser, herunder kalibrering. Der er 15 management krav og 10 tekniske krav, som skal være opfyldt for at et laboratorium kan blive akkrediteret.

Akkrediterede laboratorier i Danmark

I øjeblikket findes der ikke certificerede laboratorier på fuldblod i Danmark.

Teknologisk Institut er certificeret på serum. Herudover findes der flere forskningslaboratorier. Hvorvidt disse er certificerede, er ikke afklaret.

Et Internationalt firma (ALS Group) med filial i København (Jagtvej 115E, 2200 Kbh, tlf. 3585 6400) udfører fuldblods analyser, der bliver udført Sverige:

ALS Laboratory Group, ALS Scandinavia AB

Aurorum 10, S-977 75 Luleå, Sweden - Phone: +46 920 28 9900, Direct: +46 920 289912

www.alsglobal.com <<http://www.alsglobal.com/>>

Praktiske forhold omkring prøvetagning

Helblod: Handsker og afspritning. Der skal benyttes sporstofsrør (i plastik) Fx. trace element 6/7 mL Plus K2EDTA tube(368381) fra Becton Dickinson, som kan tåle at gå direkte i fryseren. Prøven kan trækkes med enten stål nål, hvoraf det første glas kasseres/bruges til andre analyser, eller via venflon der drypper direkte ned i prøveglasset (3). Der skal bruges minimum 2 mL til analysen.

Prøven fryses ned i beholderen og sendes på is til laboratoriet. Undersøgelse planlagt for at se om prøven kan tåle at sendes ufrossen.

Såfremt man vælger omhælde blodet i anden beholder er det indtil videre anbefalet at dette gøres i sporstofslaboratorier for at undgå evt. forurening. (4).

Serum: Som ved helblod dog benyttes serum trace element rør.

Da serum skal skilles ud fra blodet, er det nødvendigt med afpipettering til fx nunc rør. Dette må foregå i sporstofslaboratorier og rør og utensiler skal være syrevaskede (4) . Der skal bruges min 1 mL til analysen.

Økonomiske betragtninger ved indførelse af udredningsprogrammet

- a. MR/CT og ultralyds-scanning koster ca. dkr. 2000
- b. Ion-måling koster ca. dkr. 600 inkluderet krom og kobolt målt på helblod på certificeret sporstoflaboratorium på ”bedste” apparatur plus forsendelse til laboratoriet.
- c. Ekstra kontroller ambulant, røntgen etc og deres afledte konsekvenser er ikke værdisat.

Reference liste

- 1) Hart, A. J.; Adam, J.; Skinner, J. A. et al.: Component malposition in patients with very high metal levels following hip resurfacing: poster P082. Accessible from <http://www3.aaos.org/education/anmeet/anmt2008/poster/posttoc.cfm?Category=ARHIP>. In American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Edited, San Francisco, 2008.
- 2) Hart, A. J.; Skinner, J. A.; Winship, P. et al.: Circulating levels of cobalt and chromium from metal-on-metal hip replacement are associated with CD8+ T-cell lymphopenia. *J Bone Joint Surg Br*, 91-B(6): 835-842, 2009.
- 3) Penny JØ, Overgaard S. Serum chromium levels sampled with steel needle versus plastic IV cannula. Does method matter? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010 Jan;92(1):1-4.
- 4) MacDonald SJ, Brodner W, Jacobs JJ. A consensus paper on metal ions in metal-on-metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2004 Dec;19(8 Suppl 3):12-6.

Konklusion

Konklusionen på denne litteratur gennemgang hviler på relativt lille evidensniveau for de citerede artikler, typisk type III og IV. Styrken af det foreslående udredningsprogram ligger derfor også relativt lavt svarende til niveau C-D.

Der er en række uafklarede forhold omkring fastsættelse af relevant ion grænseværdi, årsagssammenhænge og disponerende faktorer og der ønskes afdækket i fremtiden. Der savnes systematiske studier over større kohorter af patienter med MoM THA, der beskriver udvikling af pseudotumor samt risikofaktorer.

Pseudotumor

Incidensen af pseudotumor er fundet til 1-8 % ved RTHA og op til 6 % ved standard THA med stort hoved. Op til 8 % af patienterne kan have en asymptomatisk pseudotumor. Der er beskrevet symptomfrie perioder op til 58 måneder efter operation og tidligste debut er set 2 måneder efter primær operation. Gennemsnit for symptomdebut er omkring 2 år. Der er flere patient-tilfælde der senere får diagnosticeret pseudotumor, der ikke har været smertefrie efter primær operation.

Pseudotumor findes ved alle typer MoM artikulationer inklusive både ved standard THA med stort hoved samt RTHA oftest med forhøjet ion-mål, men ses også ved normal ion koncentration (<7ppb)

Ved diagnosticering af pseudotumor overvejes revision.

Diagnosticering

Ion-måling: Fuldblodsmåling er lettest at håndtere. Co og Cr over 7 ppb er forhøjet. Ved forhøjede målinger anbefales at de gentages samt at patienten pauserer med indtag af mineraler.

Billediagnostik: Ultralyd, CT- og MR-scanning

Biopsi: Udelukke malignitet, samt beskrivelse af fund herunder evt. ALVAL

Infektion udelukkes.

Risikofaktorer

Cup inklinering på over 55 grader ved både standard THA med stort hoved og RTHA er risikofaktor for høje ion-mål. Der er lidt usikkerhed omkring betydningen af cup anteversion. Caput diameter mindre end 50 mm ved resurfacing er risikofaktor for høje ion-mål.

Ved standard THA med stort hoved, er der fundet stigende ion-mål efter 2 år i modsætning til de fleste studier over RTHA.

Kvinder har øget risiko for udvikling af pseudotumor ved RTHA.

Udredningsprogram for patienter med MoM standard THA med stort hoved eller RTHA (Flowchart - bilag 3).

Udredningen af patienter med smerter efter MoM THA er ikke anderledes end ved andre artikulationer og følger det gældende referenceprogram, om udredningen for aseptisk løsning og infektion.

De fleste patienter med pseudotumorer har smerter, men der findes også asymptomatiske tilfælde.

Af hensyn til udelukkelse af ca. 20 % af patienter med smerter over trochantor-området, defineres smerter som værende lokaliseret til lysken samt at være til stede af mindst én måneds varighed og ca. ét år efter primær operation. Anden smertelokalisation og tidligere symptomdebut hindrer ikke udredning.

Cup inklinering over 55 grader, lille caput (<50mm) ved RHA, samt kvindeligt køn ved RTHA er risikofaktorer for høje ion koncentrationer og udviklinger af pseudotumor.

Generelt for alle patienter uafhængig af smerter og ion-mål

Hvis ion-måling er forhøjet gentages den efter 3 måneder og patienten pauserer med indtag af mineraler.

Ved mistanke om pseudotumor anbefales billeddiagnostik samt ion-måling.

Fund af pseudotumor: revision overvejes.

Patienter med smerter

Der foretages ion-måling samt billeddiagnostik. Ved ultralydsfund anbefales verificering med MR/CT-scanning.

Ingen pseudotumor

Normalt ion-mål:

1. Komponentplacering ok: Patienten følges iht. instruks.
2. Cup inklinering > 55 grader: Ion måling gentages indenfor 3 måneder. Hvis fortsat normal overvejelse af ny billeddiagnostik efter 1 år og patienten følges iht. instruks.

Forhøjet ion-mål (Husk at patienten skal pausere med indtag af mineraler):

1. Komponentplacering ok: Ion måling gentages indenfor 3 måneder. Hvis fortsat forhøjet ny billeddiagnostik efter 1 år.
2. Cup inklinering > 55 grader samt forhøjet ion mål: Ion måling gentages indenfor 3 måneder. Hvis fortsat forhøjet evt. ny billeddiagnostik i forløbet. Revision må overvejes hvis vedvarende smerter.

Pseudotumor:

- Revision overvejes.

Patienter uden smerter

Ingen risikofaktorer: Sædvanlig kontrol i henhold til afdelingens instruks.

Risikofaktorer: Der foretages ion-måling

Forhøjet ion-mål: Gentages efter 3 måneder, hvis fortsat forhøjet efter ét år overvejes billeddiagnostik (Husk at patienten skal pausere med indtag af mineraler).

Normalt ion-mål: Sædvanlig kontrol iht. afdelingens instruks.

Pseudotumor:

- Revision overvejes.

Appendix**MoM THAa Dansk Hoftealloplastik Register (DHR):**

DHR indførte i 2002 registrering af liner materiale på registreringsskemaet.

Nedenfor stående udtræk er derfor sket på baggrund af acetabular-komponenten samt caput ved resurfacing. Der er i alt indsat 3269 MoM i Danmark heraf 1098 RTHA. 341 af RTHA er indsat på kvinder.

MoM:	1995-2007	2008	2009	I alt
Komponent: cup både standard THA og RTHA	n	n	n	n
Recap/ M2a-38	1000	500	466	1966
ASR	312	95	114	521
M2a Magnum	64	134	219	417
BHR	81	30	64	175
Conserve	55	32	7	94
Durom	73	3	0	76
MITCH	0	11	9	20
I alt	1585	805	879	3269

Femurkomponent med formodet stort hoved:

RTHA: Recap, ASR og BHR. Durom kan ikke identificeres på baggrund af femurkomponent. MITCH PER er en midt head resektionsprotese

Komponent:	1995-2007	2008	2009	I alt
Femur	n	n	n	n
Recap	313	133	122	568
ASR	219	34	30	283
BHR	84	31	61	176
MITCH PER	0	23	78	101
I alt	616	221	291	1128

Resurfacing:

	primær operation												Total	
	2004		2005		2006		2007		2008		2009		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Køn														
Kvinder	3	23.1	38	32.8	97	34.3	78	29.4	53	26.4	72	32.7	341	31.1
Mænd	10	76.9	78	67.2	186	65.7	187	70.6	148	73.6	148	67.3	757	68.9
I alt	13	100.0	116	100.0	283	100.0	265	100.0	201	100.0	220	100.0	1098	100.0